

Cardiology Update 2017, Davos:

# Prävention des Schlaganfalls – State of the Art und neue Therapieansätze

**Die Antikoagulation bleibt die wichtigste Massnahme zur Prävention eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern. Mit der Einführung der NOAKs haben sich neue Perspektiven ergeben.**

In seiner Einführung zum Satellitensymposium der Firma Bayer anlässlich des Cardiology Update stellte **Prof. Dr. med. Thomas F. Lüscher**, Zürich, die verschiedenen Mechanismen, die zum Schlaganfall führen, vor und gab eine Übersicht über die Vitamin K-Antagonisten und die neuen direkten oralen Antikoagulantien. Er stellte fest, dass nach TAVI eine beträchtliche Anzahl der Patienten einen Schlaganfall erleiden. Man schätzt die Inzidenz auf 1:30, mit abnehmender Tendenz.

Der Referent erwähnte die Zürcher-Daten mit TAVI, die eine starke Abnahme der Todesfälle und der Schlaganfälle bei etwa gleichbleibenden Blutungsereignissen über die Jahre von 2008 bis 2015 zeigen. Prof. Lüscher hielt fest, dass es viele Quellen für embolische Schlaganfälle gibt und dass wir im Laufe des Symposiums mehr darüber lernen würden.



Prof. T. F. Lüscher

## Umgang mit Patienten mit Vorhofflimmern heute – Implikationen der Pioneer AF-PCI Resultate mit Rivaroxaban

Etwa 8% aller Stent-Patienten haben Vorhofflimmern. Das Vorhofflimmern erfordert in den meisten Fällen gemäss CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score eine Antikoagulation. Sie ist der dualen Plättchenhemmung in der Schlaganfallprophylaxe eindeutig überlegen. Das Koronarstenting andererseits macht für eine gewisse Zeit eine Rezidivprophylaxe mit zwei Thrombozytenhemmern erforderlich. Letztere sind bei dieser Indikation wiederum deutlich effektiver als eine Antikoagulation. Die Behandlungsstrategie von Patienten mit Vorhofflimmern und Stent muss die Risiken für Stent-Thrombosen und Schlaganfälle auf der einen Seite sowie Blutungen auf der anderen Seite ausbalancieren. Leitlinien raten bislang dazu, vorübergehend beide Strategien zu kombinieren – Antikoagulation und duale anti-Plättchen-Therapie (DAPT). Dadurch steigt jedoch das Blutungsrisiko. Die WOEST-Studie deutete daraufhin, dass sich das Blutungsrisiko wesentlich senken lässt, wenn man ASS weglässt. Das Thrombose-Risiko stieg dadurch nicht an. Dies waren die Grundlagen, die beim Design der Pioneer AF-PCI-Studie vorlagen, wie **Prof. Dr. med. Christian Bode**, Freiburg, berichtete. Die Dosierungen von Rivaroxaban variieren zwischen Vorhofflimmern und ACS um das Vierfache. Bei ACS und Stenting wird eine DAPT



Prof. C. Bode

+ 2.5 mg Rivaroxaban bid empfohlen, bei Vorhofflimmern 20 mg Rivaroxaban QD. Die Pioneer-AF-PCI-Studie lieferte die lange erwarteten Daten zu Stent + Vorhofflimmern.

In Pioneer wurden 2124 wegen Vorhofflimmerns antikoagulierte Patienten, die im Rahmen einer PCI Stents erhielten, auf drei Behandlungsstrategien randomisiert:

Strategie 1: Rivaroxaban 15 mg/d plus Clopidogrel 75 mg/d oder Rivaroxaban 2.5 BID + DAPT (Vorgehen ähnlich WOEST). Strategie 2: Rivaroxaban 2x 2,5 mg/d plus Clopidogrel (75 mg/d) und ASS (75–100 mg/d). Die stark reduzierte Dosis des Faktor-Xa-Hemmers hatte sich in der ATLAS-Studie bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom bewährt. Strategie 3: Warfarin plus Clopidogrel plus ASS, die konventionelle Therapie.

Rivaroxaban 15mg plus P2Y<sub>12</sub> oder Rivaroxaban 2.5 mg BID + DAPT (Strategie 1) ging mit einer klinisch signifikanten Reduktion der Blutung im Vergleich zur konventionellen Trippel-Therapie einher (HR=0.59; 0.47–0.76, p<0.001, NNT 11 oder HR = 0.63; 0.50–0.80, p<0.001, NNT 12). Kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall waren unter den Gruppen vergleichbar (Rivaroxaban plus P2Y<sub>12</sub> = 6.5%; Rivaroxaban 2.5 mg + DAPT = 5.6%, VKA + DAPT = 6% mit breiten Konfidenzintervallen). Die Raten für Gesamtmortalität oder Hospitalisierung waren in den Rivaroxaban-Armen reduziert (Rivaroxaban 15mg + P2Y<sub>12</sub> = NNT 15, Rivaroxaban 2.5 mg + DAPT NNT = 10).

**FAZIT des Referenten:** Rivaroxaban ist das erste NOAK (vs. VKA), welches Daten einer randomisierten, kontrollierten Studie zu Patienten mit Vorhofflimmern und PCI liefert.

In PIONEER AF-PCI zeigen beide Strategien mit Rivaroxaban ein signifikant besseres Sicherheitsprofil gegenüber VKA+DAPT.

Es wurde eine vergleichbare Wirksamkeit erzielt. Die Studie war aber nicht genügend gepowert, um entweder Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit bezüglich Wirksamkeit eindeutig zu zeigen. Dazu bräuchte es 70000 Patienten.

PIONEER AF-PCI ist eine Guideline-relevante Studie.

## Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern: «Real World»-Evidenz mit NOAKs

NOAKs erwiesen sich als überlegen gegenüber VKA sowohl bezüglich Schlaganfall als auch systemischer Embolie in den randomisierten, kontrollierten prospektiven Studien RE-LY (Dabigatran), ROCKET AF (Rivaroxaban), ARISTOTLE (Apixaban) und ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban), wie **PD Dr. med. Jan Steffel**, Zürich, einleitend festhielt.

Der Referent zeigte die Stärken und Schwächen randomisierter kontrollierter Studien (RCT) auf. Die Stärken sind eine rigorose Bestimmung von Ursache und Wirkung, die genaue Ermittlung von Wirksamkeit und Sicherheit einer neuen Behandlung, die Verminderung



PD Dr. J. Steffel

<b>TAB. 1 Unterschiede zwischen Klinischen Studien und «Real-World»-Daten</b>		
	Klinische Studiendaten	«Real-World»-Daten
Einschluss	Ausgewählte Patienten	Unselektiert wählbare Patienten
Primäre Untersuchung	Kausalität Wirksamkeit Sicherheit	Assoziationen Managementfragen
Samplegrösse	Bestimmt durch statistische Power	Basiert auf verschiedenen Variablen (Zentrumsgrösse, Unterstützung)
Hauptsächlicher Nutzen	Die Patienten werden sorgfältig ausgesucht und überwacht Basis für Guidelines Es ist unklar, ob die Resultate in die tägliche Praxis übertragen werden können Seltene Ereignisse können verpasst werden	Patienten sollten der täglichen Praxis entsprechen, Compliance Anwendungsmuster, sehr seltene Ereignisse können untersucht werden Ernsthafter Bias und Confounding Können Ausschlusskriterien beinhalten
Hauptsächliche Einschränkungen		Können keine Frage beantworten, die nicht in RCT untersucht worden ist

des Risikos für Bias durch Randomisierung und die Möglichkeit exploratorischer Massnahmen für sekundäre Endpunkte. Die Schwächen sind, dass sie teuer und Ressourcen-intensiv sind, eine lange Zeit bis zum Resultat benötigen können und eine geringere Aussagekraft für seltene Ereignisse haben. Zudem vermögen sie wegen ihres hoch kontrollierten Settings nicht Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit in der täglichen Routinepraxis zu vermitteln und ältere wie auch komorbide Probanden sind oft ausgeschlossen. Der Unterschied zwischen der RCT und der «Real World»-Evidenz ist, dass in den RCTs eine gut kontrollierte Population untersucht wird, nach der Zulassung aber unterschiedlichere Populationen in verschiedenen medizinischen Einrichtungen behandelt werden. Der Evidenzklasse I/Level A resultiert aus Phase III-Studien, wie RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF, die Eingang in die Guidelines finden, Evidenzlevel B kommt aus prospektiven, nicht randomisierten Studien wie beispielsweise die XANTUS-Studie. XANTUS ist eine prospektive «Real-World»-Untersuchung zum Sicherheitsprofil von Rivaroxaban bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, in welcher eine geringe Rate an schwerwiegenden Blutungen und Schlaganfällen beobachtet werden konnte. Evidenzlevel C schliesslich stammt aus prospektiven Registerdaten und retrospektiven Datenbankanalysen.

Ferner stellen Confounding und Selektions-Bias wichtige Bedrohungen für die interne Validität dar. Es existieren zwei Formen von Selektions-Bias: der offene (overt) Bias und der verborgene (hidden) Bias. Offene Biases sind gemessene Confounders (Verzerrungen), die zum Teil durch statistische Techniken berichtigt werden können. Hidden Biases werden vermutet und können zum Teil im Study Design adressiert werden. Beispiele für Confounders sind: Assoziation zwischen Alkohol-Trinkern und Lungenkrebs. Der Confounder ist das Rauchen. Trinker rauchen mehr, Rauchen verursacht Lungenkrebs. Assoziation zwischen grauem Haar und kardiovaskulären Erkrankungen (der Confounder ist das Alter).

Die Unterschiede zwischen Klinischen Studien und «Real-World»-Daten sind in Tab. 1 zusammengefasst.

In der «Real-World» wird die niedrige Dosierung häufiger angewandt als in den RCT:

Rivaroxaban 15 mg OD in Phase III-Trials: 20.7%; «Real-World» in der Schweiz: 30%

Apixaban 2.5 mg bid in Phase III-Trials: 4.7%, «Real-World» in der Schweiz: 54%

**Fazit des Referenten:** NOAKs gehören zur Standardtherapie für Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern, basierend auf den Resultaten randomisierter klinischer Studien.

Bei der Überinterpretation der Evidenz aus «Real-World»-Daten ist Vorsicht geboten. Die Schlüsselbotschaft lautet «Real-World»-Daten komplementieren die Resultate randomisierter klinischer Studien. Sie können nicht zur Beantwortung von Fragen herangezogen werden, die nicht in randomisierten klinischen Studien untersucht worden sind (z.B. Vergleich von Medikament A vs. Medikament B).

**Derzeitige und künftige Perspektiven der antithrombotischen Therapie: Studien bei TAVI und anderen Krankheiten**

Zwei berühmte Zeitgenossen, Hans-Dieter Genscher (Deutscher Aussenminister von 1974–1992) und Henry Kissinger (US-Staatssekretär 1973–1977) wurden 2012 bzw. 2014 mit TAVI behandelt, so Prof. Dr. med. Stephan Windecker, Bern. TAVI war dem operativen Aortenklappenersatz (SAVR) bezüglich Mortalität in den 4 randomisierten Trials PARTNER 1A (HR=0.90; 0.71–1.15), US Core Valve (HR=0.79; 0.61–1.01), NOTION (HR=0.72–1.59) und PARTNER (HR=0.92;0.74-1.13) in einer Metanalyse signifikant überlegen (HR=0.87;0.76-0.99, p=0.038), die einzelnen Studien



Prof. S. Windecker

zeigten indessen keine signifikante Überlegenheit von TAVI. Zudem spielt der Zugang eine Rolle: Der transfemorale Zugang favorisierte TAVI signifikant (p=0.024), während der transthorakale Zugang schlechter als die SAVR abschnitt (HR = 1.17; 0.88–1.56). In der Schweiz nahm der transfemorale Zugang von 79% im Jahr 2012 auf 94% im Jahre 2016 zu.

Ziele für eine antithrombotische Therapie nach TAVI sind zerebrovaskuläre Ereignisse, Ventilthrombosen, systemische Embolie und Myokardinfarkt, wobei verschiedene Faktoren eine Rolle spielen: solche in Bezug auf die Patienten (Komorbiditäten, Baseline Risikofaktoren, anatomische Faktoren), verfahrensbezogene (Embolisierung, neu auftretendes Vorhofflimmern) oder ventilbezogene Faktoren (Endothelisierung). Das klinische Spektrum kann von einem stillen Hirninfarkt über eine TIA oder einen nicht behindernden Schlaganfall bis zu einem schweren behindernden Schlaganfall reichen.

Die Patienten-orientierte anti-thrombotische Therapie bei koronarer Herzkrankheit und peripherer Verschlusskrankheit besteht aus einer Plättcheninhibition, bei Vorhofflimmern, Lungenembolie oder DVT besteht diese aus einer antikoagulant Therapie. Die derzeitigen Richtlinien zum Management der Plättchen-inhibierenden Therapie nach TAVI bestehen nach ESC aus niedrig dosiertem

ASS und einem Thienopyridin frühzeitig nach der Intervention, gefolgt von ASS oder Thienopyridin allein. Die ACC/AHA-Guidelines empfehlen Clopidogrel 75 mg plus ASS 75–100 mg während 6 Monaten, gefolgt von ASS 75–100 mg/Tag allein (Klasse IIb). Der ACCP Consensus empfiehlt ASS 50-100 mg plus Clopidogrel 75 mg während der ersten 3 Monate (Level 2C), gefolgt von Aspirin lebenslang.

**Zukünftige Perspektiven bei TAVI:** Die Anti-Plättchen-Hypothese: Prävention des Stent-bezogenen und Plättchen-induzierten Risikos für Thrombose oder Embolisierung durch DAPT.

Die Antithrombin-Hypothese: Prävention des Thrombin-bezogenen Risikos für Thrombose oder Embolisierung durch NOAKs.

POPular-TAVI: Die Studienhypothese besagt, dass die Monotherapie mit ASS oder eine orale Antikoagulation mit Monotherapie sicherer ist (nicht Prozedere-bezogene Blutung) als die Zugabe von Clopidogrel während drei Monaten. Die Studie begann in 2014 und ist noch am Laufen.

Weitere Studien sind ATLANTIS und GALILEO. In ATLANTIS werden 1509 Patienten nach erfolgreicher TAVI bei Indikation für eine orale Antikoagulation (Stratum 1) zu VKA vs. Apixaban 5 mg bid randomisiert, ohne Indikation für orale Antikoagulation (Stratum 2) zu DAPT/SAPT vs. Apixaban 5 mg bid randomisiert. Primärer Endpunkt ist ein Komposit aus Tod, MI, Schlaganfall, systemischer Embolie, intrakardialer oder Bioprothese-Thrombus,

Episode einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, oder schwere Blutung bei Follow-up länger als ein Jahr. Der GALILEO Trial hat als Ziel die Rivaroxaban-basierte Antikoagulation nach erfolgreicher TAVI, wobei eine Balancierung von ischämischen und Blutungsereignissen angestrebt wird. Der Referent ist PI dieser Studie.

Zum Schluss stellte der Referent das äusserst umfangreiche Forschungsprogramm und die hauptsächlichlichen RCTs mit Rivaroxaban zur Senkung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern, zur Sekundärprävention bei atherosklerotischer Erkrankung, zur Behandlung und Risikoreduktion bei tiefer Venenthrombose und Lungenembolie und zur Prävention thromboembolischer Ereignisse bei anderen Krankheiten vor. Dazu gehören die Registerstudien (N=97000) GARFIELD, ORBIT AF, CLOT AF, EXPAND, die komplettierten NIS (47000) XAMOS, XANTUS, XOLIA, die Phase-IV Studien (N=3900) VENTURE AF, X-TRA, X-VERT, X-PLORER, PIONEER, die Phase II/III-Studien (N=51000) COMPASS, VOYAGER PAD, NAVIGATE ESUS, EINSTEIN CHOICE, EINSTEIN JUNIOR, MARINER, COMMANDER HF, GEMINI ACS, und die vollendeten Studien (N= 86000) ROCKET AF, J-ROCKET AF, ATLAS,, RECORD, MAGELLAN.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Satellitensymposium von Bayer anlässlich des Cardiology Update 2017 in Davos, 12.2.2017.