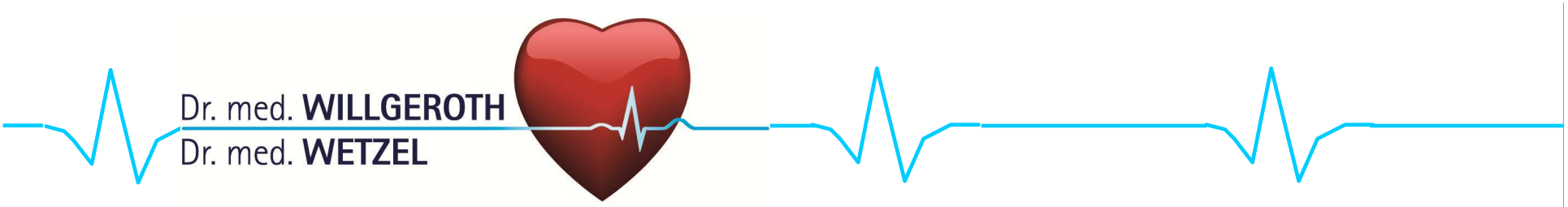
6 Jahre NOAK bei Vorhofflimmern

News und Tipps für die Praxis

Thomas Wetzel



Dr. med. **WILLGEROTH**
Dr. med. **WETZEL**

GEMEINSCHAFTSPRAXIS FÜR KARDIOLOGIE
Fachärzte für Innere Medizin · Kardiologie

Dortmund, 17. Mai 2017

Interessenskonflikte

Referentenhonorare

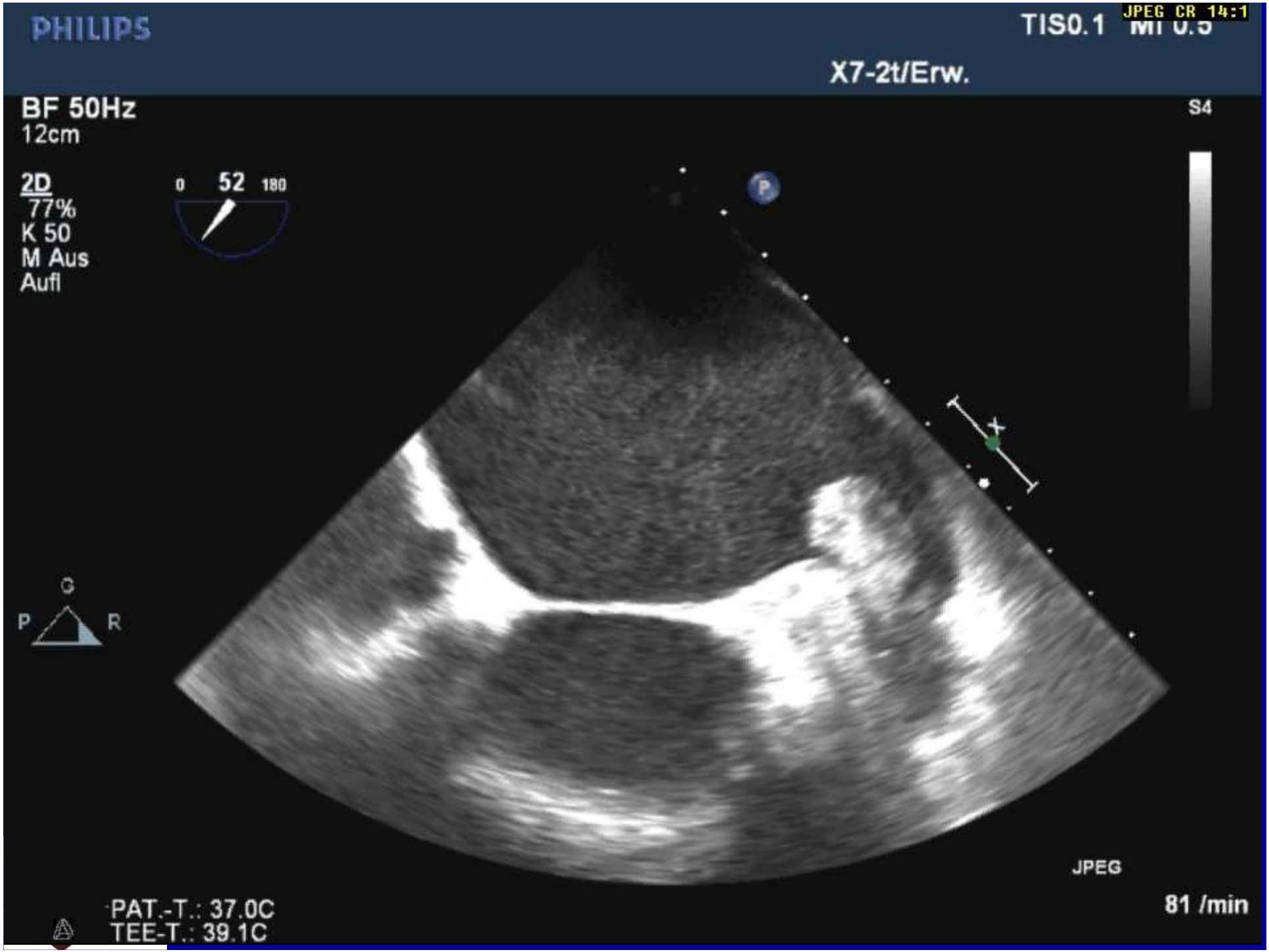
Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Sanofi

Sponsoring für jährliches kardiologisches Symposium

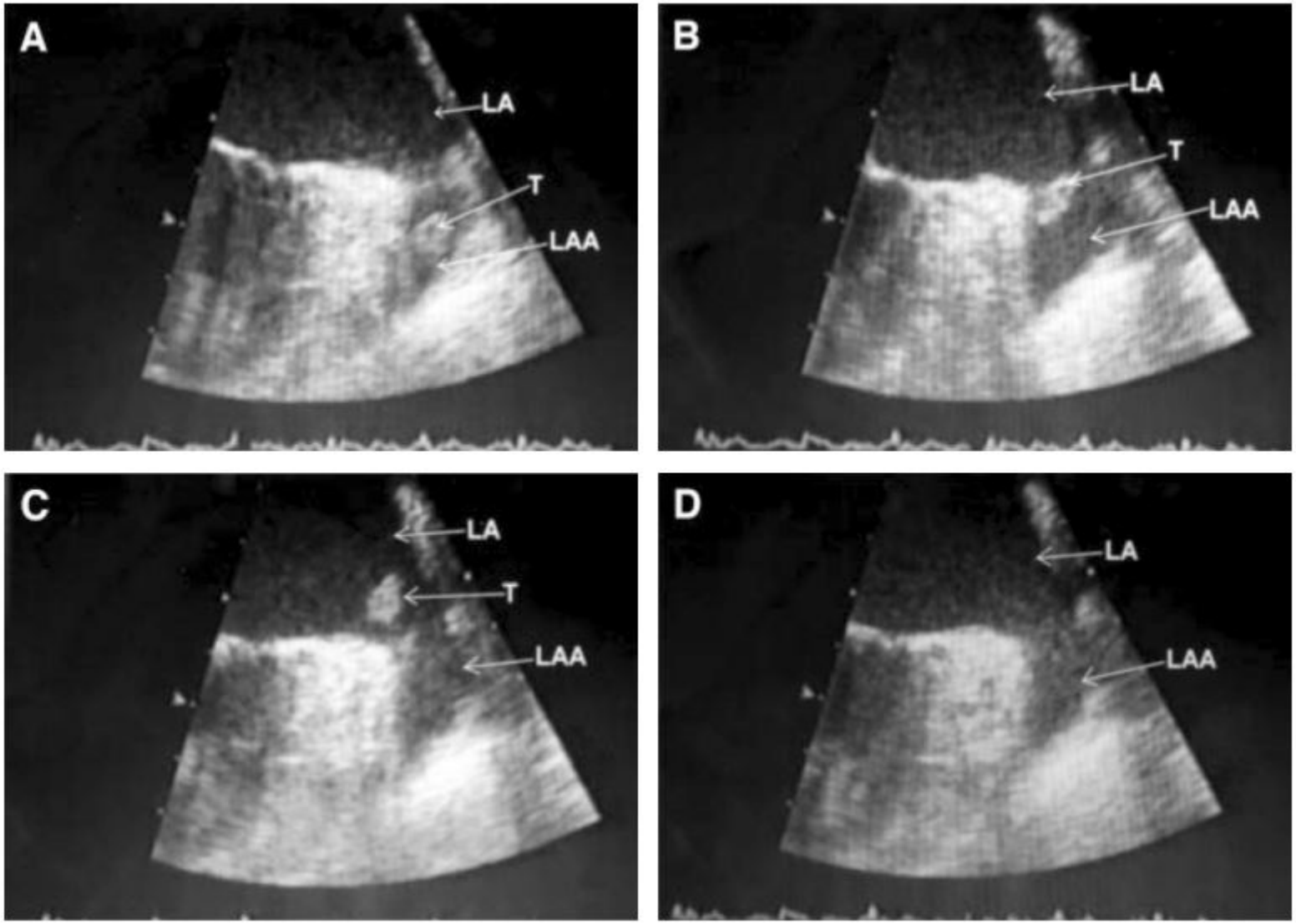
Berlin-Chemie, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, MSD, Pohl Boskamp, Resmed, Sanofi, St. Jude Medical

Aktien

Bayer (st. 1999)


PHILIPS
TIS0.1
JPEG CR 14:1
X7-2t/Erw.
BF 50Hz
12cm
S4
2D
77%
K 50
M Aus
Aufl
0
52
180
P
G
P
R
JPEG
PAT.-T.: 37.0C
TEE-T.: 39.1C
81 /min

Aufnahme eines Thrombus im Vorhofohr
Aufgenommen von Lennart Nilsson



Sievert, H. Kardiologie Update 2012

Datum 2006	INR/ Quick* % Wert	Wochen-dosis	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Bemerkungen
18.05.	52%	1,32 INR				1	1	1	1	
22.05	23%	2,44	1	1	1/2	1	1	1/2	1	6
31.05.	17%	3,15	1	1/2	1/2	1/2	1	1/2	1/2	4 1/2
07.06	36%	1,76	1/2	1	1/2	1	1/2	1/2	1	5
13.06	36%	1,77	1/2	1	1	1	1	1	1/2	6
			1	1	1	1	1	1	1/2	6 1/2
			1	1	1/2	1	1	1	1/2	6
03.07	13%	3,96	1/2	1/2	1/2	1	1/2	1/2	1	4 1/2
			1/2	1	1/2	1	1/2	1	1/2	5
18.07.	47%	1,47	1	1	1	1	1/2	1/2	1	6
			1	1/2	1	1	1	1/2	1	
			1	1/2	1	1	1	1/2	1	
08.08	20%	2,73	1	1/2	1	1	1/2	1	1/2	
			1	1	1/2	1	1	1/2	1	
			1/2	1	1	1/2	1	1	1/2	
29.8	17%	3,12	1	0	1/2	1	1	1/2	1/2	
			1	1/2	1	1/2	1	1/2	1/2	
			1							

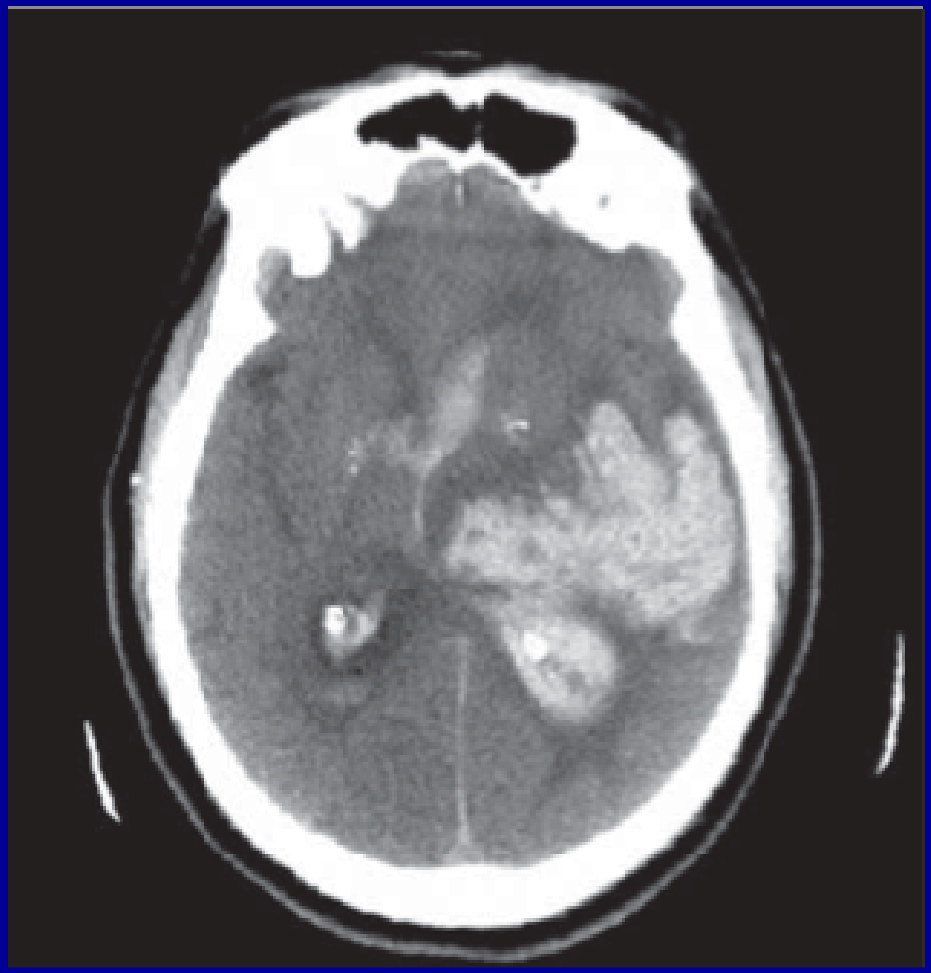
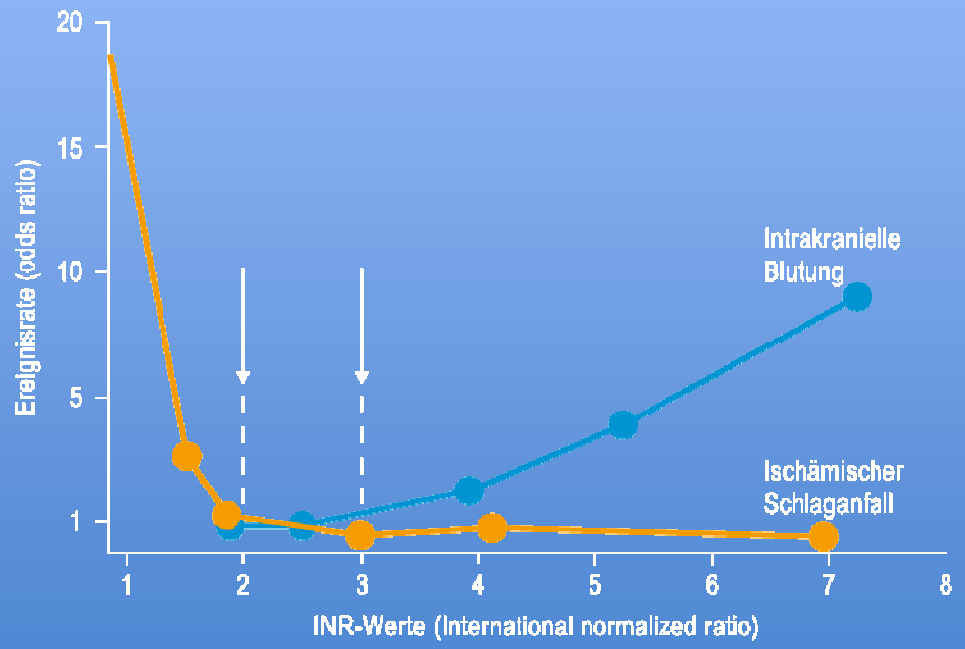


Figure 5 Devices for surgical left atrial appendage closure. (*A*) AtriClip system™ (AtriCure Inc., West Chester, OH, USA); (*B*) TigerPaw system™ (Terumo Cardiovascular Systems, Ann Arbor, MI, USA). Currently approved devices for percutaneous left atrial appendage closure/ligation. (*C*) WATCHMAN™ (Boston Scientific Corp., Maple Grove, MN, USA); (*D*) AMPLATZER Cardiac Plug—ACP™ (St Jude Medical, Minneapolis, MN, USA); (*E*) Amulet™ (St Jude Medical, Minneapolis, MN, USA); (*F*) WaveCrest LAA System™ (Biosense Webster Inc., South Diamond Bar, CA, USA); (*G*) Schematic representation of the Lariat™ system (SentreHeart, Redwood City, CA, USA).

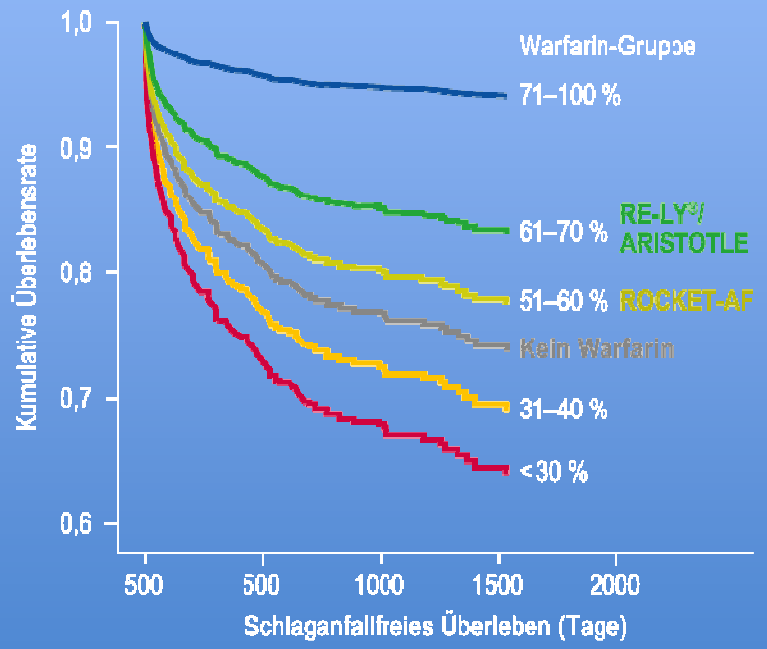
The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism
G. Patti et al.; EUR H J (2017) 38, 877-887

Schlaganfallschutz in Relation zur INR-Kontrolle

Schlaganfallrate gegenüber INR bei Patienten mit AF



Modifiziert nach Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120: 897-902.



Cox-Modell zur Darstellung der Überlebensrate nach Schlaganfall infolge von Vorhofflimmern bei Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko ($CHADS_2 \geq 2$) nach Warfarin-Kontrolle.

Morgan CL et al. *Thromb Res* 2009; 124: 37-41

Intracranial Bleeding

RELY®
Study of stroke prevention in atrial fibrillation

	D 110mg	D 150mg	warfarin	D 110mg vs. Warfarin		D 150mg vs. Warfarin	
Center TTR	Annual rate	Annual rate	Annual rate	RR 95% CI	P*	RR 95% CI	P
All patients	0.23%	0.30%	0.74%	0.31 0.20-0.47	<0.001	0.40 0.27-0.60	<0.001
< 56.9%	0.28%	0.31%	0.50%	0.56 0.23-1.3		0.62 0.27-1.4	
56.9 – 65.4%	0.27%	0.40%	1.0%	0.25 0.12-0.55		0.38 0.19-0.74	
65.4% - 72.4%	0.13%	0.27%	0.60%	0.22 0.07-0.65		0.44 0.19-1.0	
> 72.4%	0.24%	0.23%	0.77%	0.31 0.13-0.73		0.30 0.13-0.71	
Int P					0.51		0.68

Update 2006
ESC POCKET
Committee for P
To improve the quality of clinical
GUIDELINES FOR
OF PATIENTS WITH
For more information
www.escardio.org
Version 2010
ESC POCKET
Committee for
To improve the quality of clinica
GUIDELINES FO
OF ATRIAL
For more information
www.escardio.org/guid
Version 2012
ESC POCKET GU
Committee for Practice G
To improve the quality of clinical practice
AFi
(Including the Focused U
GUIDELINES FOR THE MA
OF ATRIAL FIBRILLA
For more information
www.escardio.org/guidelines
Version 2016
ESC POCKET GUIDELINES
Committee for Practice Guidelines
To improve the quality of clinical practice and patient care in Europe
AFib
GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT
OF ATRIAL FIBRILLATION
For more information
www.escardio.org/guidelines
EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Erste Metaanalyse der 4 Megastudien (2014): Was bieten die „Neuen“ (NOAK, DOAK)?

71.683 Pat. (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF-TIMI-48):

42.411 Pat. NOAK

29.272 Pat. Warfarin

(Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014, 383, 955-962)

Metaanalyse: Ergebnisse

”Higher-dose NOAK” (Dabigatran 150 mg 2xtgl, Edoxaban 60 mg 1xtgl):

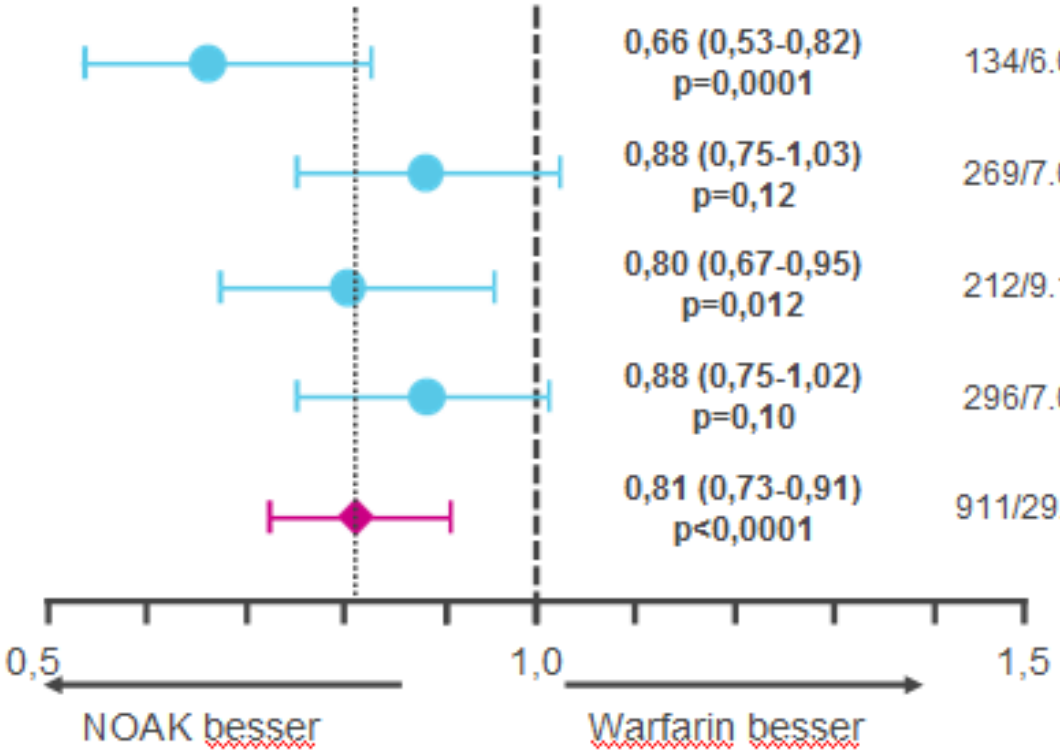
- Schlaganfälle und syst. Embolien (SE): - 19% ($p<0,0001$)
- Hämorrhagische Schlaganfälle: - 51% ($p<0,0001$)
- Ischämische Schlaganfälle: - 8% ($p<0,10$)
- Intrakranielle Blutungen: - 52% ($p<0,0001$)
- Gesamtmortalität: - 10% ($p<0,001$)

Aber: GI-Blutungen: + 25% ($p=0,04$)

NOAK Metaanalyse

Effektivität (Schlaganfall, Systemische Embolie)

Studie	Relatives Risiko (95% CI)	NOAK Ereignisse	Warfarin Ereignisse
RE-LY (Dabigatran 2 x 150 mg)	0,66 (0,53-0,82) p=0,0001	134/6.076	199/6.022
ROCKET AF (Rivaroxaban 1 x 20 mg)	0,88 (0,75-1,03) p=0,12	269/7.081	306/7.090
ARISTOTLE (Apixaban 2 x 5 mg)	0,80 (0,67-0,95) p=0,012	212/9.120	265/9.081
ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban 1 x 60 mg)	0,88 (0,75-1,02) p=0,10	296/7.035	337/7.036
Kombiniert	0,81 (0,73-0,91) p<0,0001	911/29.312	1.107/29.229

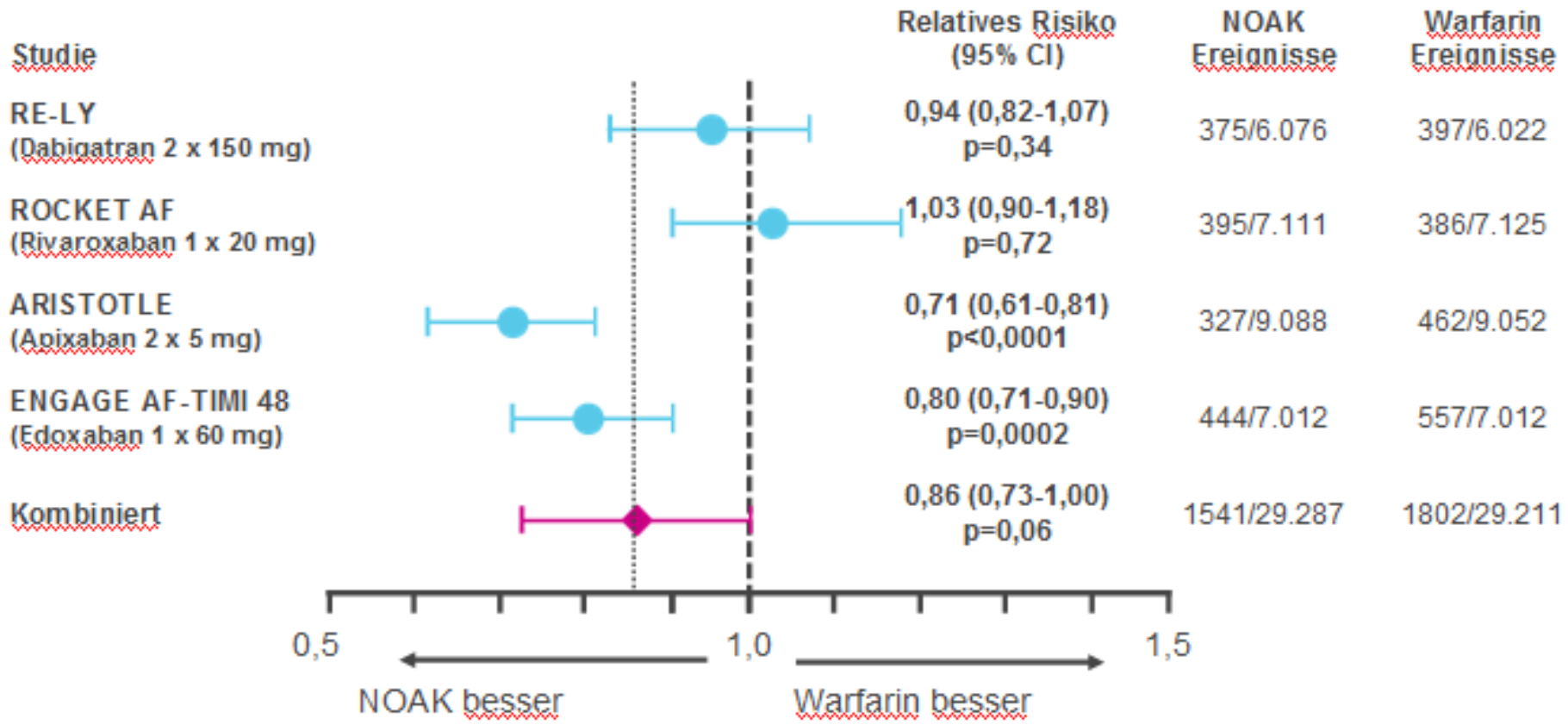


Direkte Vergleichsstudien gibt es nicht, und es können keine direkten Vergleiche zwischen den Wirkstoffen gemacht werden.

Modifiziert nach: Ruff CT et al. Lancet. 2014 Mar 15;383(9921):955-62.

NOAK Metaanalyse

Sicherheit (Schwere Blutung)



Direkte Vergleichsstudien gibt es nicht, und es können keine direkten Vergleiche zwischen den Wirkstoffen gemacht werden.

Modifiziert nach: Ruff CT et al. Lancet. 2014 Mar 15;383(9921):955-62.

Fallbericht:

68-jährige Patientin

- paroxysmales Vorhofflimmern (AF) st. 1/2009
- Rhythmuskontrolle unter Metoprolol und Flecainid

Kein Hinweis für strukturelle Herzerkrankung oder KHK

- kein Late enhancement im Kardio-MRT 6/2013

NB: Tx-pflichtige Anämie unter ASS und Diclofenac 2011

CVRF: Keine eruierbar

Medikation:

Metohexal succ. 47,5 mg 0,5 – 0 – 0,5

Flecainid 100 mg 1 – 0 – 1

Esomeprazol 40 mg 1 – 0 – 0

Euthyrox 100 µg 1- 0 – 0

CHADS-VASc-Score: 2 Punkte (Alter, Geschlecht)

Antikoagulation? Plättchenhemmung?

ESC-LL 2012:

CHADS-VASc ≥ 2 → Antikoagulation indiziert (Frauen und Männer)

ESC-LL 2016 (Frauen):

CHADS-VASc ≥ 3 → Antikoagulation indiziert (IA)

2 → „sollte erwogen werden“ (IIaB)

0–1 → keine Antikoagulation, keine Plättchenhemmung

Fallbericht

55-jähriger Patient

- paroxysmales AF st. mind. 9/2016
- Pulmonalvenenisolation 9/2016
- aktuell: SR

Klinisch kein Anhalt für KHK, gute LV-Fkt.

Echo:

- LA: 5,0 cm
- LVd: 5,8 cm
- Aorta ascendens-Ektasie: max. 4,0 cm
- Hypertensive Herzkrankeit

CVRF: art. Hypertonie, famil. Dispos. (Vater HI mit 60 J.; Mutter Schlaganfall)

Medikation:

Losartan 100 mg 1 – 0 – 0

Apixaban 5 mg 1 – 0 – 1

CHADS-VASc-Score:

1 Punkt (art. Hypertonie)

Antikoagulation? Plättchenhemmung?

ESC-LL 2012 und ESC-LL 2016 (Männer):

CHADS-VASc ≥ 2 → Antikoagulation indiziert (IA)

CHADS-VASc = 1 → Antikoagulation „sollte erwogen werden“(IIaB)

CHADS-VASc = 0 → keine Antik.,
keine Plättchenhemmung

TABELLE 2

Schlaganfallprävention bei nichtvalvulärem VHF

CHA_2DS_2-VA (minus Sc) oder CHA_2DS_2-VASc bei Männern	CHA_2DS_2-VASc bei Frauen	Empfehlung
0	1	Keine OAK, keine Thrombozyten-aggregationshemmung
1	2	OAK sollte erwogen werden
≥ 2	≥ 3	OAK wird empfohlen, bevorzugte Verwendung von NOAK empfohlen

Empfehlungen zur OAK angepasst an den CHA_2DS_2-VASc-Score (bei Männern) und den modifizierten CHA_2DS_2-VA(minus Sc)-Score bei Frauen beziehungsweise den übertragenen CHA_2DS_2-VASc-Score bei Frauen (2. Spalte)

ESC 2016 Guidelines for the Management of Atrial Fibrilation, Eur H J (2016) 37, 2893-2962

Klassifikation

Valvuläres Vorhofflimmern bei

- moderater bis schwerer Mitralklappenstenose
- mech./Kunstklappenersatz

→ Vitamin-K-Antagonisten (VKA) indiziert (IB)

alle anderen Fälle (also Nicht-valvuläres AF):

→ Nicht-Vitamin-K-abhängige oralen Antikoagulanzien (IA!)

Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban
(gleichwertig in der ESC-LL)

Ausnahme: Pat. mit hohem Risiko für GI-Blutung:

Bevorzugt: VKA oder Apixaban,
Nicht: Dabi 150 mg bid, Riva 20 mg, Edox 60 mg (IIaB)

- CHADS-VASc-Score (soll verwendet werden: IA)

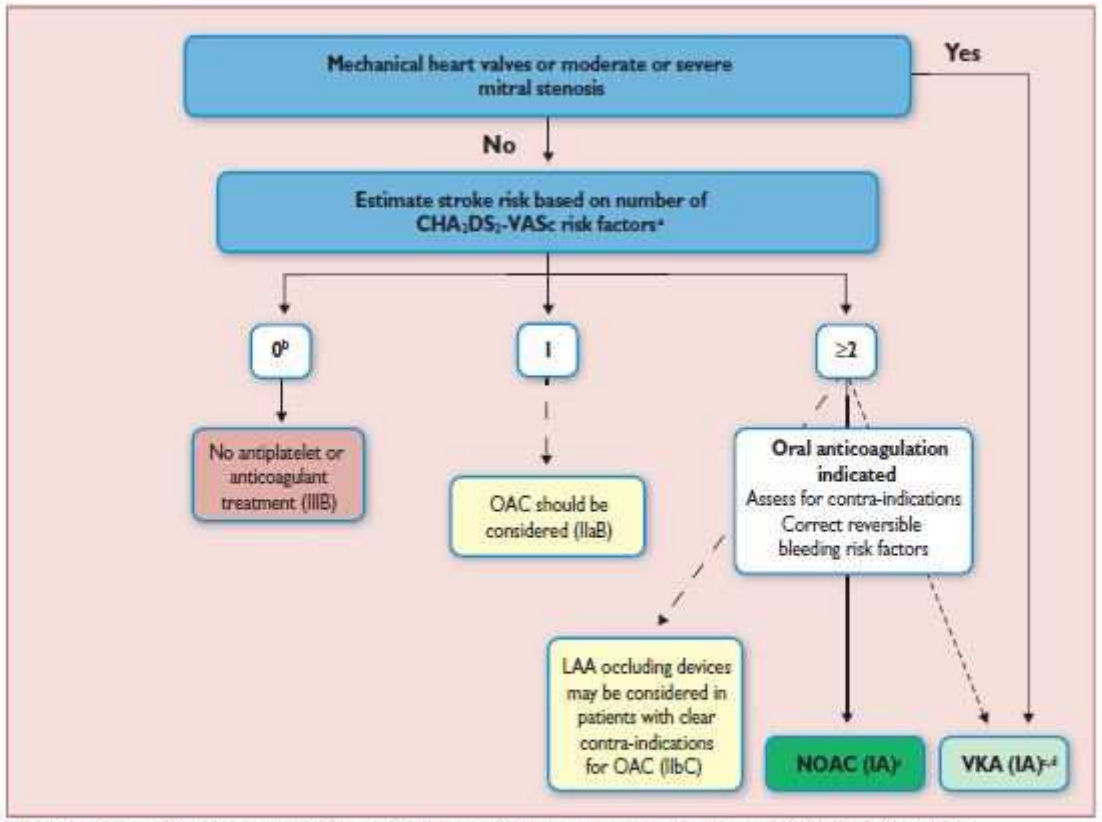
Table 11 Clinical risk factors for stroke, transient ischaemic attack, and systemic embolism in the CHA_2DS_2-VASc score

CHA_2DS_2-VASc risk factor	Points
Congestive heart failure Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left ventricular ejection fraction	+1
Hypertension Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
Age 75 years or older	+2
Diabetes mellitus Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism	+2
Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
Age 65–74 years	+1
Sex category (female)	+1

CHA_2DS_2-VASc = Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female).

ESC 2016 Guidelines for the Management of Atrial Fibrilation, Eur H J (2016) 37, 2893-2962

Risikostratifizierung nicht-valvuläres AF



AF = atrial fibrillation; LAA = left atrial appendage; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulation; VKA = vitamin K antagonist.
[a]Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years (2 points), Diabetes, prior Stroke/TIA/embolus (2 points), Vascular disease, age 65–74 years, female Sex.
[b]Includes women without other stroke risk factors.
[c]IIaB for women with only one additional stroke risk factor.
[d]IB for patients with mechanical heart valves or mitral stenosis.

Figure 8 Stroke prevention in atrial fibrillation.

ESC 2016 Guidelines for the Management of Atrial Fibrilation, Eur H J (2016) 37, 2893-2962

Einteilung der klin. Vorhofflimmersymptomatik (analog zu CCS, NYHA, Fontaine):

Table 7 Modified European Heart Rhythm Association symptom scale (modified from Wynn *et al.*[199])

Modified EHRA score	Symptoms	Description
1	None	AF does not cause any symptoms
2a	Mild	Normal daily activity not affected by symptoms related to AF[a]
2b	Moderate	Normal daily activity not affected by symptoms related to AF, but patient troubled by symptoms[a]
3	Severe	Normal daily activity affected by symptoms related to AF
4	Disabling	Normal daily activity discontinued

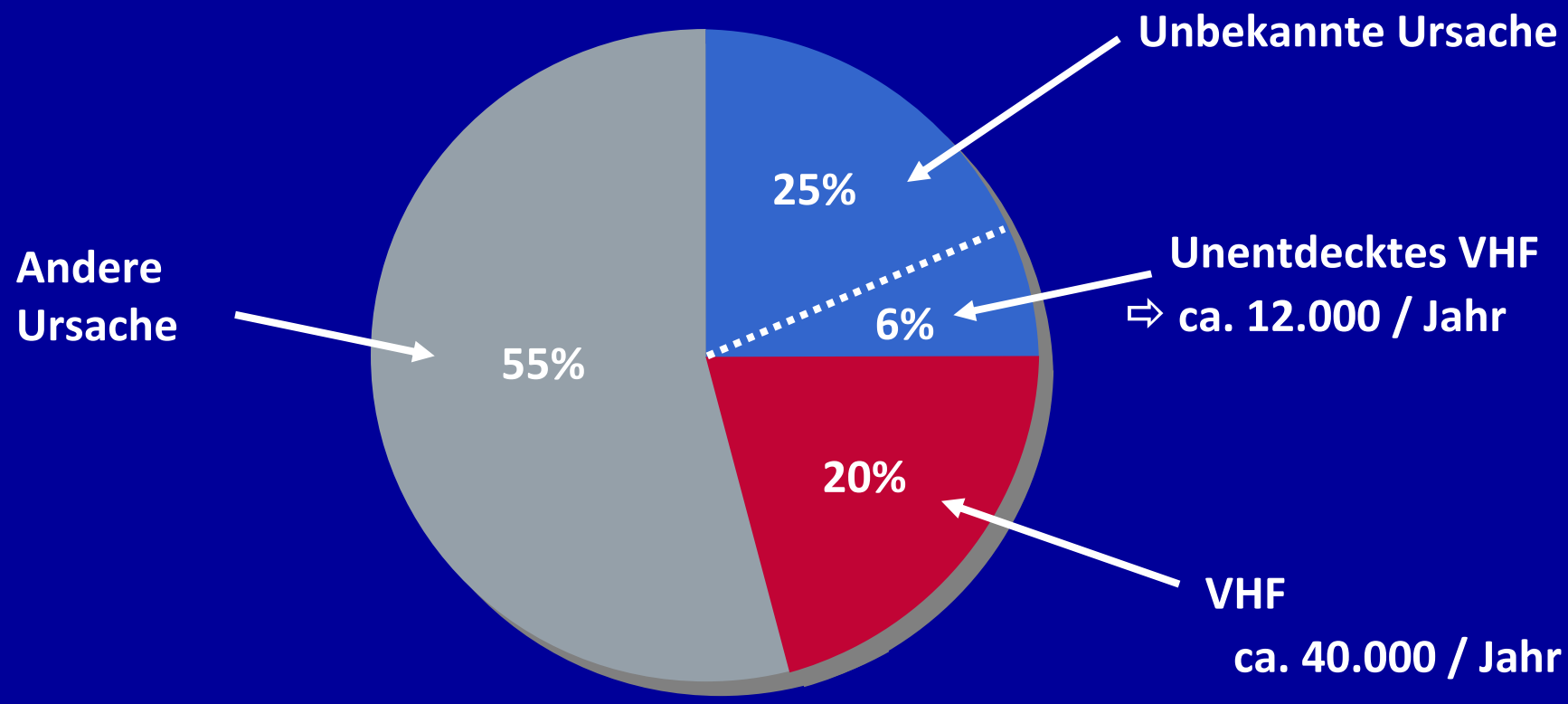
AF = atrial fibrillation; EHRA = European Heart Rhythm Association.
[a]EHRA class 2a and 2b can be differentiated by evaluating whether patients are functionally affected by their AF symptoms. AF-related symptoms are most commonly fatigue/tiredness and exertional shortness of breath, or less frequently palpitations and chest pain.[42,194,200–202]

ESC 2016 Guidelines for the Management of Atrial Fibrilation, Eur H J (2016) 37, 2893-2962

Schlaganfälle in Deutschland

gesamt: ca. 200.000 pro Jahr

Alle 10 Minuten Schlaganfall durch Vorhofflimmern!



Duning T et al. *Nervenheilkunde 2008* Dec,27(3): 175-86

ESUS (Embolic Stroke of Undertermined Source)
Kryptogener (emboligener) Schlaganfall

Phase III - Studien (ongoing):

RESPECT-ESUS (Dabigatran)
NAVIGATE ESUS (Rivaroxaban)
ATTICUS (Apixaban)

Figure 3 Temporal trends in overall OAC initiation, initiation with VKA, and initiation with NOAC.

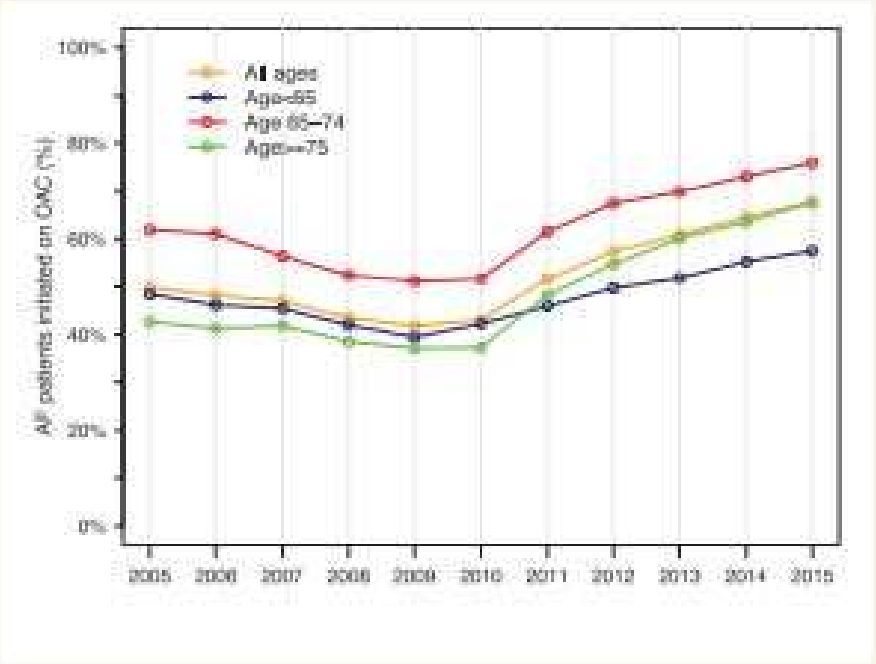


Figure 5 OAC initiation according to age at time of AF diagnosis.

Increased use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: temporal trends from 2005 to 2015 in Denmark

K. Gadsboll et al., Eur H J (2017) 38, 899-906

Fallbericht:

77 j. Patient, früher Steuerberater

VW-STEMI als Erstmanifestation einer KHK 01/2014:

- Koronare 2-GE mit filiformer RIVA/D1-Bifurkationsstenose und hochgradiger RMS-Stenose
- PCI der Bifurkationsstenose mittels Implantation von 2 DES (Sirolimus)

Leichtgradig eingeschränkte LV-Funktion mit Hypokinesie der apikalen AS-Wand (EF 45-50 %)

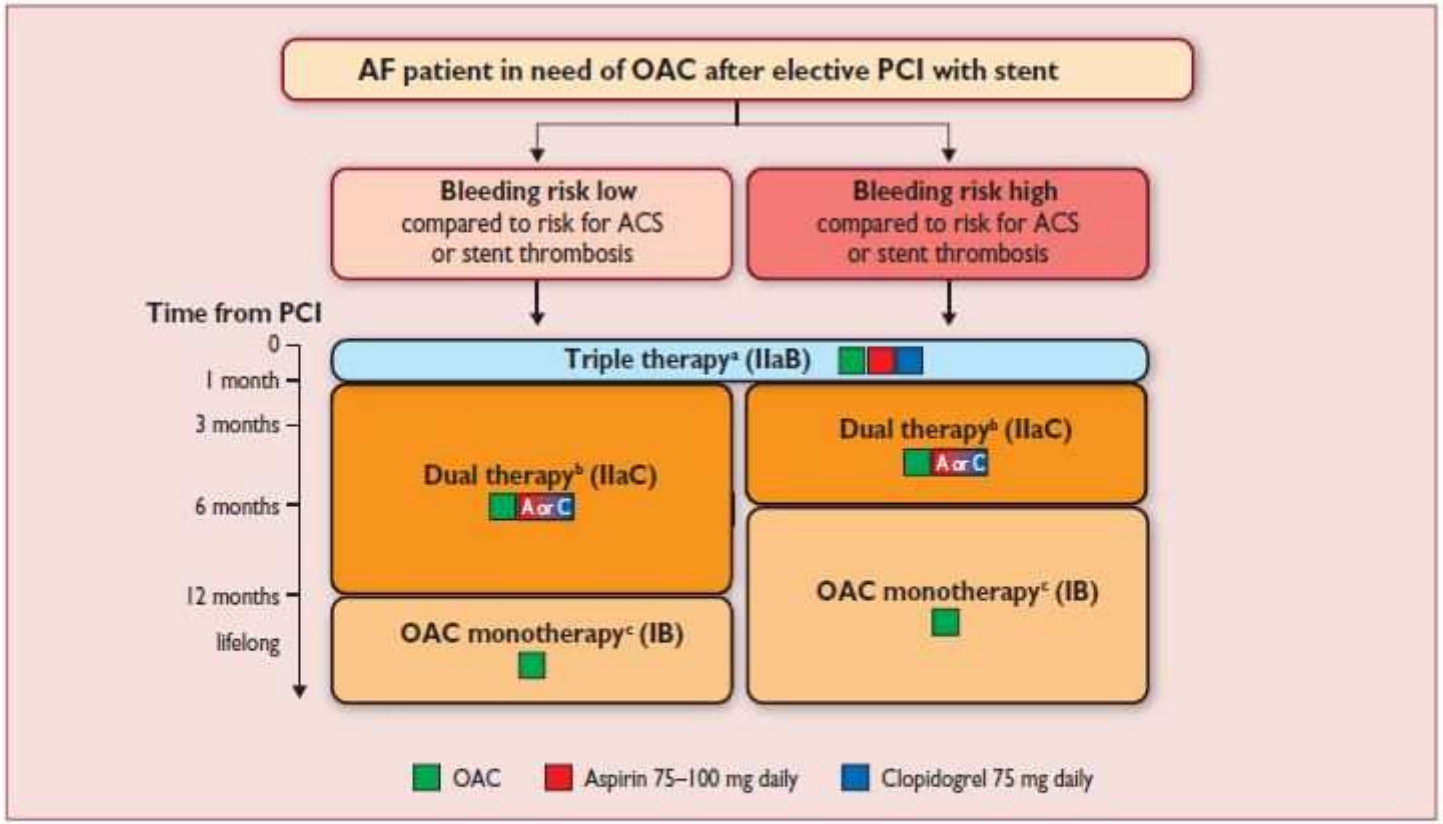
AF (paroxysmal während des Monitorings, ED)

CVRF: DM II (ED ca. 1998, Metformin), art. Hyertonie, famil. Disposition (Vater: Schlaganfall)

CHADS-VASc: Hypertonie (1), Alter (2), DM (1), STEMI (1): 5 Punkte

AF tritt bei 2-21% der Pat. mit ACS auf und ist mit einem schlechteren Outcome verbunden (Schmitt et al., Eur Heart J 2009;30:1038-1045)

Tripletherapie nach elektiver PCI und AF (ESC 2016)

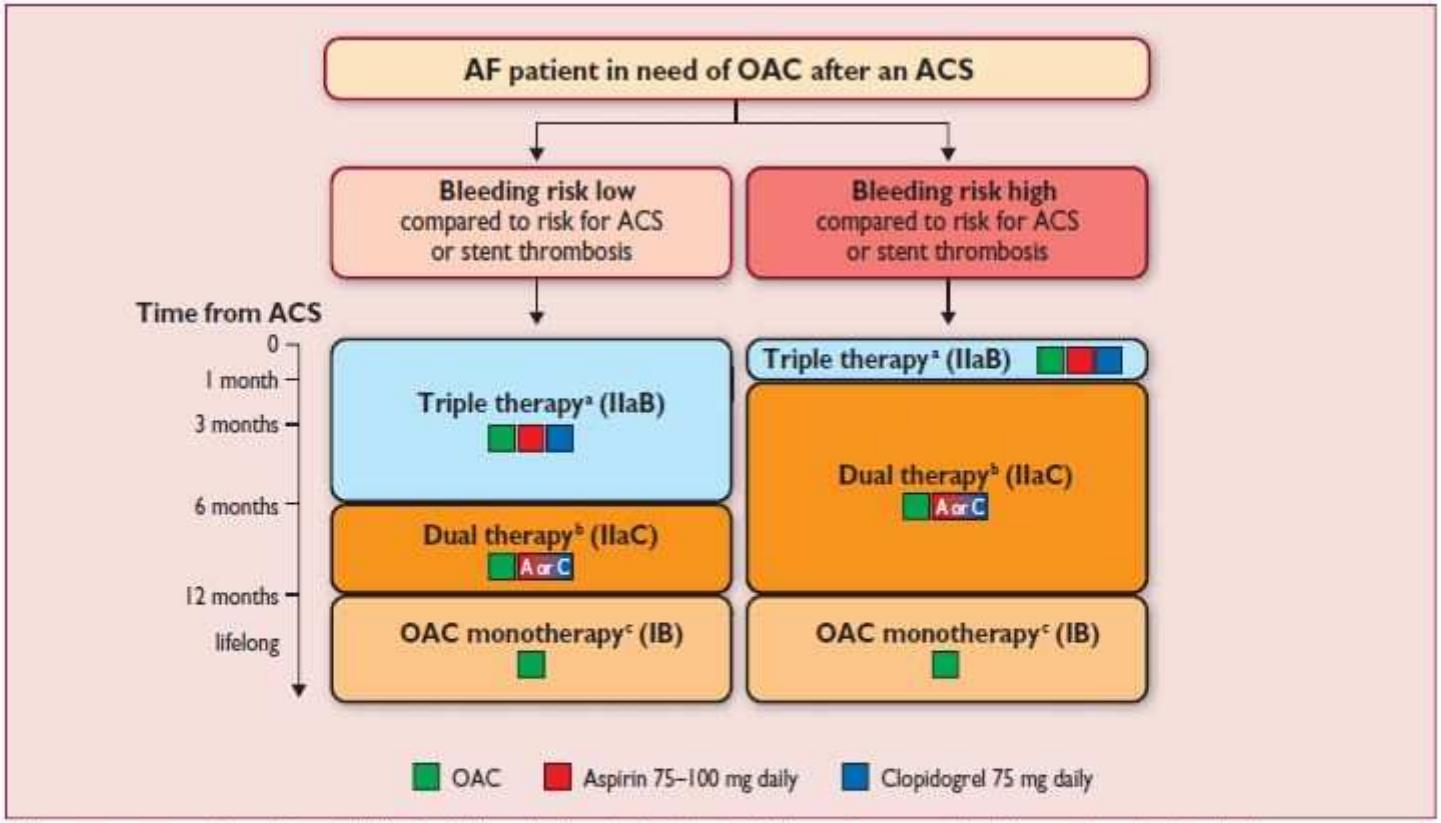


ACS = acute coronary syndrome; AF = atrial fibrillation; OAC = oral anticoagulation (using vitamin K antagonists or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants); PCI = percutaneous coronary intervention.
[a]Dual therapy with OAC and aspirin or clopidogrel may be considered in selected patients.
[b]OAC plus single antiplatelet.
[c]Dual therapy with OAC and an antiplatelet agent (aspirin or clopidogrel) may be considered in patients at high risk of coronary events.

Figure 13 Antithrombotic therapy after elective percutaneous intervention in atrial fibrillation patients requiring anticoagulation.

ESC 2016 Guidelines for the Management of Atrial Fibrilation, Eur H J (2016) 37, 2893-2962

Tripletherapie nach ACS und AF (ESC 2016)



ACS = acute coronary syndrome; AF = atrial fibrillation; OAC = oral anticoagulation (using vitamin K antagonists or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants); PCI = percutaneous coronary intervention.
[a]Dual therapy with OAC and aspirin or clopidogrel may be considered in selected patients, especially those not receiving a stent or patients at a longer time from the index event.
[b]OAC plus single antiplatelet.
[c]Dual therapy with OAC and an antiplatelet agent (aspirin or clopidogrel) may be considered in patients at high risk of coronary events.

Figure 12 Antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome in atrial fibrillation patients requiring anticoagulation.

ESC 2016 Guidelines for the Management of Atrial Fibrilation, Eur H J (2016) 37, 2893-2962

Blutungsrisiko: HAS-BLED Score

Klinisches Charakteristikum	Punkte
H – Hypertonie (BD syst > 160 mmHg)	1
A – Eingeschr. Nieren- u. Leberfunktion	1 + 1
S - Schlaganfall	1
B - Blutung	1
L – Labile INRs	1
E – Höheres Lebensalter (> 65 Jahre)	1
D – Medikamente oder Alkohol	1 + 1
Maximale Punktzahl	**9**

European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ et al. Eur Heart J. 2010 Oct; 31(19):2369-429.

Gaps in evidence, „offene Fragen“

Postoperatives Vorhofflimmern

(N)OAK nach Ablation von typischem, rechtsatrialem Vorhofflattern (Isthmusablation)?

Bedeutung der Vorhofflimmerlast (AF-Burden) und/oder Episodendauer für das Embolierisiko/Schlaganfallrisiko, therapeutische Konsequenzen (Studien: ASSERT 2012, AFNET-NOAH ongoing)

Verbessert der SR-Erhalt das Überleben?

Stellenwert der oralen Antikoagulation und/oder eines LAA-Verschlusses nach einer Blutung?

Bedeutung eines interventionellen LAA-Verschlusses oder einer chirurgischen LAA-Exzision im Vergleich zu NOAK?

Differenzialtherapeutische Empfehlungen bei der Auswahl von NOAK

Patientenprofil	Auswahlkriterium	Substanzempfehlung
Hohes Blutungsrisiko (HAS-BLED-Score > 3)	Substanz bzw. Dosis mit dem geringsten Blutungsrisiko	2x110 mg Dabigatran oder 2x5 mg Apixaban
Hohes Risiko für oder anamnestisch bekannte GI-Blutung	Substanz mit dem geringsten GI-Blutungsrisiko	2x5 mg Apixaban
Hohes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall und niedriges Blutungsrisiko	Substanz bzw. Dosis, die einen ischä-mischen Schlaganfall am effektivsten verhindert	2x150 mg Dabigatran
Zustand nach Schlaganfall (Sekundärprävention)	Substanz mit dem größten Potenzial, einen 2. Schlaganfall zu verhindern	20 mg Rivaroxaban 2x5 mg Apixaban
KHK, Z.n. Myokardinfarkt oder hohes Risiko für ein akutes Koronarsyndrom	Substanz, für die auch ein günstiger Effekt bei ACS nachgewiesen ist	20 mg Rivaroxaban
Chronische Niereninsuffizienz (bis GFR > 15ml/min)	Substanz, die in geringerem Maße renal ausgeschieden wird	Apixaban oder Rivaroxaban
Gastrointestinale Unverträglichkeit	Substanz bzw. Dosis ohne dokumentierte GI-Nebenwirkungen	2x5 mg Apixaban 20 mg Rivaroxaban
Patientenkomfort/Compliance	Substanz mit Einmalgabe	20 mg Rivaroxaban

(nach Prof. John Camm, London, im Rahmen des Cardiology Update, Davos, Februar 2013)

Individualisierte/personalisierte Therapie

Welches NOAK für welchen Patienten?

Patienten-Charakteristik	Mögliche Substanz	Begründung
Moderate Niereninsuffizienz	Apixaban	>50%ige Reduktion schwerer Blutungen i. Vgl. zu VKA
Z.n. GI-Blutung oder hohes Risiko für GI-Blutung	Apixaban Dabigatran 110 mg Edoxaban 30 mg	Keine Zunahme der GI-Blutungen i. Vgl. zu VKA
Hohes Blutungsrisiko	Apixaban Dabigatran 110 mg Edoxaban	Signifik. Reduktion schwerer Blutungen i.Vgl. zu VKA
Ischämischer Schlaganfall unter VKA	Dabigatran 150 mg	Signifik. Reduktion ischäm. Schlaganfälle i. Vgl. zu VKA
Relevante KHK	Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Keine Zunahme an Myokardinfarkten
Dyspepsie	Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Keine Zunahme der Dyspepsie i. Vgl. zu VKA
Bislang nur mit ASS behandelt	Apixaban	>50%ige Risikoreduktion für Schlaganfall / SE i. Vgl. zu ASS