Wiler Symposium 2015

Update: medikamentöse Therapien

+klinische Fälle

Vorhofflimmern und DOACs oder NOACs

worum's geht

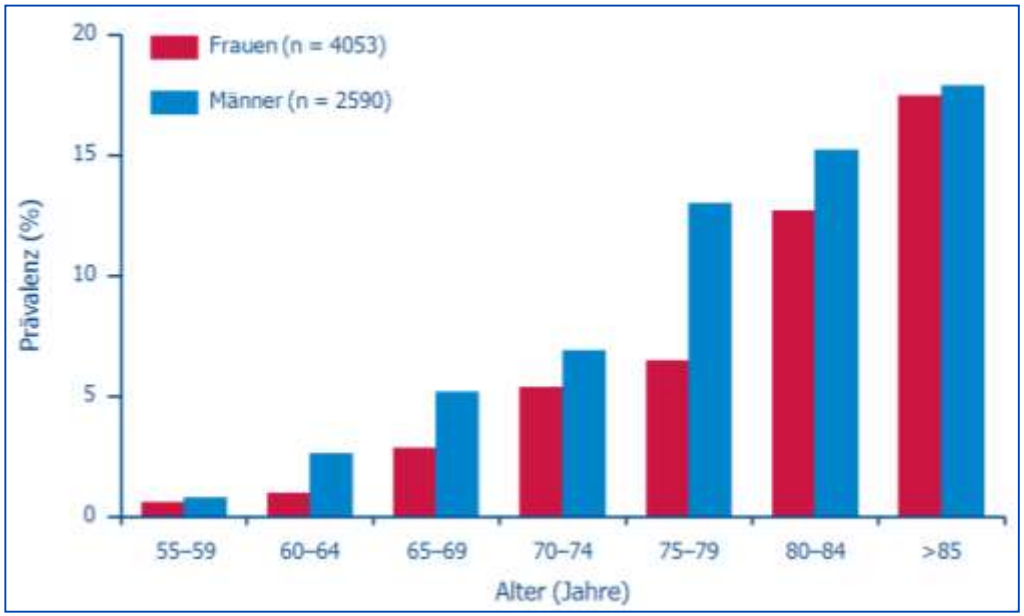
- Vorhofflimmern allgemein
- Risikostratifizierungen
- Was wird uns empfohlen (guidelines)
- Katze-im-Sack und was wir über sie wissen sollten
- Studien mit DOACs/NOACs, kurz
- Cave und pro-contra DOACs/NOACs
- Fälle

herzteam wil
KARDIOLOGISCHE ARZTPRAXIS

Vorhofflimmern (VFli):

- Prävalenz von VFli steigt mit zunehmendem Alter[1]
- Geschätzte VFli-Prävalenzraten:

  - Schweiz: 100.000[2]
  - Europa: 4,5 Millionen[3]
  - USA: 5,1 Millionen[4]



1. Heeringa J et al. Eur Heart J 2006;27:949–53
2. Schweizer Herzstiftung: http://herzrhythmus.swissheart.ch/index.php?id=1103
3. ACC/AHA/ESC guidelines: Fuster V et al. Circulation 2006;114:e257–354 & Eur Heart J 2006;27:1979–2030
4. Miyasaka Y et al. Circulation 2006;114:119–25

Stroke: häufigste Komplikation von VFli

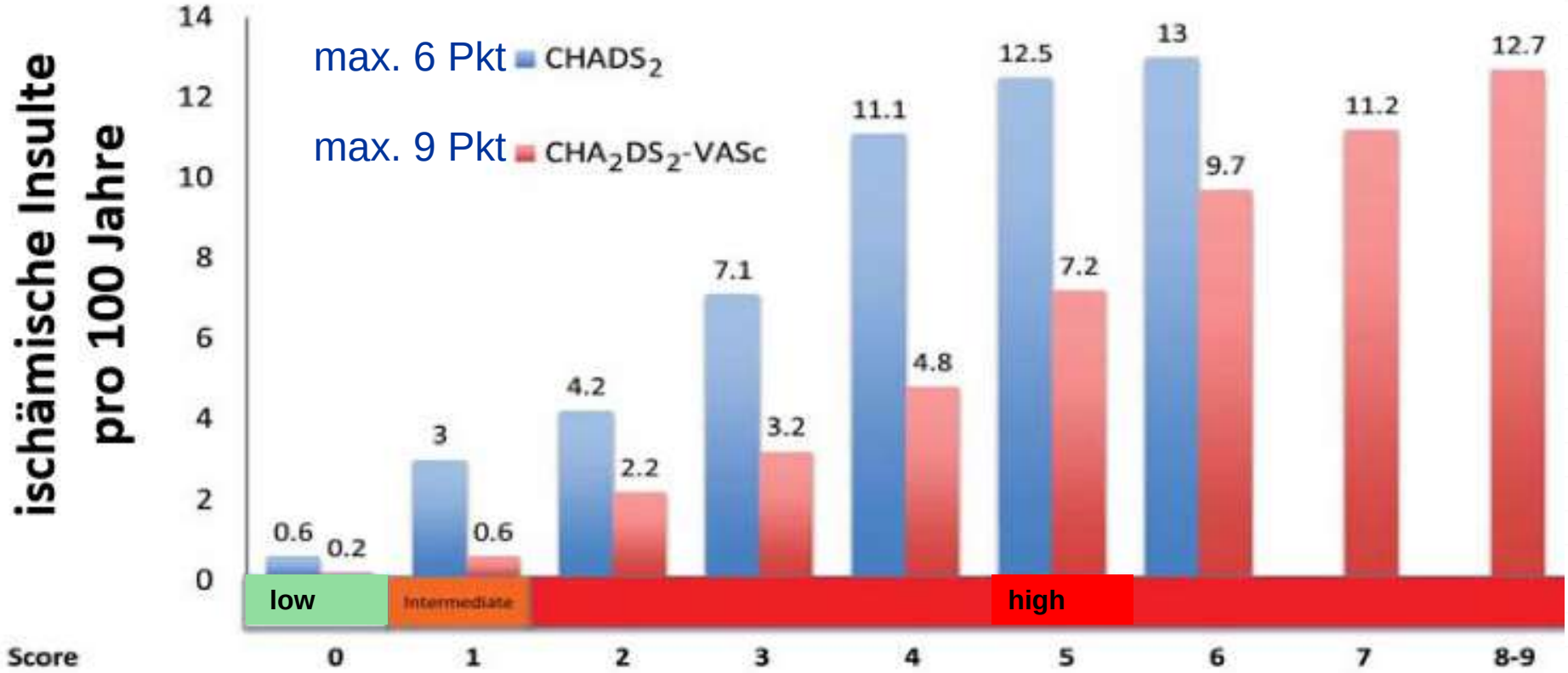
- stroke Risiko steigt mit CHA2DS2-VASc score
  Blutungsrisiko unter Antikoagulation steigt mit CHA2DS2-VASc score
- Antikoagulation verhütet 2/3 embolischer strokes
  Abnahme der Gesamtmortalität um 1/4
- 1/3 der Schlaganfälle sind kardio-embolisch[3]: Vfli häufigste Ursache embolischer Schlaganfälle[4], 92 % davon ischämisch[6-8]
- ca. 4'000 Schweizer/Innen erleiden/Jahr einen VFli-bedingten stroke[3,5]

1. Savelieva I et al. Ann Med 2007;39:371–91
2. Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med 1994;154:1449–57;
3. Hannon N et al. Cerebrovasc Dis 2010;29:43–9;
4. Atrial fibrillation; available at http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4451; accessed 17 Feb 2010;
5. Nohl F et al. Ars Medici 2011; 381-383;
6. Petrea RE et al. Stroke 2009; 40:1032–1037.
7. Andersen KK et al. Stroke 2009; 40:2068–2072
8. Meschia JF et al. Nat Rev Neurol 2011; 7:369–378

CHA2DS2-VASc Score

	Risikofaktoren	Punkte max. 9	Stroke Rate %/Jahr
C	Herzinsuffizienz, EF < 35 %	1	1P : 1.3 %
H	Hypertonie	1	2P : 2.2 %
A 2	Alter ≥ 75 Jahre	2	3P : 3.2 %
D	Diabetes mellitus	1	4 P: 4.0 %
S 2	Stroke	2	5 P: 6.7 %
V	Vaskuläre KK (PAVK, KHK)	1	6 P: 9.8 %
A	Alter 65 - 74 Jahre	1	7 P: 9.6 %
S	Sex (weiblich)	1	8 P:16.7%

schwedische Kohorte, 90.000 nicht antikoagulierte Pat. mit VHF

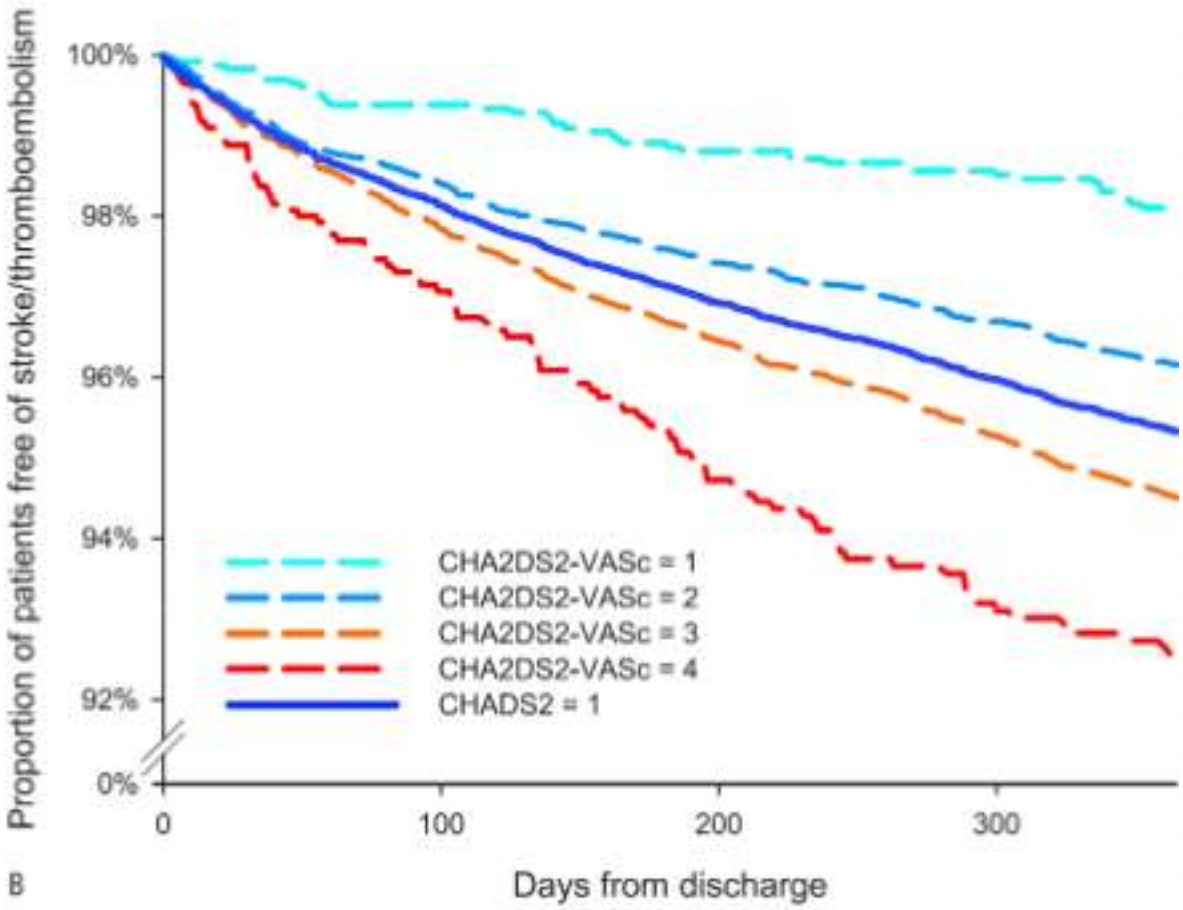


$CHADS_2$	% of cohort	14.7	25.5	28.5	17.2	9.7	3.7	0.9	- - -	- - -
CHA_2DS_2-VASc	% of cohort	5.9	7.5	12.4	19.5	21.1	16	10.6	4.9	2.0

Eur Heart J 2012; 33: 1431-33 und 1500-10

herzteam wil
KARDIOLOGISCHE ARZTPRAXIS

Stroke risk CHADS2: 1Pt stratifiziert nach CHA2DS2-VASc



Olson Thrombosis Hemostasis 2012

HAS-BLED Score

	Punkte	Blutungsrate (%/J)
H Hypertonie	1	0 Punkte: 1.1
A Abnorme Nieren/Leberwerte	Je 1	1 Punkt: 1.0
S Stroke	1	2 Punkte: 1.9
B Blutung	1	3 Punkte: 3.7
L Labiler INR	1	4 Punkte: 8.7
E «elderly» (>65)	1	5 Punkte: 12.5
D Drugs (NSAIR, C2H5OH, Plt-Hemmer)	Je 1	

Ab 3 Punkten: hohes Blutungsrisiko

herzteam wil
KARDIOLOGISCHE ARZTPRAXIS

Patienten mit hohem HAS-BLED-Score weisen i.d.R. auch einen hohen $CHADS_2$-Score auf (18.201 Pat. der ARISTOTLE-Studie)			HAS-BLED		
			0 – 1	2	≥ 3
			n=7.461	n=6.568	n=4.172
$CHADS_2$	1	n=6.183	43%*	31%	22%
	2	n=6.516	38%	37%	30%
	≥ 3	n=5.502	19%	32%	48%

* % jeweils bezogen auf Patienten mit HAS-BLED 0 – 1, 2 oder ≥ 3

Lancet online October 2, 2012: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60986-6

herzteam wil
KARDIOLOGISCHE ARZTPRAXIS

Anticoagulation - General

Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF - general		
Recommendations	**Class**	**Level**
Antithrombotic therapy to prevent thromboembolism is recommended for all patients with AF, except in those patients (both male and female) who are at low risk (aged <65 years and lone AF), or with contraindications.	I	A
The choice of antithrombotic therapy should be based upon the absolute risks of stroke/thromboembolism and bleeding and the net clinical benefit for a given patient.	I	A
The CHA_2DS_2-VASc score is recommended as a means of assessing stroke risk in non-valvular AF.	I	A
Female patients who are aged <65 and have lone AF (but still have a CHA_2DS_2-VASc score of 1 by virtue of their gender) are low risk and no antithrombotic therapy should be considered.	IIa	B

European Heart Journal 2012;33:2719-2747 - doi:10.1093/eurheartj/ehs253

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

Anticoagulation – General (Cont..)

Recommendations	Class	Level
In patients with a CHA_2DS_2-VASc score of 0 (i.e., aged <65 years with lone AF) who are at low risk, with none of the risk factors, no antithrombotic therapy is recommended.	I	B
In patients with a CHA_2DS_2-VASc score ≥2, OAC therapy with: • adjusted-dose VKA (INR 2–3); or • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g., rivaroxaban, apixaban)[d] …. is recommended, unless contraindicated.	I	A
In patients with a CHA_2DS_2-VASc score of 1, OAC therapy with: • adjusted-dose VKA (INR 2–3); or • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g., rivaroxaban, apixaban)[d] …. should be considered, based upon an assessment of the risk of bleeding complications and patient preferences.	IIa	A

[d] = pending EMA/FDA approval – prescribing information is awaited

European Heart Journal 2012;33:2719-2747 - doi:10.1093/eurheartj/ehs253

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

Anticoagulation - NOACs

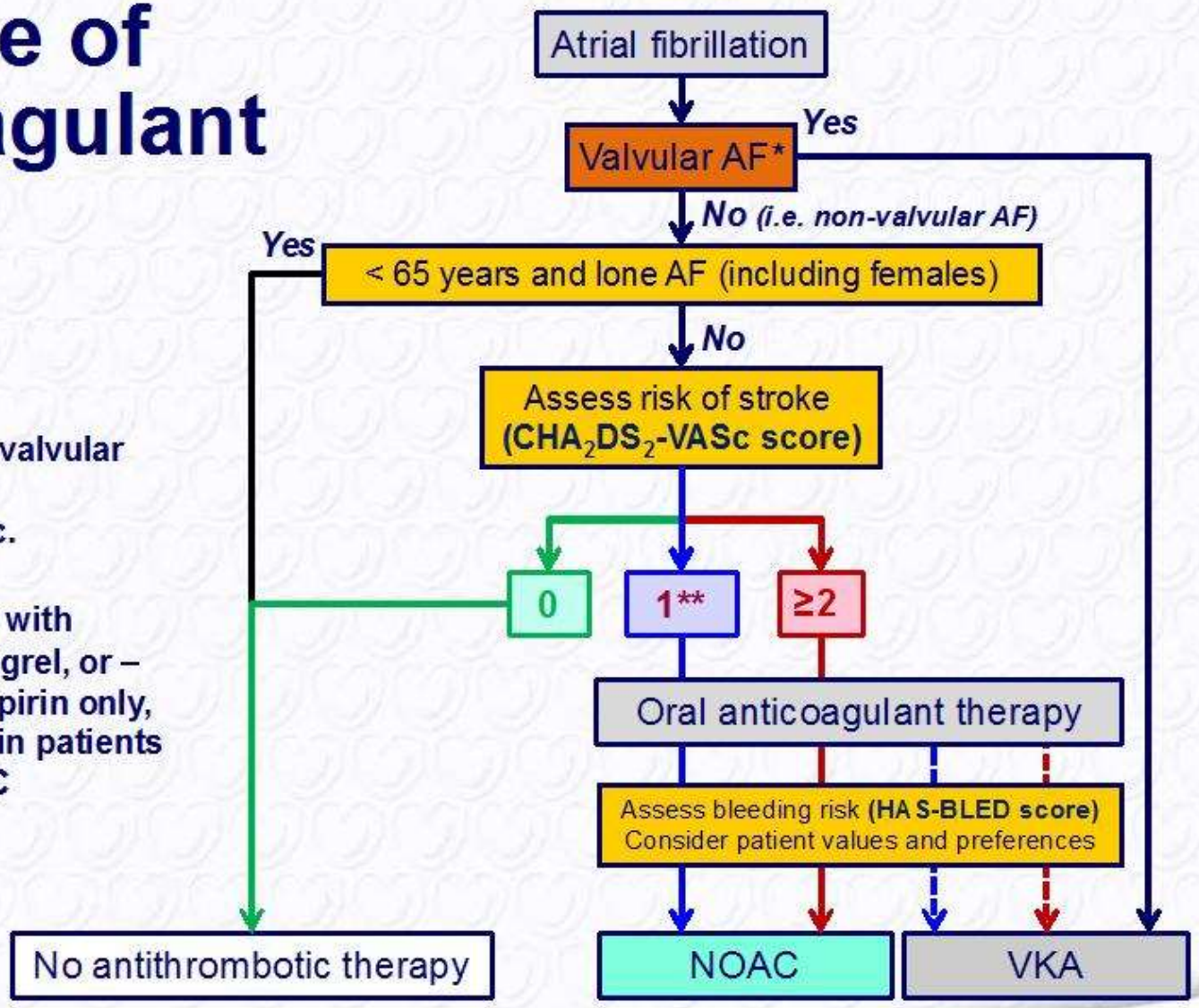
Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF - NOACs		
Recommendations	**Class**	**Level**
When adjusted-dose VKA (INR 2–3) cannot be used in a patient with AF where an OAC is recommended, due to difficulties in keeping within therapeutic anticoagulation, experiencing side effects of VKAs, or inability to attend or undertake INR monitoring, one of the NOACs, either: • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g., rivaroxaban, apixaban)[d] … is recommended.	I	B
Where OAC is recommended, one of the NOACs, either: • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g., rivaroxaban, apixaban)[d] … should be considered rather than adjusted-dose VKA (INR 2–3) for most patients with non-valvular AF, based on their net clinical benefit.	IIa	A

[d]Apixaban (pending approval EMA and FDA approval): prescribing information is awaited.

European Heart Journal 2012;33:2719-2747 - doi:10.1093/eurheartj/ehs253

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

Choice of Anti-coagulant



- Includes rheumatic valvular AF, hypertrophic cardiomyopathy, etc.

** Antiplatelet therapy with aspirin plus clopidogrel, or – less effectively – aspirin only, may be considered in patients who refuse any OAC

European Heart Journal 2012;33:2719-2747 - doi:10.1093/eurheartj/ehs253

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Edoxaban

Apixaban

Rivaroxaban

Dabigatran

$CHADS_2$

Risc Score

Ximelagatran

Aspirin

VKA

1991 2001 2004 2006 2010 2011 2014 2015

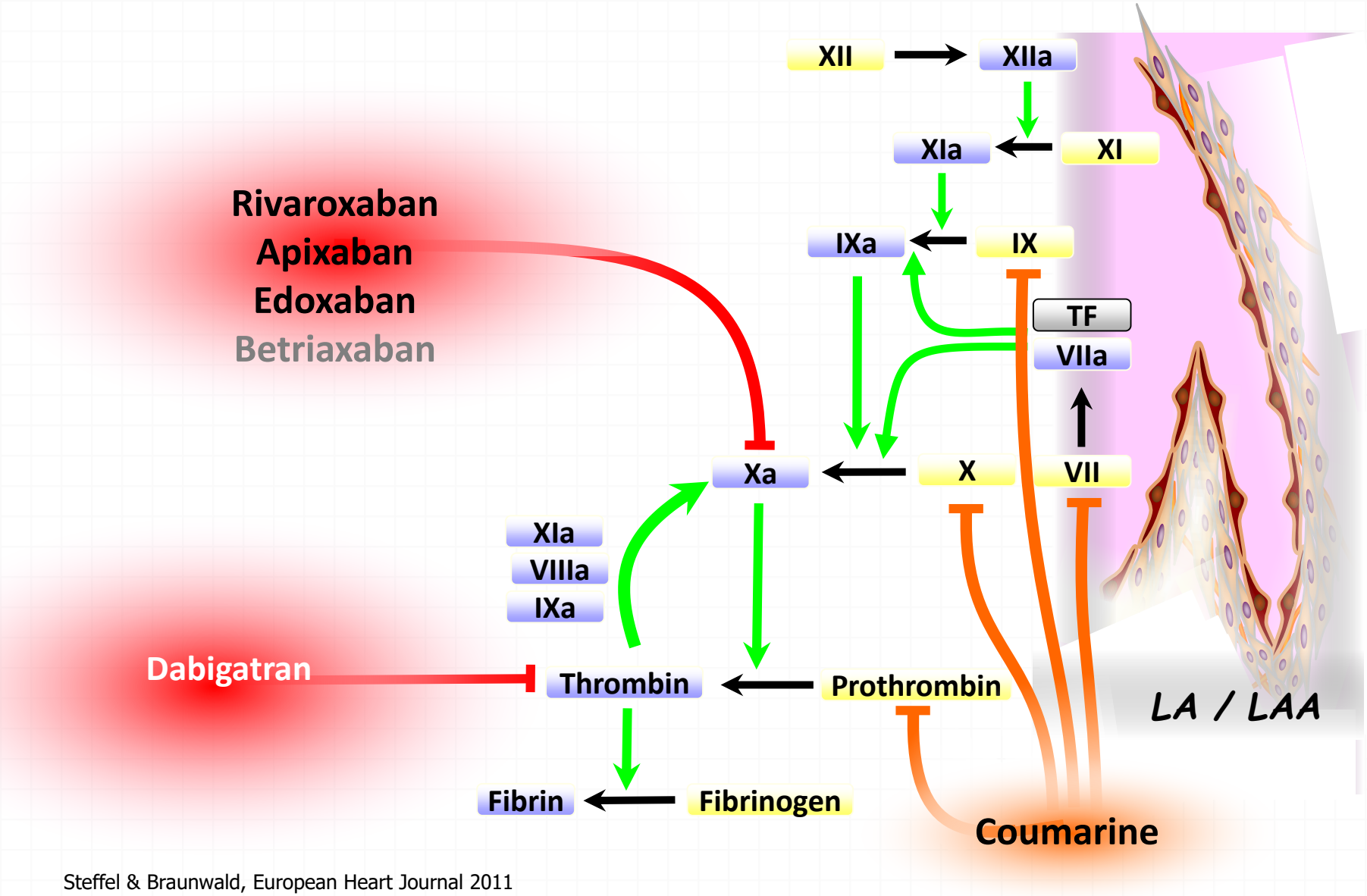
herzteam wil
KARDIOLOGISCHE ARZTPRAXIS

Wirkungsmechanismen DOACS

- Dabigatran/Pradaxa® : Direkter Thrombin-Hemmer
- Rivaroxaban/Xarelto®
- Apixaban/Eliquis®
- Edoxaban/Lixiana®

} Faktor Xa Hemmung

- Enterale Resorption, Metabolismus in Leber und/oder renale Ausscheidung aktive Substanz
  unterschiedliche Bioverfügbarkeit : 35 % bei Pradaxa
  50-80 % bei Faktor Xa Antagonisten
- Antikoagulatorisch «wirksam»: freie Substanz im Blut
- Sekretion/Resekretion , Aufnahme in Zelle und Wiederausscheidung über **P-Glykoprotein**
- Metabolismus über **CYP3A4** (Faktor Xa-Präparate)



Steffel & Braunwald, European Heart Journal 2011

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil.,

RE-LY

NEJM 2009; 361: 1139

ORIGINAL ARTICLE

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S.,

ROCKET-AF

NEJM 2011; 365: 883

ORIGINAL ARTICLE

Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S.,

ARISTOTLE

NEJM 2011; 365: 883

Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D.,

ENGAGE AF-TIMI 48

NEJM 2013; 369: 2093

herzteam wil
KARDIOLOGISCHE ARZTPRAXIS

	RE-LY Dabigatran Pradaxa	Rocket-AF Rivaroxaban Xarelto	ARISTOTLE Apixaban Eliquis	ENGAGE AF-T-48 Edoxaban Lixiana
Patienten	18113	14264	18201	21105
Alter/Risiken	72J ≥ 1 RF	73J $CHADS_2 \geq 2$	70J $CHADS_2 \geq 2$	72J $CHADS_2 \geq 2$
Dosis versus Warfarin	2 x 110mg 2 x 150mg	1 x 20mg	2 x 5mg	1 x 30mg 1 x 60mg
Laufzeit	2 y	1.9 y	1.8 y	2.8 y
Primärer Endpunkt	Insult / Embolie	Insult /Embolie	Insult / Embolie	Insult / Embolie
Testung	non inferiority →superiority	non inferiority →superiority	non inferiority →superiority	non inferiority →superiority
Verblindung	offen vs.Warfarin	doppelblind	doppelblind	doppelblind
$CHADS_2$ Score	2.1 (32 %: 0 – 1)	3.5 (87 % > 2)	2.1 (34 %: 0-1)	2.8 (77 %: < 3)
TTR (INR 2-3)	65.5 %	58 %	66 %	68 %

	Pradaxa	Eliquis	Eliquis	Lixiana	Xarelto
Merkmale	**RE-LY[25]**	**ARISTOTLE[69]**	**AVERROES[59]**	**ENGAGE AF[70]**	**ROCKET-AF[71]**
Aktives Medikament	Dabigatran	Apixaban	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Komparator	Warfarin	Warfarin	Aspirin	Warfarin	Warfarin
Anzahl der Patienten	18.113	18.201	5.599	21.026	14.264
Alter in Jahren	72±9	70 (63–76)	72±10	72 (64–78)	73 (65–78)
Männlich	64 %	65 %	59 %	62 %	60 %
Verlaufskontrolle, Jahre	2,1	2,1	1,1	2,8	3,5
Mittlerer CHADS2-Score	2,1±1,1	2,1±1,1	2,1±1,1	2,8±1,1	3,5±0,9
Paroxysmales VHF	33 %	15 %	25 %	25 %	18 %
Patienten mit HI	32 %	35 %	39 %	57 %	62 %
Schlaganfall/systemische Thromboembolie vs. Kontrolle (Intent-to-Treat-Analyse)	1,5 %† (110 mg), 1,1 %* (150 mg) vs. 1,7 %	1,3 %* vs. 1,6 %	1,6 %* vs. 3,7 %	1,2 %† (30 mg), 1,6 %† (60 mg) vs. 1,8 %	2,1 %† vs. 2,4 %
Tod	3,8 % (110 mg)†, 3,6 % (150 mg)† vs. 4,1 %	3,5 %* vs. 3,9 %	3,5 %† vs. 4,4 %	3,8 % (30 mg)*, 4,0 % (60 mg)† vs. 4,4 %	1,9 %† vs. 2,2 %
Hämorrhagischer Schlaganfall	0,12 %* (110 mg), 0,10 %* (150 mg) vs. 0,38 %	0,24 %* vs. 0,47 %	0,21 %† vs. 0,32 %	0,16 %* (30 mg), 0,26 %* (60 mg) vs. 0,47 %	0,5 %* vs. 0,7 %
Schwere Blutungen	2,7 % (110 mg)*, 3,1 % (150 mg)† vs. 3,4 %	2,1 %* vs. 3,1 %	1,4 %† vs. 1,2 %	1,6 % (30 mg)*, 2,8 % (60 mg)* vs. 3,4 %	3,6 %† vs. 3,4 %

* Überlegen im Vergleich zur Kontrollgruppe
† Nicht unterlegen im Vergleich zur Kontrollgruppe
NOAK = neue orale Antikoagulanzien (Nicht-Vitamin-K-Antagonisten); VHF = Vorhofflimmern; HI = Herzinsuffizienz

Antikoagulation: bei mechanischer Herzklappe

- **RE-ALIGN: Phase-II-Studie mit 258 Patienten, die kürzlich eine Klappen-OP mit mechanischen Klappenersatz hatten**
- **Warfarin (INR 2-3 oder 2,5-3,5) vs. Dabigatran 2 x 150mg, 2 x 220mg oder 2 x 300mg je nach Nierenfunktion**
- **Studienabbruch wegen geringerer Wirksamkeit und (!) häufigeren Blutungen unter Dabigatran**
  - Schlaganfälle 5% vs. 0%
  - Klappenthrombosen 2,5% vs. 0%
  - major Blutungen 3,8% vs. 1,1%

>>> zumindest die untersuchten Dosierungen von Dabigatran sind bei Klappenersatz ungeeignet

NEJM 2013; online September 1: DOI: 10.1056/NEJMoa1300615

herzteam wil
KARDIOLOGISCHE ARZTPRAXIS

Pharmakokinetik DOACs

	Apixaban (Eliquis®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Dabigatran (Pradaxa®)	Edoxaban (Lixiana®)	Betrixaban –
Wirkung	Anti-FXa	Anti-FXa	Anti-FIIa	Anti-FXa	Anti-FXa
Cmax	3–4 h	2–3 h	2 h	2 h	3 h
T ½	8–15 h	7–11 h	8–15 h	10 h	20 h
Elimination	27% Niere 73% Leber	33% Niere aktiv 33% Leber 33% Niere inaktiviert	80% Niere 20% Leber	35% Niere 65% Leber	5% Niere 95% Leber
Dosierung	2x/d	1x/d	1x/d, 2x/d	1x/d	1x/d
Monitoring	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Interaktion	CYP3A4, P-gp	CYP3A4, P-gp	P-gp	CYP3A4	CYP3A4
Antidot	Idarucizumab	Idarucizumab	Andexanet alfa	Idarucizumab	Idarucizumab

NOAKs: Dosierung und Handhabung

	Rivaroxaban (Xarelto®)	**Apixaban** (Eliquis®)	**Edoxaban** (Lixiana®)	**Dabigatran** (Pradaxa®)
Darreichungs-form	Tablette: 6 mm	Tablette: 10 mm	Tablette: 11 mm	Kapseln mit Pellets: 18 mm
Handhabung	eine Teilung der Tabletten ist nicht vorgesehen	-	-	nur ganze Kapsel schlucken
Vorsichtsmass-nahmen bei der Einnahme/ Handhabung	keine	keine	keine	• Schutz vor Feuchtigkeit • Kapsel nicht aufbrechen, Pellets ohne Kapsel haben 75% höhere Bioverfügbarkeit
Einnahme	• 10 mg mit oder ohne Nahrung • 15 & 20 mg mit Nahrung	• 2.5 mg mit oder ohne Nahrung • 5 mg mit oder ohne Nahrung	• 15, 30 & 60 mg mit oder ohne Nahrung	• 110 mg mit oder ohne Nahrung • 150 mg mit oder ohne Nahrung

Fachinformation Schweiz, www.swissmedicinfo.ch.

DOACs und Einschränkungen

nicht valvuläres Vorhofflimmern

	Dabigatran Pradaxa	**Rivaroxaban Xarelto**	**Apixaban Eliquis**	**Edoxaban Lixiana**
Normaldosis/ d	2 x 150 mg	1 x 20 mg	2 x 5 mg	1 x 60 mg
Reduktion	2 x 110 mg Cr-Cl 30-49ml Alter > 80 J	1 x 15 mg Cr-Cl 30-49ml	2 x 2.5 mg bei ≥ 2 : Creat >133µmol Alter > 80 J Gewicht ≤ 60kg	1 x 30mg Bei ≥ 1 : Cr-Cl 15-50ml p-GP-Inhibitor Gewicht ≤60kg
Kontraindiziert	Clearance < 30 ml	Clearance <15		
Generelle Empfehlung auf NOACS/DOACS bei Creat-Clearance < 30ml oder Verwendung von HIV-Protease-Inhibitoren oder Azol-Antimykotika zu verzichten				

Potente P-gp-Inhibitoren: Cyclosporin, Chinidin, Dronedarone,Verapamil, Ketokonazol, HIV Protease-Inhibitoren

Fachinformation Schweiz, www.swissmedicinfo.ch

Wechselwirkungen

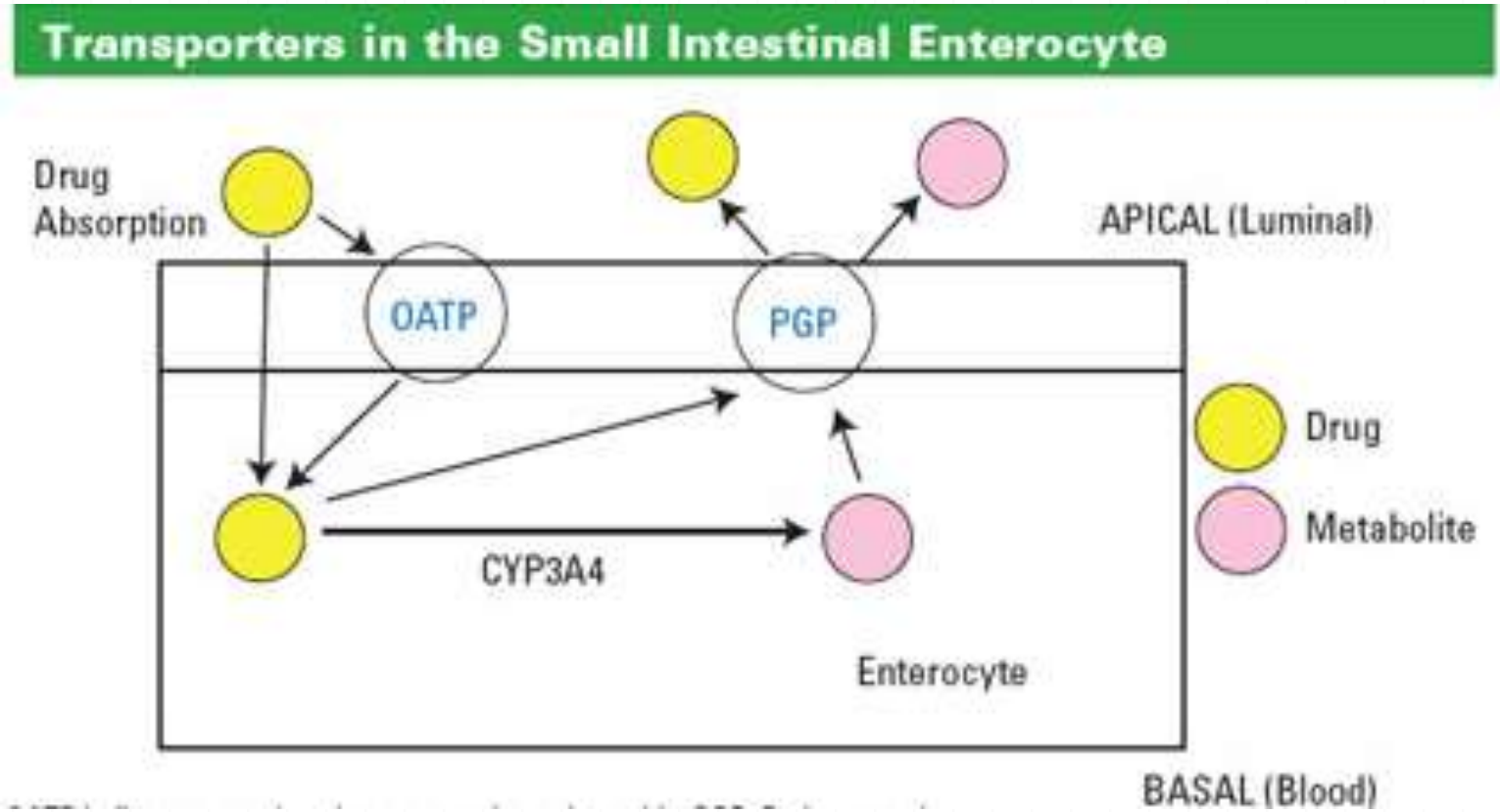
- **Nahrungsmittel im Prinzip ohne Einfluss bei DOACs aber:**
  Xarelto/Rivaroxaben: Bioverfügbarkeit steigt mit Nahrung
  Pradaxa/Dabigatran verwendet Weinsäure in der Kapsel

- **Johanneskraut/Rifampicin /Phenobarbital/Carbamazepin:**
  p-GP-Induktoren und CYP3A4 Inhibitoren
  Wirkungsabnahme aller DOACs

- **Verapamil/Dronedarone/(Amiodarone)/Chinidin: P-Gp Inhibitoren**
  Cyclosporin, Tacrolimus: p-GP-Kompetition
  Unterschiedlich ausgeprägte Wirkungssteigerung der DOACs
  Verzicht auf Pradaxa, oder Substanzen> 2 Std. n. Dabigatran einnehmen
  Dosisreduktion von Xarelto, Eliquis (unterschiedlich)

- **Azol-Antimykotika und Protease Inhibitoren** (HIV-Medikation)
  Starke Interaktionen mit P-Gp und CYP3A4: **Verzicht auf DOACS**

herzteam wil
KARDIOLOGISCHE ARZTPRAXIS



OATP: organic anion transporting ploypeptide
PGP: P-Glycoprotein
CYP3A4: Cytochrom P3A4

herzteam wil
KARDIOLOGISCHE ARZTPRAXIS

Vor-und Nachteile der DOACs

- Kein monitoring nötig keine INR-Schwankungen
- Rascher Wirkungseintritt
- Seltener schwere Blutungen (i.e. zerebral) gastro-intestinale ~
- Keine Nahrungsmittel-Interaktionen

- Monitoring schwierig
- Antidote noch fehlend
- Kosten
- Gastro-intestinale NW
- Medikamentöse Interaktionen
- Dosisanpassungen (Niere, Alter, Gewicht)

Cave

- NSAIR: Erhöhen Blutungsrisiko 1.5 – 2 Mal
  Ähnlich wie OAK + ASS
- DOACs oder Marcumar nicht kombinieren mit neuen Plättchenhemmern (Prasugrel/Efient, Ticagrelor/Brilique) sondern mit Aspirin oder Clopidogrel/Plavix
- Tripel Therapie (z.B. nach Stents): kurz halten, niedrigere DOAC-Dosis wählen (2x110mg D, 15 mg X)
- HAS-BLED ≥3 (hoch): Triple Therapie auf 1 Mt begrenzen

Keine NOACs bei

- Valvulärem Vorhofflimmern: i.e. Mitralstenose oder mechanische Klappenprothese
- Linksventrikulärem Thrombus oder LV-Aneurysma
- Dabigatran bei Dyspepsie ?
- Ungenügende Datenlage bei Tumorpatienten

Perioperatives bridging

- abhängig vom Blutungsrisiko der OP und dem thrombo-embolischen Risiko (Grunderkrankung) fällt mit NOACs u.Umständen ganz weg (stop-go)
- NOACs abhängig von Blutungsrisiko und Nierenfunktion 1- 2 (-3) Tage präoperativ stoppen, Wiederbeginn nach Blutungs-freiem Intervall (6-24 Std)

Embolierisiko	**Gering < 5 % / J**	**Mittel 5-10 % / J**	**Hoch >10 % / J**
VFli	CHADS2 score 0-2 CHA2DS2-VASc 0-3	CHADS2 Score 3-4 CHA2DS2-VASc 4-5	CHADS2 Score 5-6 CHA2DS2-VASc 6-9 Stroke/TIA vor < 3 Mt Mitralstenose Mech. Herzklappe Hypertrophe KMP
Mech. Klappen keine NOAC/DOAC	Bileaflet - AK ohne kompliz. Begleit-KK	Bileaflet -AK mit Vorhofflimmern	Mech. Mitralklappe ≤2 Klappenprothesen TIA/stroke, Embolie

Take home 1 (DOACs)

- **Paradigmawechsel** Fixe Dosierungen (1 oder 2 x d)
  Effekt muss nicht (und kann ungenügend) überprüft werden

- Keines der NOACS ist per se «besser»

- Einfacheres handling bei elektiven Eingriffen
  Schwierig bei Notfalleingriffen oder Blutungen:
  Antidote noch nicht verfügbar

- Einsatz nach mechanischer Herzklappe resp. bei valvulärer Herzkrankheit (Mitralstenose) kontraindiziert
  Ungenügende Datenlage für Tumorpatienten, LV-Thrombus, Kombination mit neuen Plättchen-Hemmern

Take home 2

- Keine Nahrungsmittel-Interaktionen , aber pharmakotherapeutische (P-gp, CYP3A4) Patienten spezifische Eigenheiten berücksichtigen (Niereninsuffizienz, Alter, Körpergewicht, Adherence)

- Gemessen an OAK gleichwertig bei nicht-valvulärem VFli, Risiko schwerer (Hirn)blutungen kleiner (gilt nicht generell für GI-Blutungen oder GI-NW)

- Gut antikoagulierte Pat/Innen sollen nicht umgestellt- schwer einstellbare und «neue» Pat. können primär mit einem DOAC/NOAC behandelt werden