

Wiler Symposium 2015

Update: medikamentöse Therapien

+klinische Fälle

Vorhofflimmern und
DOACs oder NOACs

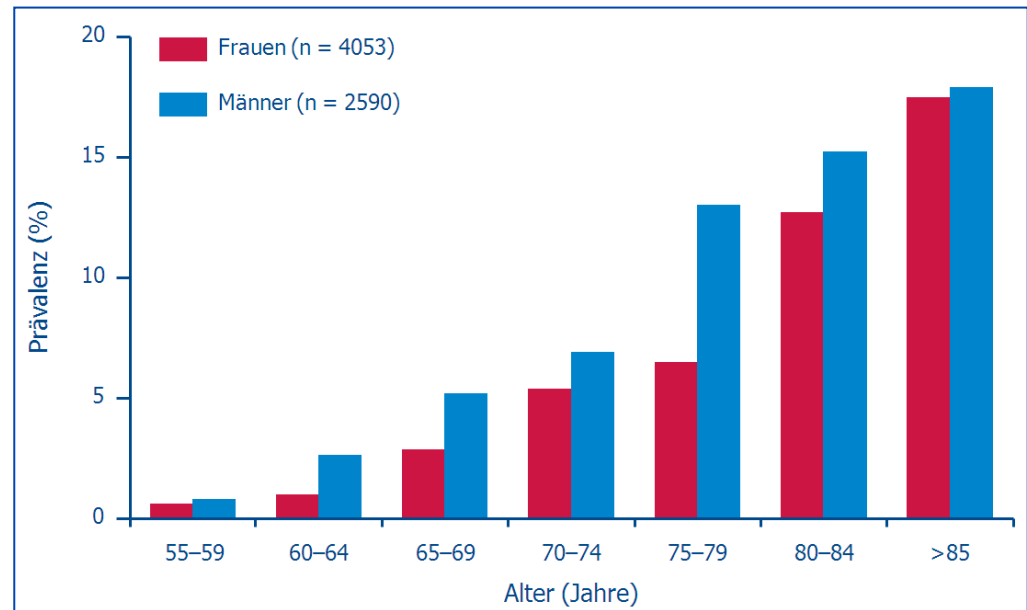
worum's geht

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

Vorhofflimmern (VFli):

- Prävalenz von VFli steigt mit zunehmendem Alter¹
- Geschätzte VFli-Prävalenzraten:

- Schweiz: 100.000²
- Europa: 4,5 Millionen³
- USA: 5,1 Millionen⁴



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-embolisch³: Vfli häufigste Ursache embolischer Schlaganfälle⁴, 92 % davon ischämisch⁶⁻⁸
- 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.

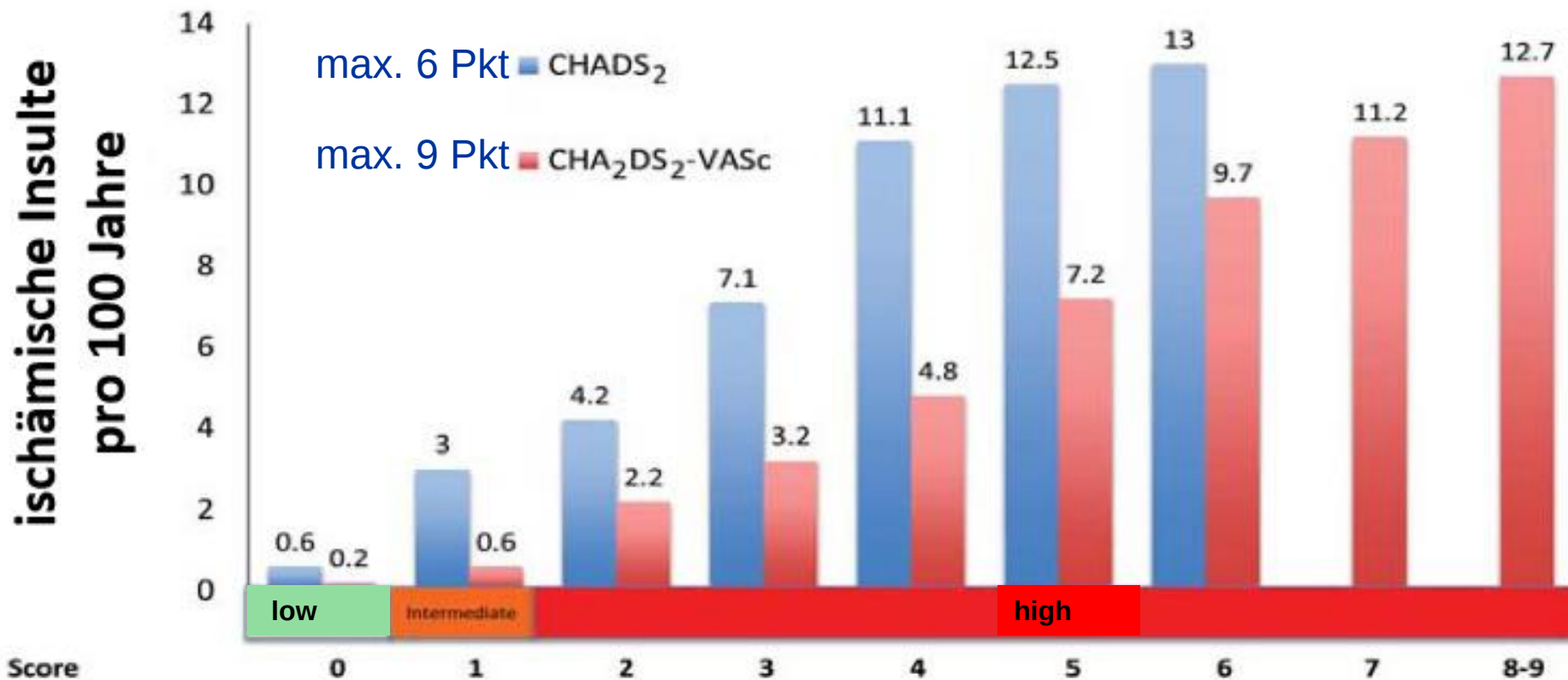
7. Andersen KK et al. Stroke 2009; 40:2068–2072

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%

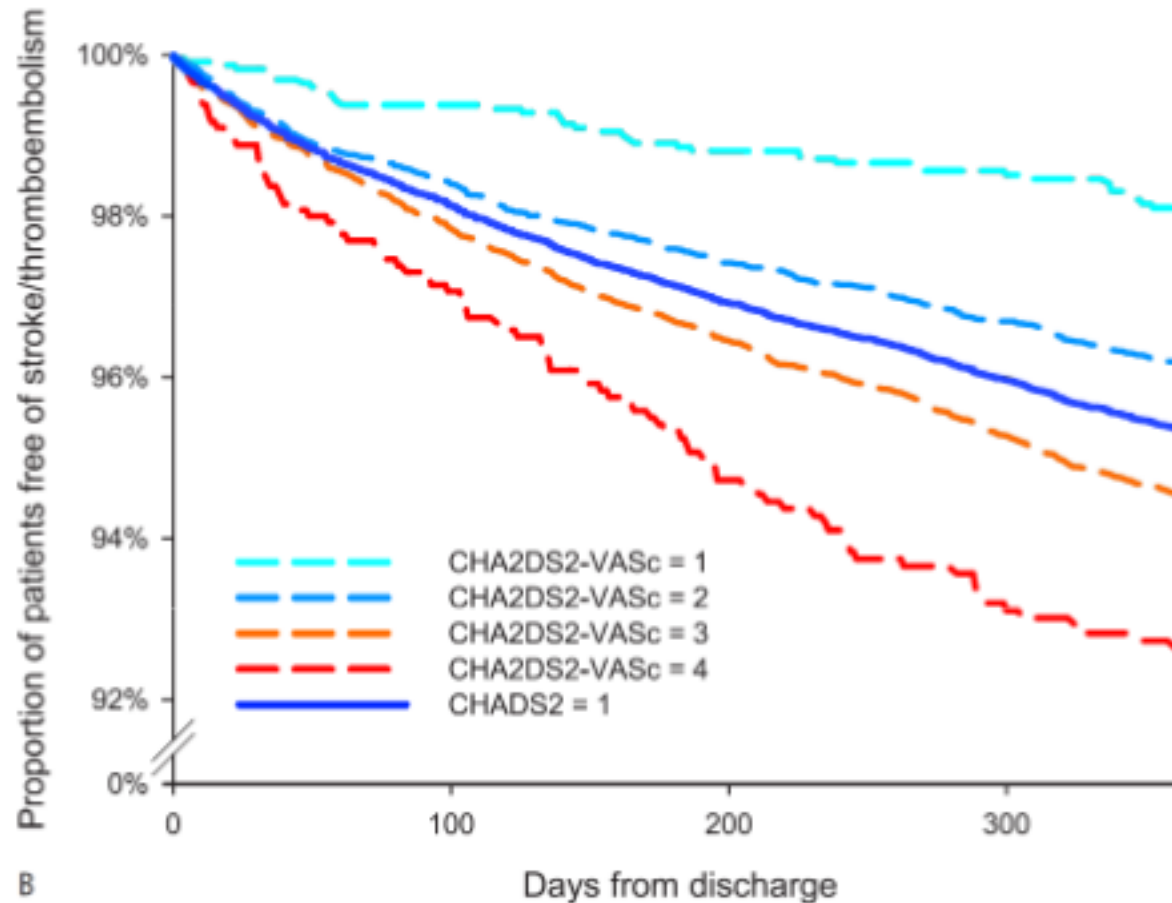
schwedische Kohorte, 90.000 nicht antikoagulierte Pat. mit VHF



CHADS ₂	% of cohort	14.7	25.5	28.5	17.2	9.7	3.7	0.9	...	...
CHA ₂ DS 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

Stroke risk CHADS2: 1Pt stratifiziert nach CHA2DS2-VASc



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

Patienten mit hohem HAS-BLED-Score weisen i.d.R. auch einen hohen CHADS₂-Score auf (18.201 Pat. der ARISTOTLE-Studie)			HAS-BLED		
			0 – 1	2	≥ 3
			n=7.461	n=6.568	n=4.172
CHADS₂	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](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60986-6)

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 ₂ DS 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 ₂ DS 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

Anticoagulation – General (Cont..)

Recommendations	Class	Level
In patients with a CHA ₂ DS 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 ₂ DS 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 ₂ DS 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

Anticoagulation - NOACs

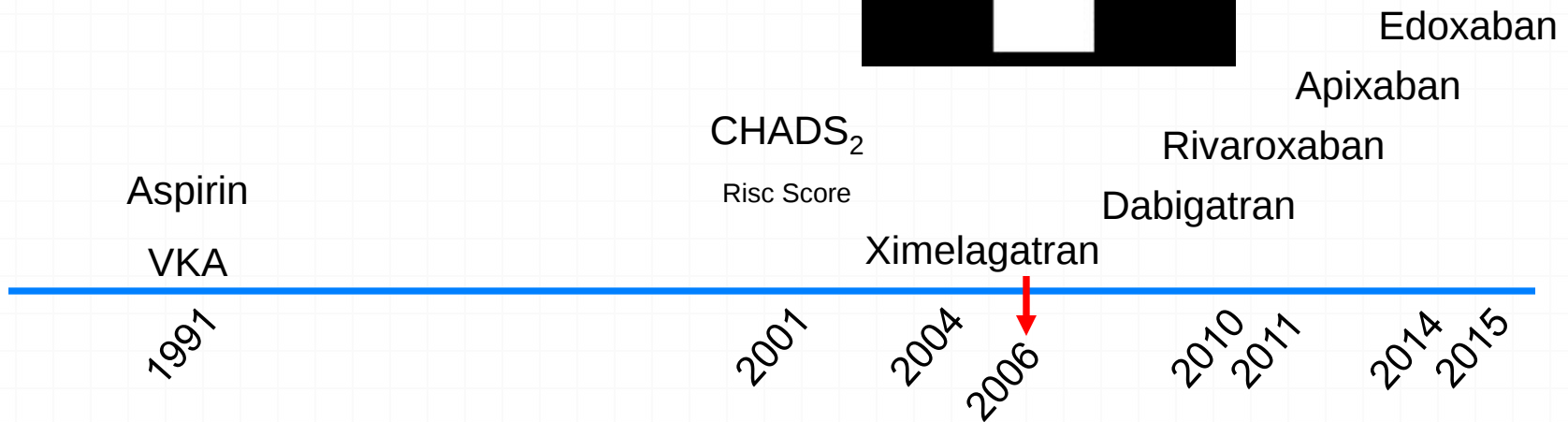
Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF - NOACs

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

^dApixaban (pending approval EMA and FDA approval): prescribing information is awaited.

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

Antikoagulation bei Vorhofflimmern



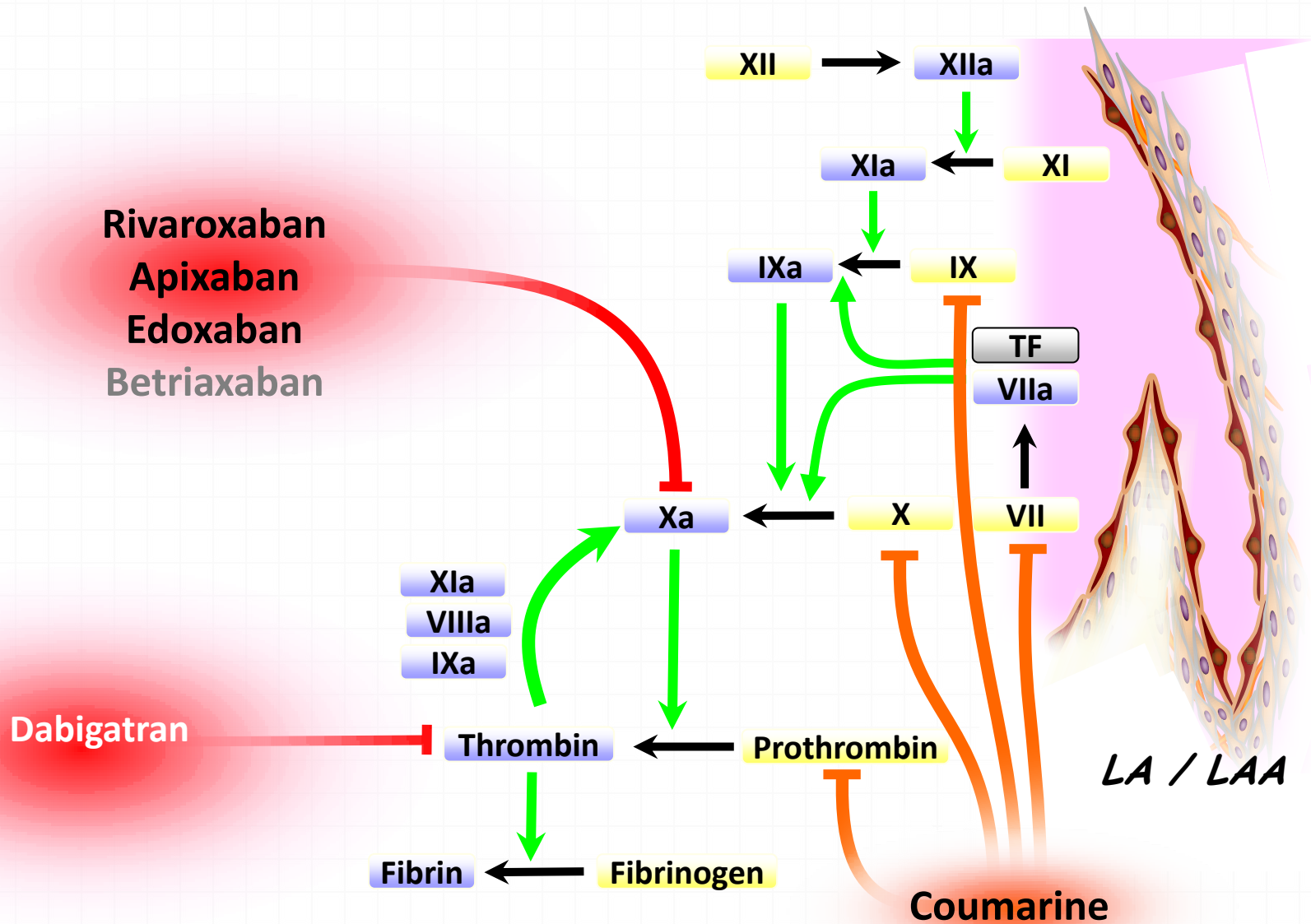
26.11.2015

6.Wiler Symposium



Wirkungsmechanismen DOACS

- 0 Dabigatran/Pradaxa® : Direkter Thrombin-Hemmer
 - 0 Rivaroxaban/Xarelto®
 - 0 Apixaban/Eliquis®
 - 0 Edoxaban/Lixiana®
- } Faktor Xa Hemmung
- 0 Enterale Resorption, Metabolismus in Leber und/oder renale Ausscheidung aktive Substanz
unterschiedliche Bioverfügbarkeit : 35 % bei Pradaxa
50-80 % bei Faktor Xa Antagonisten
 - 0 Antikoagulatorisch «wirksam»: freie Substanz im Blut
 - 0 Sekretion/Resekretion , Aufnahme in Zelle und Wiederausscheidung über **P-Glykoprotein**
 - 0 Metabolismus über **CYP3A4** (Faktor Xa-Präparate)



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.,
John Eikelboom, M.D., James Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Patel, M.D., Janice Devereux, M.Sc., Paula A. Bailly, Ph.D.

ORIGINAL ARTICLE

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular
Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S.,
Cuckoo Desai, Ph.D., David E. Singer, M.D., Warren Hacke, M.D., Ph.D.

ORIGINAL ARTICLE

Apixaban versus Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S.,
John IV McMurray, M.D., Danesh L. Long, M.D., Ph.D., Elaine M. Loke, M.D., M.D.

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.,

RE-LY

NEJM 2009; 361: 1139

ROCKET-AF

NEJM 2011; 365: 883

ARISTOTLE

NEJM 2011; 365: 883

ENGAGE AF-TIMI 48

NEJM 2013; 369: 2093

	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 ≥2	70J CHADS ₂ ≥2	72J CHADS ₂ ≥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 Antikoagulanzen (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

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

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 >133 μ mol Alter > 80 J Gewicht $\leq$ 60kg	1 x 30mg Bei ≥ 1 : Cr-Cl 15-50ml p-GP-Inhibitor Gewicht $\leq$ 60kg
Kontraindiziert	Clearance <30 ml	Clearance <15ml		
Generelle Empfehlung auf NOACS/DOACS bei Creat-Clearance < 30ml oder Verwendung von HIV-Protease-Inhibitoren oder Azol-Antimykotika zu verzichten				

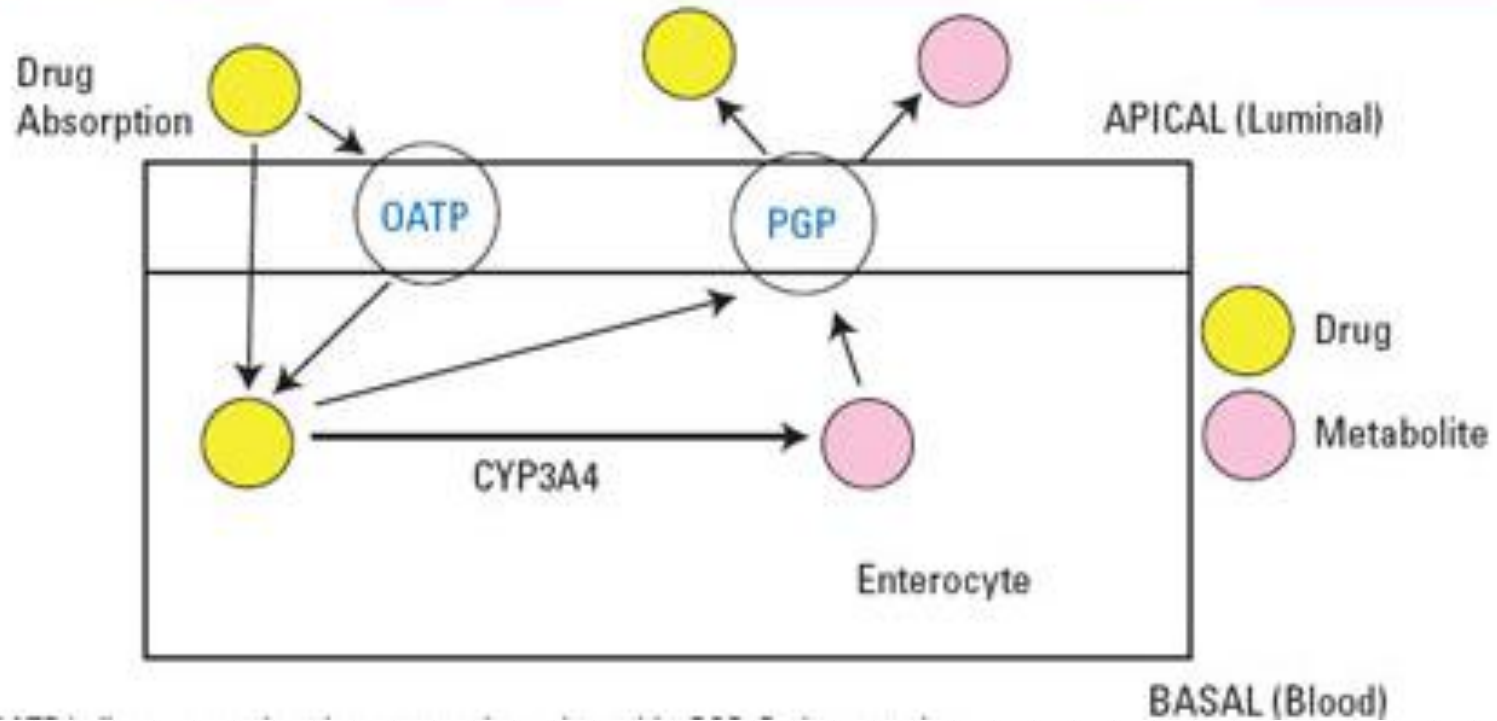
Potente P-gp-Inhibitoren: Cyclosporin, Chinidin, Dronedarone, Verapamil, Ketokonazol, HIV Protease-Inhibitoren

Fachinformation Schweiz, www.swissmedinfo.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)
Interaktionen mit P-Gp und CYP3A4: **Verzicht auf DOACS**

Transporters in the Small Intestinal Enterocyte



OATP: organic anion transporting polypeptide

PGP: P-Glycoprotein

CYP3A4: Cytochrome P3A4

Vor-und Nachteile der DOACs



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



- 0 Monitoring schwierig
- 0 Antidote noch fehlend
- 0 Kosten
- 0 Gastro-intestinale NW
- 0 Medikamentöse
Interaktionen
- 0 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

- 0 Valvulärem Vorhofflimmern: i.e. Mitralstenose oder mechanische Klappenprothese
- 0 Linksventrikulären Thromben oder LV-Aneurysma
- 0 Kein Rivaroxaban/Xarelto bei Lactose-Intoleranz
- 0 Dabigatran bei Dyspepsie ?
- 0 Ungenügende Datenlage bei Tumorpatienten

Perioperatives bridging

- 0 abhängig vom Blutungsrisiko der OP und dem thrombo-embolischen Risiko (Grunderkrankung)
fällt mit NOACs u.Umständen ganz weg (stop-go)
- 0 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)

- 0 **Paradigmawechsel** Fixe Dosierungen (1 oder 2 x d)
Effekt muss nicht (und kann ungenügend) überprüft werden
- 0 Keines der NOACS ist per se «besser»
- 0 Einfacheres handling bei elektiven Eingriffen
Schwierig bei Notfalleingriffen oder Blutungen:
Antidote noch nicht verfügbar
- 0 Einsatz nach mechanischer Herzklappe resp. bei
valvulärer Herzkrankheit (Mitralstenose) kontraindiziert
Ungenügende Datenlage für Tumorpatienten, LV-Thrombus,
Kombination mit neuen Plättchen-Hemmern

Take home 2

- 0 Keine Nahrungsmittel-Interaktionen , aber pharmakotherapeutische (P-gp, CYP3A4)
Patienten spezifische Eigenheiten berücksichtigen
(Niereninsuffizienz, Alter, Körpergewicht, Adherence)
- 0 Gemessen an OAK gleichwertig bei nicht-valvulärem VFli, Risiko schwerer (Hirn)blutungen kleiner
(gilt nicht für GI-Blutungen oder GI-Nebenwirkungen)
- 0 Gut antikoagulierte Pat/Innen sollen nicht umgestellt-
schwer einstellbare und «neue» Pat. können primär
mit einem DOAC/NOAC behandelt werden