

Leitliniengerechte Thromboembolieprophylaxe bei kardiovaskulären Erkrankungen

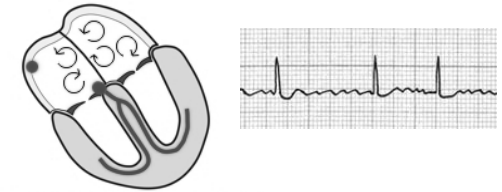
T. Hohlfeld

Institut für Pharmakologie und
Klinische Pharmakologie
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie

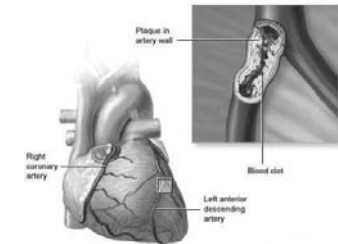


Neue Antithrombotika: „New kids on the block“

- Dabigatran
- Rivaroxaban
- Apixaban

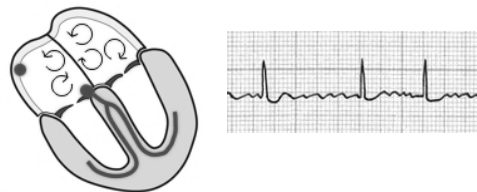


- Prasugrel
- Ticagrelor

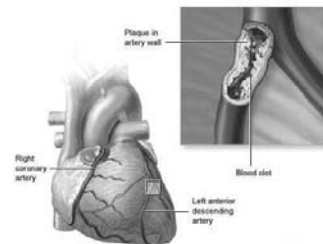


Neue Antithrombotika: „New kids on the block“

- Dabigatran
- Rivaroxaban
- Apixaban



- Prasugrel
- Ticagrelor



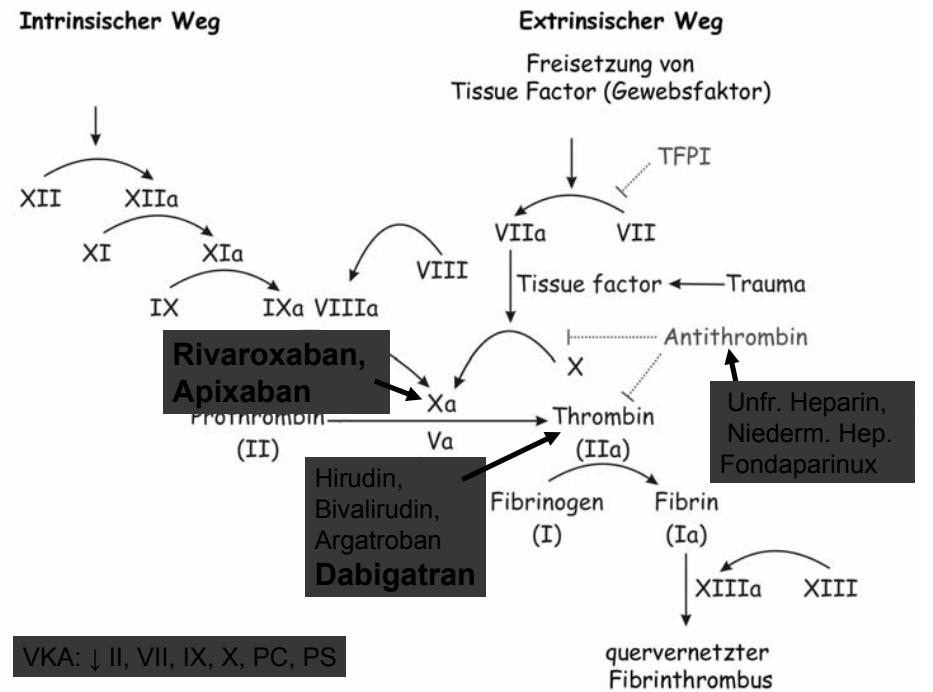
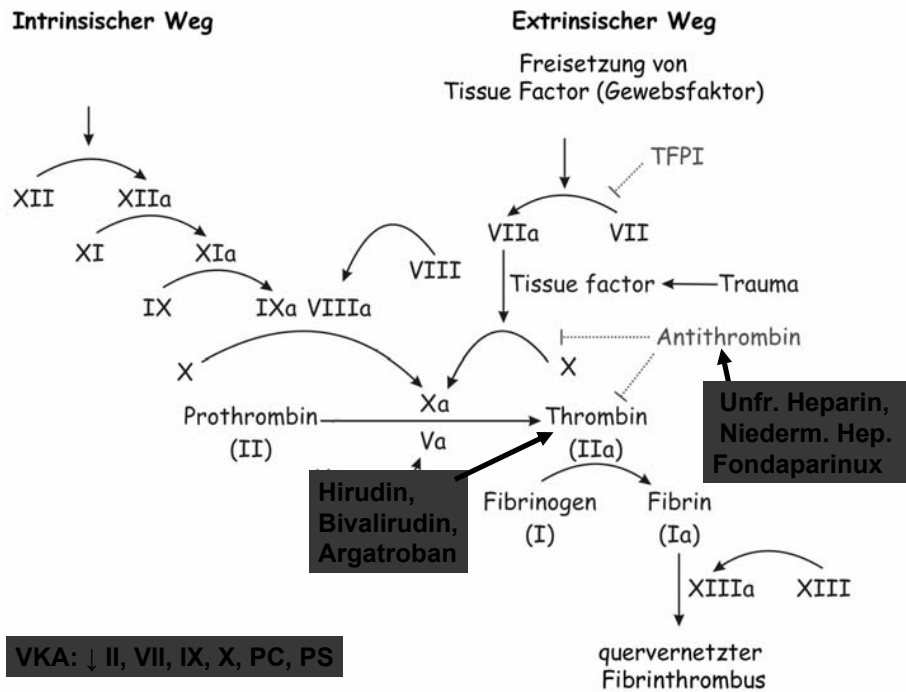
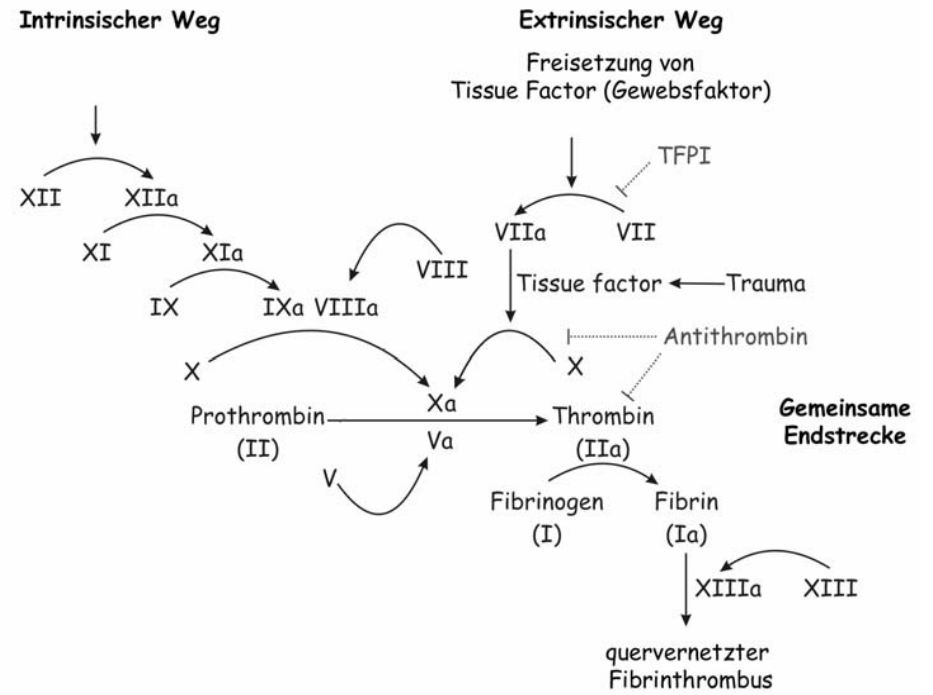
Hämostase

Vorhofflimmern, aktuelle Studien

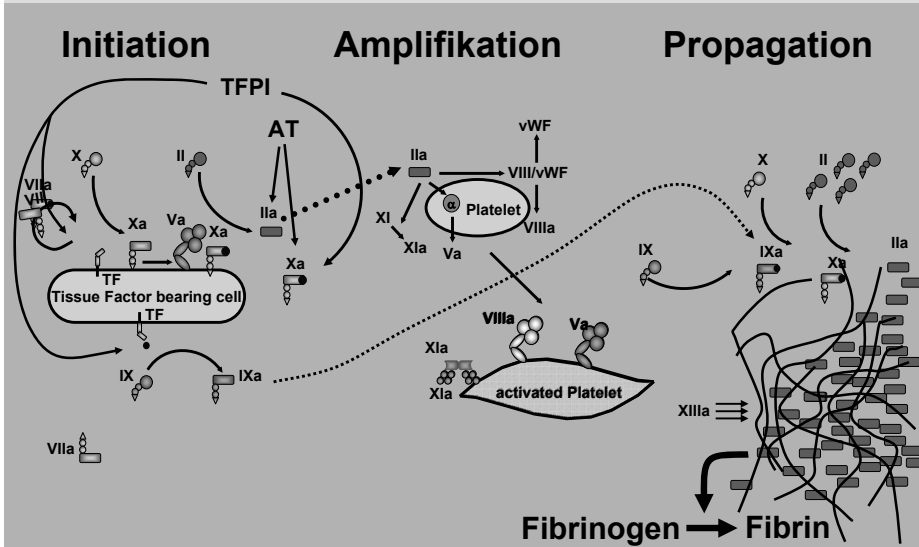
Antithrombotische Therapie



Rien Poortvliet



Zellbasiertes Modell der Hämostase



(mod. nach Monroe et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol, 22: 1381-1389, 2002)

Vor- und Nachteile "alter" Antithrombotika

- gut validierte Indikationen
- Risiken sind bekannt
- etabliertes Monitoring verfügbar
- antagonistisierbar



- begrenzte Wirksamkeit
- Risiken / Probleme
- unbequeme Applikation
- Notwendigkeit für Monitoring



Eigenschaften der "neuen" oralen Antikoagulanzen (NOAC)

- kein Monitoring erforderlich (leider aber auch nur eingeschränkt möglich)
- Besonderheiten bei spez. Patientengruppen (z.B. Nieren/Leberinsuffizienz)
- weniger AM-Interaktionen als bei VKA (trotzdem zu beachten!)
- nicht antagonistisierbar
- in Studien den VKA nicht unterlegen oder besser
- keine Kopf-an-Kopf Vergleichsstudien

Die 'neuen' oralen Antikoagulanzen (NOAK)

Dabigatran



Anti-IIa

Dos: 2x110/2x150 mg

Absorption (Prodrug):
BV = 6,5% (Säure)
HWZ = 14-17h

Metabolisierung:
Prodrug → aktiv

Elimination:
P-Glykoprotein
85% renal (gl. Filt.)

Rivaroxaban



Anti-Xa

Dos: 1x20 mg

Absorption:
BV = 70-100%
HWZ = 6-10h

Metabolisierung:
CYP3A4, CYP2J2 u.a.

Elimination:
P-Glykoprotein
1/3 renal (unveränd.)
1/3 renal (metabolis.)
1/3 biliär (metabolis.)

Apixaban



Anti-Xa

Dos: 2x5 mg

Absorption:
BV = ca. 80%
HWZ = 8-15h

Metabolisierung:
CYP3A4/5, u.a.

Elimination:
P-Glykoprotein
1/4 renal
3/4 biliär

Vorhofflimmern



Häufigste Arrhythmie (~2%), kausal für ~25% aller Schlaganfälle

Symptome:

- Palpitationen
- Schwindel
- Dyspnoe
- Herzinsuffizienz

Einteilung:

- paroxysmal (< 7 Tage)
- persistierend (> 7 Tage, terminiert nicht spontan)
- permanent

Haupt-Risiko:

- Thrombose im linken Vorhof
- arterielle Embolie
- ischämischer Schlaganfall (1-12% pro Jahr)

Klassifikation der Symptome bei AF

EHRA-Klasse	Erklärung
EHRA I	keine Symptome
EHRA II	milde Symptome: normale Tagesaktivität nicht beeinträchtigt
EHRA III	schwere Symptome: normale Tagesaktivität beeinträchtigt
EHRA IV	invalidisierende Symptome: normale Tagesaktivität wird eingestellt

Quelle: EHRA (European Heart Rhythm Association)

Dabigatran

Studien der NOAK bei Vorhofflimmern

RE-LY

Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy

Conolly et al, 2009

ROCKET-AF

Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

Patel et al, 2011

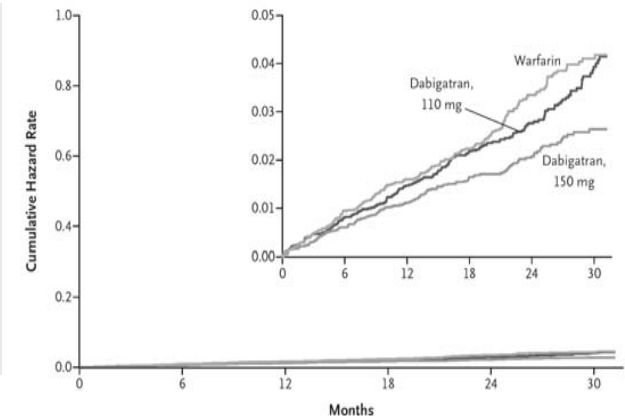
ARISTOTLE

Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

Granger et al, 2011

Wirkung von Dabigatran auf Schlaganfall oder systemische Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern (RE-LY-Studie)

n = 18.113
 nonvalvular AF
 open design (PROBE)
 2 x 110 vs. 2 x 150 mg dabigatran vs. dose-adj. warfarin
 follow-up: 2 years
 I° outcome: stroke & syst. embolism
 ITT evaluation

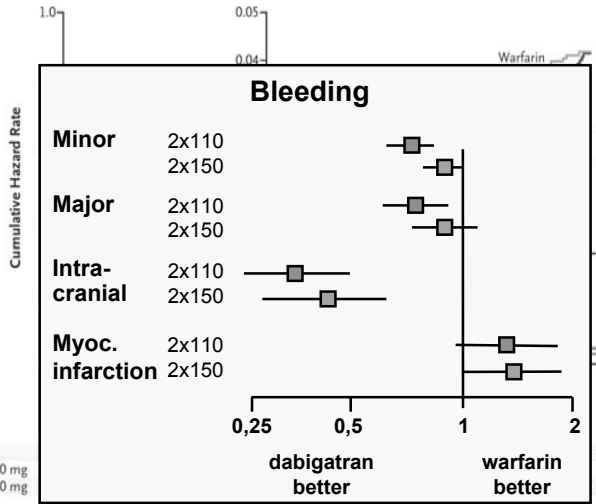


No. at Risk	0	6	12	18	24	30
Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

(Conolly et al, NEJM 361:1139-51, 2009)

Wirkung von Dabigatran auf Schlaganfall oder systemische Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern (RE-LY-Studie)

n = 18.113
 nonvalvular AF
 open design (PROBE)
 2 x 110 vs. 2 x 150 mg dabigatran vs. dose-adj. warfarin
 follow-up: 2 years
 I° outcome: stroke & syst. embolism
 ITT evaluation

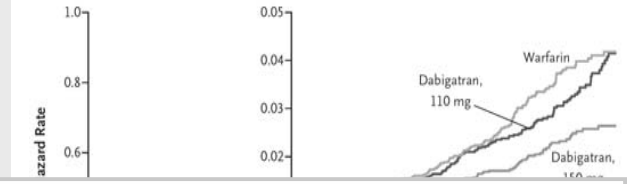


No. at Risk
 Warfarin
 Dabigatran, 110 mg
 Dabigatran, 150 mg

(Conolly et al, NEJM 361:1139-51, 2009)

Wirkung von Dabigatran auf Schlaganfall oder systemische Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern (RE-LY-Studie)

n = 18.113
 nonvalvular AF
 open design (PROBE)
 2 x 110 vs. 2 x 150 mg dabigatran

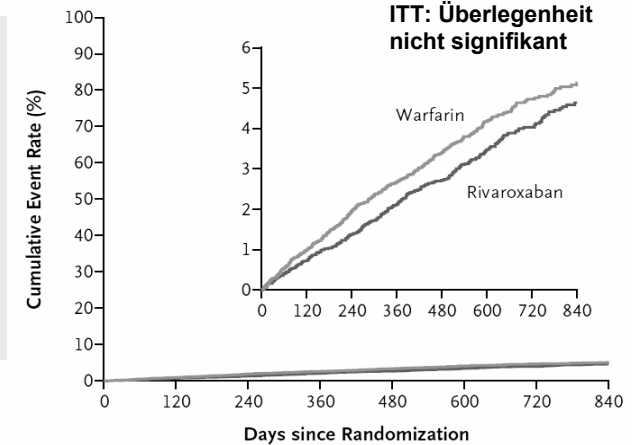


Subgroup	Patients total no.	Dabigatran 150 mg % per yr	Warfarin % per yr	Hazard Ratio with Dabigatran, 150 mg (95% CI)
Region				
North America	6,533	1.11	1.51	~0.7
South America	1,134	0.91	1.68	~0.5
Western Europe	3,941	1.26	1.43	~0.9
Central Europe	2,829	0.78	1.06	~0.7
South Asia	1,134	0.84	4.00	~0.2
East Asia	1,648	1.77	2.28	~0.8
Other	1,072	0.88	2.27	~0.4

Rivaroxaban

Wirkung von Rivaroxaban auf Schlaganfall oder systemische Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern (RECORD-AF-Studie)

n = 14.264
 nonvalvular AF
 double blind design
 1 x 20 mg rivaroxaban vs. dose-adj. warfarin
 follow-up ~2 years
 I° outcome: stroke & syst. embolism
 ITT evaluation

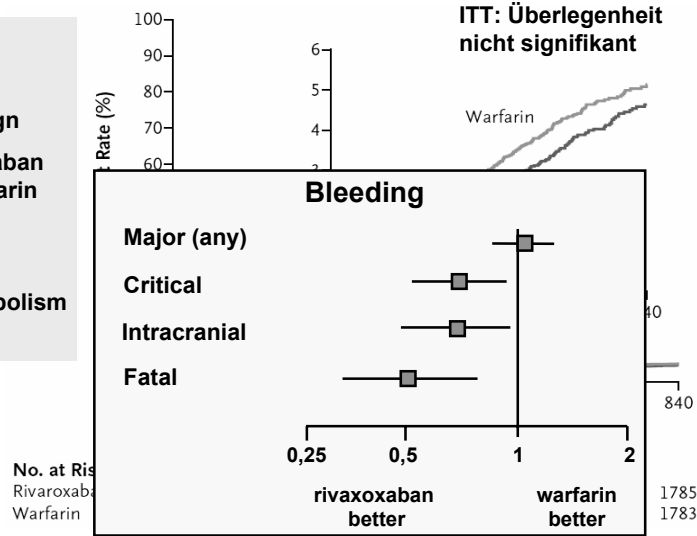


No. at Risk	0	120	240	360	480	600	720	840
Rivaroxaban	7081	6879	6683	6470	5264	4105	2951	1785
Warfarin	7090	6871	6656	6440	5225	4087	2944	1783

(Patel et al., NEJM 365:883-91, 2011)

Wirkung von Rivaroxaban auf Schlaganfall oder systemische Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern (RECORD-AF-Studie)

n = 14.264
 nonvalvular AF
 double blind design
 1 x 20 mg rivaroxaban vs. dose-adj. warfarin
 follow-up ~2 years
 I° outcome: stroke & syst. embolism
 ITT evaluation

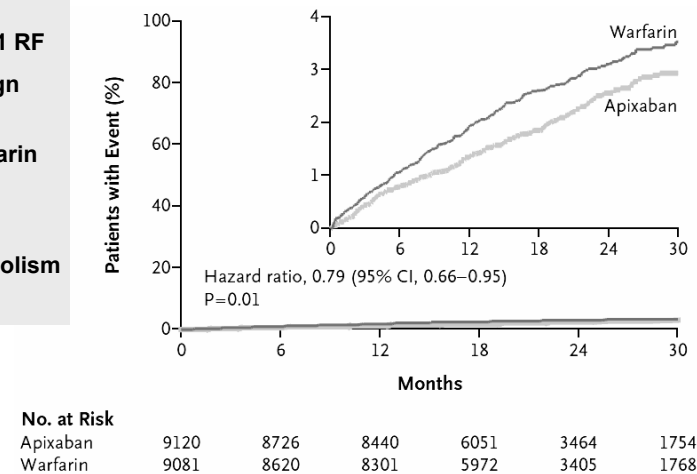


(Patel et al., NEJM 365:883-91, 2011)

Apixaban

Wirkung von Apixaban auf Schlaganfall oder systemische Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern (ARISTOTLE-Studie)

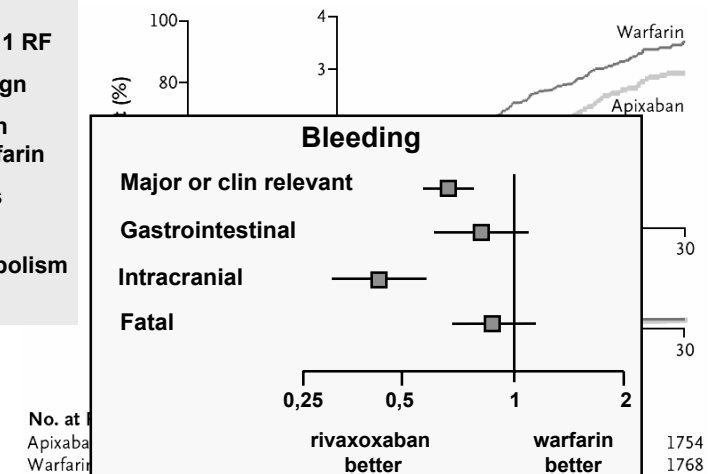
n = 18.201
 nonvalvular AF + 1 RF
 double blind design
 2 x 5 mg apixaban vs. dose-adj. warfarin
 follow-up 1.8 years
 I° outcome: stroke & syst embolism
 ITT evaluation



(Granger et al., NEJM 365:981-92, 2011)

Wirkung von Apixaban auf Schlaganfall oder systemische Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern (ARISTOTLE-Studie)

n = 18.201
 nonvalvular AF + 1 RF
 double blind design
 2 x 5 mg apixaban vs. dose-adj. warfarin
 follow-up 1.8 years
 I° outcome: stroke & syst embolism
 ITT evaluation



(Granger et al., NEJM 365:981-92, 2011)

Unterschiede zwischen den Studien

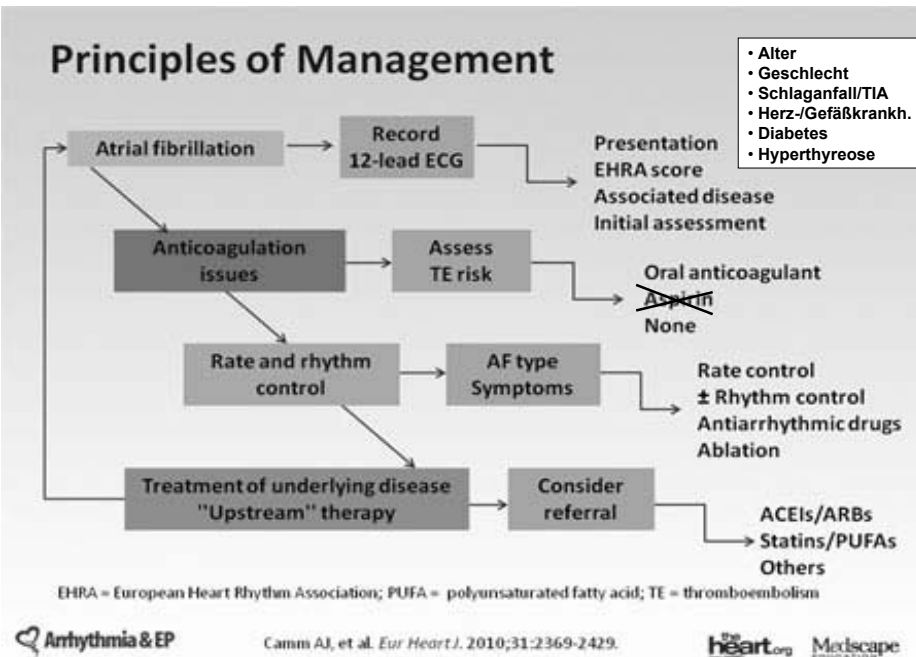
	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
VKA naiv [%]	50	38	43
CHADS ₂ > 2 [%]	32	87	30
TTR [Mean, %]	64	55	62
Design (vs Warfarin)	offen	2x blind	2x blind

CHADS₂: Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter > 75, Diabetes, Schlaganfall/TIA-Anamnese

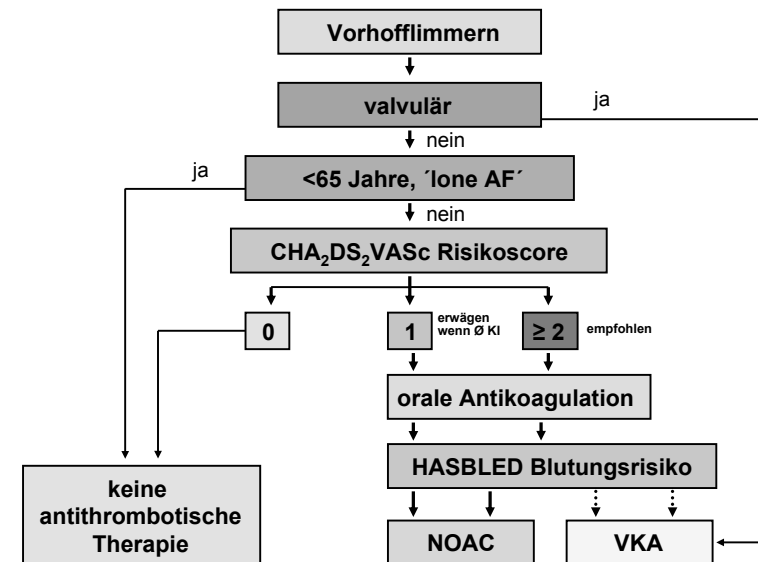
Leitlinien (LL)



Principles of Management



LL-gerechte antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern (ESC 2012)



LL-gerechte antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern (ESC 2012)

CHA ₂ DS ₂ -VASc Risk	Score	CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n = 7329)	Adjusted stroke rate (%/year)
CHF or LVEF ≤ 40%	1	0	1	0
Hypertension	1	1	422	1.3
Age ≥ 75	2	2	1230	2.2
Diabetes	1	3	1730	3.2
Stroke/TIA/Thromboembolism	2	4	1718	4.0
Vascular Disease	1	5	1159	6.7
Age 65 - 74	1	6	679	9.8
Female	1	7	294	9.6
		8	82	6.7
		9	14	15.2

ESC AF Guidelines <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-afib-FT.pdf>

LL-gerechte antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern (ESC 2012)

	Clinical Characteristic	Score
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal or liver function (1 each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INR (TTR < 60%)	1
E	Elderly age (>65 yrs)	1
D	Drugs or alcohol (1 each)	1 or 2
	Maximum =	9

High risk when ≥ 3

Hypertension: SBP > 160 mmHg; Abnormal renal function: Chronic dialysis, renal transplant, serum creatinine ≥ 200µmol/L; Abnormal liver function: Chronic hepatitis, bilirubin > 2x upper limit of normal (ULN) in association with AST/ALT/ALP > 3 x ULN; Bleeding: Previous history, predisposition; Labile INRs: unstable/high INRs, in therapeutic range < 60%; Age > 65 years; Drugs/alcohol: Concomitant use of antiplatelet agents, NSAIDs, SSRI, etc.

LL-gerechte antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern (ESC 2012)

“Knifflige“ Situationen

Niereninsuffizienz	Besondere Vorsicht bei Dabigatran, Kontrolle der Nierenfunktion!
Katheterablation	Keine kontrollierten Daten, Dabigatran wahrscheinlich okay
isch. Schlaganfall	Cave Akut-Thrombolyse (TZ, aPTT, Prothrombinzeit, anti-Xa)
ACS, Stent	ASS+Clopi+OAK: Blutungsrisiko ↑, besondere Empfehlungen beachten!

Kombinierte antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern (ESC, 2010)

