



ONLINE ERSCHIENEN AM 01.09.2017

Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern - Haben sich die NOAKs schon durchgesetzt?

Prof. Dr. Hendrik Bonnemeier, Kiel

Zusammenfassung

Die aktuellen Leitlinien empfehlen NOAKs als First-Line-Therapie zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. Ob sich die positiven Ergebnisse der großen Zulassungsstudien im Praxisalltag bestätigen, wie die NOAK in der realen Welt tatsächlich eingesetzt werden und welchen Stellenwert die Vitamin-K-Antagonisten (noch) haben ist Gegenstand der aktuellen Versorgungsforschung.

Auswertungen des Garfield-Registers und des Dresdner NOAK-Registers zeigen, dass NOAKs gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten bei Neueinstellungen bereits eindeutig bevorzugt werden. Allerdings werden zum Teil niedrigere Wirkstärken verordnet, als es die Leitlinien empfehlen. Durch eine bessere Kenntnis der Kriterien zur Dosisreduktion von NOAKs kann deren zielgerichte-

ter Einsatz optimiert und die Prognose der Patienten weiter verbessert werden.

Lernziele

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie...

- die Veränderungen der Schlaganfallprophylaxe-Strategien bei nicht valvulärem Vorhofflimmern im Lichte der Einführung der NOAKs
- die Rolle der Vitamin-K-Antagonisten bei der Schlaganfallprophylaxe
- die Kriterien und Empfehlungen zur Dosisreduktion der NOAK
- den Einfluss der Dosierungsfrequenz auf die Patienten-Adhärenz
- die Ergebnisse der großen Registerstudien zum Einsatz der NOAK im Praxisalltag
- die Versorgungsrealität bei Patienten mit hohem Risiko für Schlaganfälle und für Blutungen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (e-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. **Die Teilnahme ist kostenfrei.**

Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf www.cme-kurs.de.

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit **2 CME-Punkten** zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Fortbildungspartner
Bayer Vital GmbH, Leverkusen

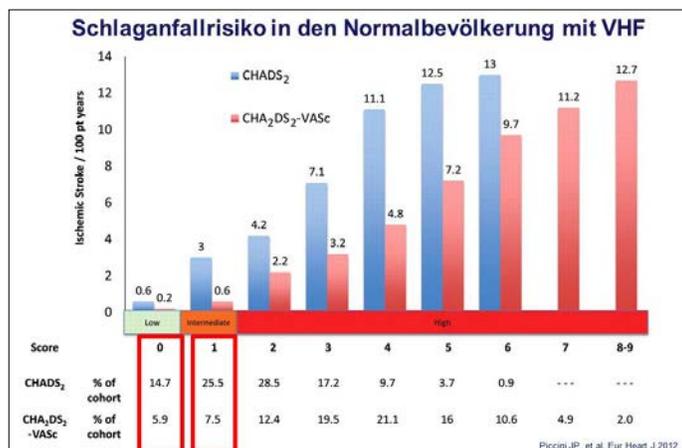
Indikation zur Antikoagulation

Welche Patienten qualifizieren sich für eine Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern? Das sind insbesondere die älteren Patienten jenseits des 65. Lebensjahres mit einem oder mehreren Risikofaktoren. Die vorliegende Untersuchung hat Patienten nach Stadium des Vorhofflimmerns, Alter, Geschlecht und Komorbiditäten untersucht.

Im Durchschnitt sind Patienten mit permanentem Vorhofflimmern 78 Jahre alt. Bei 80% dieser Patienten besteht ein Hypertonus, bei 30% ein Diabetes mellitus und bei jedem Dritten eine koronare Herzerkrankung. Mehr als die Hälfte der Patienten leidet unter Herzinsuffizienz, und bei 15% hat sich bereits eine transitorische ischämische Attacke oder ein Schlaganfall ereignet. Viele der Patienten sind bereits revascularisiert worden. Unter diesen Patienten befinden sich auch viele, die älter als 80 Jahre sind, und 40% sind Frauen.

Dementsprechend werden im normalen Praxisalltag so gut wie keine Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHA₂DS₂VAS_c-Score von null identifiziert und nur wenige mit einem Score von eins.¹

Die folgende Grafik zeigt die Verteilung des Schlaganfallrisikos in der Normalbevölkerung mit Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom CHA₂DS₂VAS_c-Score besprochen.



Lediglich 6% der Patienten mit Vorhofflimmern weisen kein Schlaganfallrisiko auf. Sie haben einen CHA₂DS₂-VAS_c-Score von null Punkten. 7,5% der Patienten haben bereits *einen* CHA₂DS₂-VAS_c-Punkt.

Der Großteil der Patienten mit Vorhofflimmern weist zusätzliche Komorbiditäten auf. Bei ihnen liegt gemäß den Leitlinien eine Indikation für eine orale Antikoagulation vor.²

Wirksamkeit und Sicherheit von NOAKs

In den groß angelegten Zulassungsstudien der NOAK wurden Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber dem damaligen Goldstandard Warfarin verglichen. Die Patientenpopulationen der verschiedenen Studien unterscheiden sich jedoch voneinander.

In der RE-LY-Studie mit Dabigatran und in der ARISTOTLE-Studie mit Apixaban befanden sich zu einem Drittel Patienten mit einem CHA₂DS₂-VAS_c-Score von null oder *einem* Punkt. Somit wurden zum Teil Patienten mit eingeschlossen, die nach aktuell geltender Leitlinie keine Empfehlung zur Antikoagulation aufweisen.

Im Gegensatz dazu wurden in die ROCKET AF-Studie und in die ENGAGE AF-Studie Patienten mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko eingeschlossen, bei denen eine klare Indikation für eine orale Antikoagulation bestand.^{3,4,5,6}

Zu der großen Zulassungsstudien der NOAK gibt es eine viel beachtete Metaanalyse von Ruff und Kollegen: Konsistent zeigen die Daten, dass die neuen oralen Antikoagulanzen ein gutes Sicherheitsprofil im Vergleich zu VKA aufweisen, das heißt,

alle neuen oralen Antikoagulanzen gehen mit wenig schweren Blutungen

einher und sie sind effektiv, indem sie Schlaganfälle oder systemische Embolien verhindern können.⁷

Vor allem hämorrhagische Schlaganfälle können durch die NOAK signifikant reduziert werden. Dies könnte u.a. ein Grund dafür sein, warum es in der Metaanalyse von Ruff und Kollegen an ca. 50.000 Patienten innerhalb eines kurzen Follow-ups von 2-3 Jahren bereits dazu kommt, dass sich unter den NOAKs eine Reduktion der Gesamtmortalität zeigt, im Vergleich zu dem bislang geltenden Standard Warfarin.⁷

Nicht zuletzt aufgrund ihres günstigen Nutzen-Risiko-Profiles werden die neuen oralen Antikoagulanzen seit dem Jahr 2012 in den europäischen Leitlinien als First-Line-Therapie für Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern empfohlen. Diese Empfehlung gilt fakultativ bei einem CHA₂DS₂VAS_c-Score von Eins, und obligat bei einem Score von mehr als ein oder zwei Punkten.

Als Alternative empfehlen die Leitlinien immer noch die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten als Second-Line-Option.⁸

Garfield-Register

Das Garfield-Register untersucht die Versorgungssituation von Patienten mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern weltweit. Studienteilnehmer wurden dabei in vier verschiedene Kohorten aus den Jahren 2010 bis 2015 eingeteilt.

Im Zeitverlauf zwischen März 2010 und Juni 2015 nahm der mit oralen Antikoagulanzen behandelte Patientenanteil von unter 60% auf nunmehr über 70% zu. Dieser Anstieg geht primär auf die häufigere Verordnung von NOAK zurück: Von anfänglich 4,2% der Patienten wurden zuletzt 37,0% der Patienten mit neu diagnostiziertem nicht valvulärem Vorhofflimmern auf ein NOAK eingestellt.⁹ Dieser Trend ging einerseits zu Lasten der mit Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten, andererseits nahm auch der mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelte Patientenanteil im Zeitverlauf stetig ab: Von

28,6% im Jahr 2010 auf 19,8% im Jahr 2015.⁹

AVERROES-Studie

Dass nach wie vor jeder fünfte VHF Patient neu auf Thrombozytenaggregationshemmer eingestellt wird überrascht angesichts zahlreicher Daten, wie denen aus der AVERROES-Studie. In diese Studie wurden Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern entweder mit ASS oder mit Apixaban behandelt und die Inzidenz von Schlaganfällen und schweren Blutungen erfasst.¹⁰

ASS war dabei mit einer signifikant erhöhten Schlaganfallhäufigkeit assoziiert und wies auch hinsichtlich schwerer Blutungen keinen Vorteil gegenüber dem NOAK auf. Daher sprechen sich die europäischen Leitlinien ausdrücklich gegen ASS zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern aus.⁸

Eine Ausnahme besteht lediglich für Patienten, welche die Einnahme eines oralen Antikoagulans verweigern. In diesem Fall ist die Therapie der Wahl zunächst einmal Clopidogrel.⁸

Die Behandlung mit ASS als Monotherapie sollte als letzte Behandlungsoption in Erwägung gezogen werden.

Der im Garfield-Register dokumentierte Rückgang der mit Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten mit Vorhofflimmern bezieht sich explizit auf die Neueinstellungen.

Im sogenannten Bestandsmarkt ist der Anteil der Vitamin-K-Antagonisten nach wie vor hoch, wie die vorliegende Auswertung der Verordnungsdaten im Zeitverlauf zeigt.¹¹ Es kommt anscheinend seltener zu Umstellungen von einem VKA auf ein NOAK als vielmehr zu einer Ausweitung der Antikoagulation insgesamt infolge der Markteinführung der NOAK.

Möglicherweise werden Vitamin-K-Antagonisten weiterhin routinemäßig verschrieben, es liegen wirtschaftliche Gründe vor oder die Behandler sind der

Meinung, ihre VKA-Patienten seien besonders gut eingestellt.

VKA-Einstellungsqualität

Anhand der Zeit im therapeutischen Fenster zwischen INR 2-3 lässt sich die Qualität der VKA-Einstellung objektiv beurteilen.

Eine Auswertung großer randomisierter Studien vergleicht den Anteil der Zeit im therapeutischen Fenster länderweise.¹² Die in Deutschland praktizierte Antikoagulation mit Phenprocoumon belegt im internationalen Vergleich nur eine mittlere Position. Ähnlich schlecht schneiden die mit Warfarin behandelten Patienten in den USA ab. Auch Frankreich erzielt Durchschnittswerte mit Acenocoumarol. In Schweden besteht die beste Einstellung auf den INR-Zielwert, ebenfalls unter Warfarin.

Die Schlussfolgerung lautet daher, dass die Wahl einer spezifischen Substanz aus der Gruppe der Vitamin-K-Antagonisten keinen maßgeblichen Einfluss auf die Zeit im therapeutischen Fenster hat.

Die Ergebnisse einer weiteren Studie untermauern dieses Fazit. Auch hier befindet sich die Zeit im therapeutischen Fenster für Deutschland im Mittelfeld, zusammen mit den USA und Frankreich. Erneut schneidet Schweden am besten ab.¹³

Gemäß den Empfehlungen der europäischen und deutschen Gesellschaft für Kardiologie sollte die Zeit im therapeutischen Fenster mindestens 70% betragen. Dieses gelingt in Deutschland augenscheinlich nicht.

Welche Faktoren und Rahmenbedingungen begünstigen eine adäquate Zeit im therapeutischen Fenster von mindestens 70%? Dieser Frage sind die Autoren einer weiteren Studie nachgegangen.¹⁴

Dabei zeigte sich, dass von allen untersuchten Parametern das Land, in dem die Behandlung stattfindet, die entscheidende Determinante ist. Klinische Kriterien spielen eine untergeordnete Rolle.

Ursächlich ist beispielsweise die landesspezifische Häufigkeit der INR-Kontrollmessungen. Je häufiger diese erfolgen, desto besser lassen sich Patienten im therapeutischen Fenster halten. In Deutschland finden INR-Messungen häufig nur alle sechs bis acht Wochen statt.

Warfarin ≠ Phenprocoumon?

Vielfach wird in diesem Zusammenhang die Kritik geäußert, dass in den Zulassungsstudien der NOAK ausschließlich Warfarin als Vergleichstherapie verwendet wurde. Das in Deutschland vorzugsweise verordnete Phenprocoumon verfügt über eine zweifach längere Halbwertszeit und lässt sich möglicherweise nicht mit Warfarin vergleichen.

Eine neurologische Studie von Weimar und Kollegen untersuchte die Einstellungsqualität unter Phenprocoumon. Dazu wurden Schlaganfallpatienten obligat mit Phenprocoumon behandelt und innerhalb der Nachbeobachtungszeit die INR-Werte engmaschig überwacht.

Es zeigte sich, dass 53% der ermittelten INR-Werte für die mit Phenprocoumon behandelten Patienten nicht im Zielbereich lagen.¹⁵

Auch das Garfield-Register erlaubt Aussagen zur Qualität der Medikamenteneinstellung. Unter keinem der analysierten Vitamin-K-Antagonisten wird die geforderte Zeit von 70% im therapeutischen Fenster erreicht – weder unter Warfarin, noch unter Phenprocoumon oder Acenocoumarol.

Bezüglich der Zeit im therapeutischen Fenster gleichen sich die Vitamin-K-Antagonisten entgegen der bisherigen Annahmen also weitgehend.^{8,16}

Aktuell sind zwar keine prospektiven *head-to-head* Vergleiche zwischen NOAK und Phenprocoumon verfügbar, es gibt jedoch geeignete Daten aus dem Dresdner Register.

Des Weiteren steht diesbezüglich mit der RELIEF-Studie eine retrospektive

Datenbankanalyse zur Verfügung.¹⁷ In dieser wurden mithilfe einer *Popensity Score Matching*-Analyse Daten von jeweils 1.039 Patienten unter Rivaroxaban und Vitamin-K-Antagonisten selektiert und miteinander verglichen. Als Vitamin-K-Antagonist kam bei den meisten Patienten Phenprocoumon zum Einsatz.

Der Endpunkt ist hier derselbe wie bei der X-Vert-Studie, nämlich die kombinierte Inzidenz ischämischer Schlaganfälle, transitorischer ischämischer Attacken, von Myokardinfarkten und intrakraniellen Blutungen. Unter Rivaroxaban wurde der kombinierte Endpunkt innerhalb von einem Jahr signifikant seltener erreicht als unter Phenprocoumon.

VKA Selbstmanagement

Um die Qualität der VKA-Einstellung zu verbessern, besteht die Möglichkeit der INR-Selbstmessung durch die Patienten. Diese Maßnahme kann engagierten Patienten aufgrund der höheren Selbstbestimmung und Flexibilität eine bessere Lebensqualität ermöglichen. Es stellt sich jedoch die Frage, ob die INR-Selbstmessung letztendlich zu einer höheren Sicherheit der VKA-Therapie führt.

Eine von Heneghan und Kollegen im Lancet publizierte Meta-Analyse hat die Sicherheit des VKA-Selbstmanagements untersucht. Dazu wurden Daten von 6.417 Patienten aus 11 Studien ausgewertet.¹⁸ Es zeigte sich, dass die INR-Selbstmessung nicht konsistent sicherer ist und dass es auch unter der Selbstmessung zu schweren Blutungen kommt.

Liegen die INR-Werte außerhalb des therapeutischen Bereichs, besteht Blutungsgefahr. Das gilt nicht nur für Werte oberhalb von 3, sondern auch für Werte unter 2, wie eine multizentrische Beobachtungsstudie von Dr. Schmiedel und Kollegen gezeigt hat. Was die Daten jedoch ebenfalls zeigen ist, dass es auch innerhalb des INR-Zielkorridors von 2-3 zu Blutungsereignissen kommen kann.¹⁹

Eine retrospektive Studie an 1.013 Patienten in Helsinki untersuchte die Morta-

lität von Patienten nach einer intrazerebralen Hämorrhagie (ICH).

Es zeigte sich, dass es prognostisch wenig relevant war, ob das Ereignis mit einem INR im Zielbereich von 2 bis 3 oder mit einem Wert über 3 assoziiert war. In beiden Fällen war die Mortalität mit 51% bzw. 61% sehr hoch.²⁰

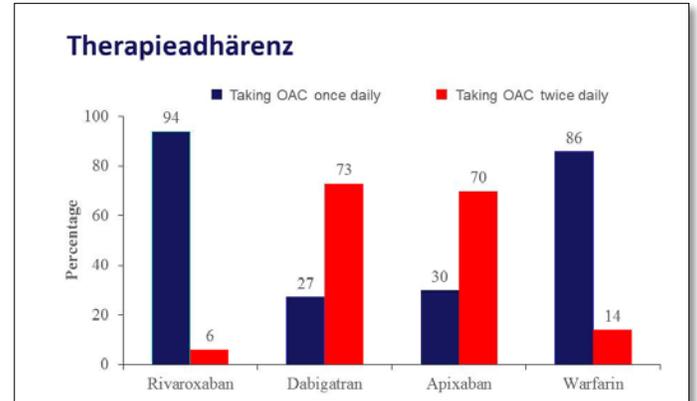
Generell ist die Wirksamkeit und Sicherheit oraler Antikoagulanzen wie bei allen Medikamenten abhängig von der Dosis, der Einnahmehäufigkeit sowie von der Adhärenz der Patienten. Ein treffendes Zitat von Everett Coop lautet: *„Drugs don't work in patients who don't take them“*. Zu Deutsch: „Medikamente wirken nicht, wenn die Patienten sie nicht einnehmen.“ Zudem ist bekannt, dass je mehr Medikamente ein Patient einnehmen soll, desto geringer die Wahrscheinlichkeit, dass er diese auch tatsächlich einnimmt. Die Adhärenz sinkt.

Die Abhängigkeit zwischen Nicht-Compliance bzw. Nicht-Adhärenz und der Dosierungsfrequenz wurde von der Arbeitsgruppe von Weng analysiert.²¹ Im Vergleich zu einer einmal täglichen Einnahme eines Medikaments führt die Zweimalgabe zu einer Halbierung der Adhärenz. Bei noch höherer Dosierungsfrequenz nimmt die Adhärenz entsprechend weiter ab.

Bei Zweimalgabe eines Medikaments stellt sich zudem die Frage, wann genau diese Dosen eingenommen werden. Nimmt ein Patient seine Dosen beispielsweise am Morgen und zur Mittagszeit ein, so überlappen sich die Pharmakokinetikkurven der Einnahmen. Dies kann dazu führen, dass der Patient dann

nachts nicht mehr durch das Medikament geschützt wird.²²

Ältere Patienten sind bezüglich Ihrer Medikamenteneinnahme oft weniger adhären als jüngere.



Eine Untersuchung von Laliberté und Kollegen zeigt, dass bei Vorhofflimmern-Patienten, die über 65 Jahre alt sind, die einmal tägliche Gabe eines Medikaments einer Zweimalgabe deutlich überlegen ist. Die Ergebnisse lassen sich auch auf die neuen oralen Antikoagulanzen übertragen.²³

Untersuchungen zeigen, dass die Adhärenz bei Rivaroxaban und Warfarin sehr hoch ist. Die Medikamente werden in der Regel einmal täglich eingenommen. Im Vergleich dazu zeigt eine weitere Analyse, dass die Adhärenz bei Dabigatran und Apixaban, mit ihrer Zweimalgabe, deutlich geringer ist.²⁴

Dosisreduktion

Neben der Dosierungsfrequenz ist die Höhe der Dosierung von zentraler Be-

Indikationen zur Dosisreduktion: Hersteller			
Rivaroxaban 20mg vs. 15mg	Edoxaban 60mg vs. 30mg	Apixaban 2x5mg vs. 2x2,5mg	Dabigatran 2x150mg vs. 2x110mg
Crea Cl < 50ml/min	Crea Cl < 50ml/min	Crea > 1,5 mg/dl	- / -
	Gewicht < 60 kg	Gewicht < 60 kg	} 2/3
	Starker pGp-Inhibitor	Alter > 80 Jahre	
Kontraindikationen:			
Rivaroxaban	Edoxaban	Apixaban	Dabigatran
Crea Cl < 15ml/min	Crea Cl < 15ml/min	Crea Cl < 15ml/min	Crea Cl < 30ml/min

deutung. Liegt beispielsweise eine manifeste Nierenfunktionsstörung vor ist eine Dosis-reduktion bei vielen Medikamenten in der Regel indiziert.

Ab einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 Millilitern pro Minute sollte bei Rivaroxaban die Dosis von 20 Milligramm auf 15 Milligramm täglich reduziert werden. Bei Edoxaban sollte laut Fachinformation eine Dosisreduktion von 60 Milligramm auf 30 Milligramm einmal täglich erfolgen, wenn bei dem zu behandelnden Patienten einer oder mehrere der folgenden Faktoren vorliegen: Eine Kreatinin-Clearance zwischen 15 und 50 Milliliter pro Minute, ein Körpergewicht von 60 Kilogramm oder weniger sowie eine gleichzeitige Anwendung starker P-Glykoprotein-Inhibitoren.

Bei Apixaban müssen zur Dosisreduktion zwei von drei Kriterien erfüllt sein: Ein Serum-Kreatininwert von über 1,5 Milliliter pro Deziliter, ein Körpergewicht von 60 Kilogramm oder weniger und ein Patientenalter von mindestens 80 Jahren.

Eine Kontraindikation für Dabigatran besteht ab einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 Millilitern pro Minute. Die Faktor-X-Antagonisten sind ab einer Kreatinin-Clearance von weniger als 15 Millilitern pro Minute kontraindiziert.

Hinsichtlich der Indikation zur Dosisreduktion weichen die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) teilweise von den Herstellerangaben ab: Die Dosis von Dabigatran sollte demnach reduziert werden bei Patienten über 80 Jahren, bei gleichzeitiger Einnahme interagierender Medikamente, bei einem hohen Blutungsrisiko mit einem HAS-BLED Score von mindestens 3 Punkten sowie bei einer moderaten Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 Millilitern pro Minute.

Bei Rivaroxaban soll eine Dosisreduktion erfolgen bei einem erhöhten Blutungsrisiko - HAS-BLED Score über 3 - sowie einer moderaten Niereninsuffizienz mit

einer Kreatinin-Clearance unter 50 Millilitern pro Minute.

Apixaban war zum Zeitpunkt des Leitlinienupdates zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern im Jahr 2012 noch nicht zugelassen. Daher werden für Apixaban keine Empfehlungen zur Dosisreduktion ausgesprochen.

In der ESC-Leitlinie explizit nicht empfohlen wird die Verwendung von Dabigatran Rivaroxaban und Apixaban ab einer Kreatinin-Clearance unter 30 Millilitern pro Minute.⁸

In Deutschland entfallen 62% der Dabigatran-Verordnungen auf die 110 Milligramm Dosis und 38% auf die Standarddosis von 150 Milligramm. In der RE-LY-Studie zu Dabigatran wurde keine Empfehlung zur Dosisreduktion beschrieben, weil in dieser Studie sowohl die 110 Milligramm als auch die 150 Milligramm zweimal täglich getestet wurden. Die niedrigere Dosis von 110 Milligramm ist in den USA nicht zugelassen. Stattdessen erhalten Patienten mit einer Niereninsuffizienz in den USA die halbe Standarddosis, also 75 Milligramm zweimal täglich. Insgesamt hat diese Wirkstärke einen Verordnungsanteil von 16% wobei 2 von 3 Patienten dieser Gruppe die niedrigere Dosis auch ohne eine manifeste Niereninsuffizienz erhalten.

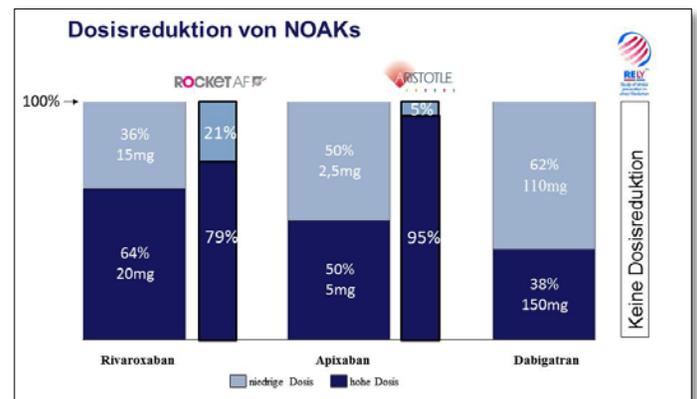
Dies ist ein Indiz dafür, dass Patienten zum Teil unterdosiert werden, bzw. gibt es für diese Dosierung keine evidenzbasierte Datenlage.²⁵

Dosisreduktion im Praxisalltag

Nachfolgend wird die Dosisreduktion von Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran im Praxisalltag verglichen.²⁶

In der ROCKET AF-Studie zu Rivaroxaban wurde bei 21% der Patienten eine

Dosisreduktion vorgenommen. In der Praxis erhalten jedoch 36% der Patienten



ten die niedrigere Dosis. Möglicherweise lässt sich dieser Unterschied aufgrund eines höheren HAS-BLED Scores von drei und mehr Punkten erklären.

Bei den mit Apixaban behandelten Patienten erhält hingegen jeder zweite Patient eine Dosisreduktion im Praxisalltag. In der ARISTOTLE Zulassungsstudie wurde jedoch nur bei 5% der Patienten die geringere Dosis eingesetzt. Für diese Diskrepanz könnten die fehlenden Empfehlungen zur Dosisreduktion in der Leitlinie verantwortlich sein. Möglicherweise wurde von den Ärzten auch noch nicht vollständig verstanden, wie die zwei von drei Kriterien der Fachinformation bewertet werden sollten.

In einer weiteren Analyse aus einer Verschreiberdatenbank zeigte sich, dass die Häufigkeit einer Rivaroxaban-Dosisreduktion in der Praxis weitgehend die Verhältnisse der ROCKET-AF Zulassungsstudie widerspiegelt.^{5,27,28}

Im Gegensatz dazu findet eine Dosisreduktion von Apixaban in der realen Welt etwa achtmal so häufig statt wie in der Zulassungsstudie. Dieser Einsatz von Apixaban wurde in der Phase III Studie zur Prophylaxe von Schlaganfällen bei nvVHF so nicht abgebildet.

Effektivität von NOAK

Nachdem die Dosierungsfrequenz und die Dosierung der NOAK diskutiert wurden, soll nun die Effektivität der NOAK betrachtet werden. Zeigt sich ihr Nutzen auch in der realen Welt?

Die internationale, prospektive und nicht-interventionelle Phase IV Xantus-Studie widmet sich der Fragestellung nach der Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban im Praxisalltag.²⁹

In diese Studie wurden 6.784 Patienten aus 311 Studienzentren in Europa, Kanada und Israel eingeschlossen. Ein Viertel der Patienten erhielt Rivaroxaban in der geringeren Dosierung von 15 Milligramm täglich, und drei Viertel erhielten 20 Milligramm Rivaroxaban täglich. Die Patienten der Xantus-Studie waren zu Studienbeginn generell gesünder als die Patienten der ROCKET-AF-Studie. Nur 19% der Patienten in der neuen Studie hatten vor Einschluss bereits einen Schlaganfall, in der ROCKET-AF-Studie waren es zu Studienbeginn 55%. Der CHADS₂-Score in der Xantus-Studie betrug im Mittel zwei Punkte, in der ROCKET-AF-Studie lag dieser bei dreieinhalb Punkten. Am Ende des Beobachtungszeitraums waren bei der Mehrheit der Patienten (96,1%) keine behandlungsassoziierten schweren Blutungen, Todesfälle jeglicher Ursache oder Schlaganfälle/systemische Embolien aufgetreten. Die Gesamtmortalität lag bei 1,9 pro 100 Patientenjahre.

Auch wenn ein direkter Vergleich zwischen den beiden Studien nicht möglich ist, so bestätigt die Xantus-Studie die niedrigen Raten an Schlaganfällen und Todesfällen im Praxisalltag gegenüber der Phase III-Studie.^{4,29}

Die Rate behandlungsassoziierter schwerer Blutungen betrug 2,1 pro 100 Patientenjahre. Diese Ereignisse konnten mehrheitlich mit klinischen Routinemaßnahmen behandelt werden. Die Rate tödlicher Blutungen lag bei 0,2 pro 100 Patientenjahre. Kritische Organblutungen lagen bei 0,7 pro 100 Patientenjahre. Bei 0,4 pro 100 Patientenjahre traten intrakranielle Blutungen auf.

Im Praxisalltag zeigten sich also auch bezüglich der Inzidenz schwerer Blutungen und intrakranieller Blutungen konsistent niedrige Raten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Zulassungs-

studie und bestätigen das positive Sicherheitsprofil von Rivaroxaban.^{4,29}

Die Daten aus dem Dresdner NOAK-Register von 1.200 Patienten bestätigen diese Ergebnisse ebenfalls.³⁰

Das Dresdner Register verzeichnete bei 3,1% der Patienten schwere Blutungen pro Jahr. In der ROCKET-AF-Studie waren es 3,6% pro Jahr. In einer Beobachtungsstudie an 40.000 Patienten aus den USA betrug die Ereignisrate 2,9%. In der Xantus-Studie ereigneten sich - wie bereits dargestellt - schwere Blutungen bei 2,1% der Patienten pro Jahr.

Interventionsstrategien bei Blutungen

In 93% der Fälle konnten die Blutungen konservativ therapiert werden, nur in 7% der Fälle war ein chirurgischer Eingriff notwendig. Nur äußerst wenige Patienten benötigten PPSB oder gefrorenes Frischplasma. Der Einsatz von rekombinantem Faktor VII war bei keinem Patienten nötig.³⁰

Zusammenfassung

Zur Eingangsfrage, ob sich NOAK im Vergleich zu VKA in den letzten Jahren durchgesetzt haben, lässt sich folgendes Resümee ziehen:

- NOAK haben sich mittlerweile fest etabliert.
- Ihr Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil im Praxisalltag bestätigen die Ergebnisse der großen Zulassungsstudien
- Die aktuellen Leitlinien empfehlen die NOAK als First-Line-Therapie bei nvVHF.
- Der Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten ist nur noch als Alternativtherapie vorgesehen.
- Durch die Therapie mit NOAK kann die Prognose, die Lebensqualität und die Sicherheit der Patienten verbessert werden.
- Der Umgang mit NOAKs lässt sich noch weiter verbessern, insbesondere durch genauere Kenntnis, welche Patienten von welcher Dosis am stärksten profitieren.

Bildnachweis:

© Felix Abraham - Fotolia.com

Literatur:

- ¹ Bonnemeier H, Bosch RF, Kohlhaussen A, Rosin L, Willich SN, Pittrow D, et al. Presentation of atrial fibrillation and its management by cardiologists in the ambulatory and hospital setting: MOVE cross-sectional study. *Current medical research and opinion*. 2011;27(5):995-1003.
- ² Piccini JP, et al. *Eur Heart J* 2012
- ³ Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
- ⁴ Patel MR et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:833-891.
- ⁵ Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
- ⁶ Giugliano RP et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-2104.
- ⁷ Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, 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(9921):955-62.
- ⁸ Camm AJ et al 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719-47.
- ⁹ Kakkar AJ. Anticoagulation and AF: real life data from the GARFIELD-AF registry. Symposium conducted at ESC Congress 2015, London, United Kingdom.
- ¹⁰ Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;364(9):806-17.
- ¹¹ IMS Health LRx, Antithrombotika Markt D; nur GKV Patienten

- ¹² Walentin L. European Society of Cardiology Congress, Paris, France, 28. Aug. 2011
- ¹³ Walentin L et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010 Sep 18;376(9745):975-83.
- ¹⁴ Singer DE et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2013 Feb 19;2(1):e000067. doi: 10.1161/JAHA.112.000067.
- ¹⁵ Weimar C, Benemann J, Katsarava Z, Weber R, Diener HC. Adherence and quality of oral anticoagulation in cerebrovascular disease patients with atrial fibrillation. *European neurology*. 2008;60(3):142-8.
- ¹⁶ Haas S. et al. for TRI. Oral presentation ESC 2015: <http://congress365.escardio.org/Session/16231>
- ¹⁷ Coleman CL et al. REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation--The RELIEF study. *Int J Cardiol*. 2016 Jan 15;203:882-4.
- ¹⁸ Heneghan C, Ward A, Perera R, Bankhead C, Fuller A, Stevens R, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2012;379(9813):322-34.
- ¹⁹ Schmiedl S, et al. Bleeding complications and liver injuries during phenprocoumon treatment—a multicentre prospective observational study in internal medicine departments. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(14): 244–52.
- ²⁰ Curtze et al. AJ Higher baseline international normalized ratio value correlates with higher mortality in intracerebral hemorrhage during warfarin use. *Eur J Neurol*. 2014 Apr;21(4):616-22.
- ²¹ Weng FL, Israni AK, Joffe MM, Hoy T, Gaughan CA, Newman M, et al. Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(6):1839-48.
- ²² Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7653):1114-7.
- ²³ Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Advances in therapy*. 2012;29(8):675-90.
- ²⁴ Andrade JG et al. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Can J Cardiol*. 2016 Jun;32(6):747-53.
- ²⁵ Graham DJ et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015 Jan 13;131(2):157-64.
- ²⁶ IMS Health Darwin, RX SPAF and SPAF related 2015, Antithrombotika, Markt D
- ²⁷ IMS Midas. Q4 2014
- ²⁸ Fox KA et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011 Oct;32(19):2387-94.
- ²⁹ Camm AJ et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016 Apr 7;37(14):1145-53.
- ³⁰ Beyer-Westendorf et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014 Aug 7;124(6):955-62.

Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit bis zu 2 CME Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage bezüglich des Schlaganfallrisikos in Abhängigkeit vom CHA₂DS₂-VASc-Score ist richtig?

- Je höher der CHA₂DS₂-VASc-Score, desto geringer das Schlaganfallrisiko.
- Je geringer der CHA₂DS₂-VASc-Score, desto geringer das Schlaganfallrisiko.
- Bei Patienten mit einer CHA₂DS₂-VASc-Score von null ereignen sich keine Schlaganfälle.
- Das größte Schlaganfallrisiko liegt bei einer mittleren CHA₂DS₂-VASc-Score von vier bis fünf.
- Der CHA₂DS₂-VASc-Score eignet sich als Prädiktor für das Schlaganfallrisiko nur in Verbindung mit dem HAS-BLED-Score.

? Welche Aussage zur Verwendung der neuen, oralen Antikoagulanzen im Lauf der letzten Jahre lässt sich aus dem Garfield-Register nicht ableiten, ist also falsch?

- Im Zeitverlauf zwischen März 2010 und Juni 2015 nahm der Gesamtanteil an Patienten ohne Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern zu.
- Im Zeitverlauf zwischen März 2010 und Juni 2015 nahm der Anteil an mit oralen Antikoagulanzen behandelten Patienten zu.
- Im Zeitverlauf zwischen März 2010 und Juni 2015 nahm der Anteil an mit NOAK behandelten Patienten zu.
- Im Zeitverlauf zwischen März 2010 und Juni 2015 nahm der Anteil an mit Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten ab.
- Im Zeitverlauf zwischen März 2010 und Juni 2015 nahm der Anteil an mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelten Patienten ab.

? Gemäß den Empfehlungen der europäischen und deutschen Gesellschaft für Kardiologie sollte bei einer prophylaktischen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern...

- ... der INR-Wert mindestens 5% der Zeit im Zielbereich 2-3 liegen.
- ... der INR-Wert mindestens 50% der Zeit im Zielbereich 2-3 liegen.
- ... der INR-Wert mindestens 70% der Zeit im Zielbereich 2-3 liegen.
- ... der INR-Wert grundsätzlich immer im Zielbereich 2-3 liegen.
- ... das Serum-Kreatinin mindestens 70% der Zeit unter 0,5 mg/dl oder 50 µmol/l liegen.

? Welche Aussage zur INR-Selbstmessung durch die Patienten ist richtig?

- Die INR-Selbstmessung durch die Patienten führt aufgrund des andauernden Monitorings konsistent zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz schwerer Blutungen.
- Die INR-Selbstmessung durch die Patienten führt aufgrund des andauernden Monitorings nachweislich zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz von Schlaganfällen und Todesfällen.
- Die INR-Selbstmessung durch die Patienten führt nachweislich signifikant häufiger zu schweren Blutungen.
- Die INR-Selbstmessung durch die Patienten ist nicht konsistent sicherer und es kommt auch unter der Selbstmessung zu schweren Blutungen.
- Es liegen keine Daten über den Zusammenhang zwischen der INR-Selbstmessung durch die Patienten und Blutungsereignissen vor.

? Welcher der folgenden Faktoren kann im internationalen Kontext als wichtigster Prädiktor für eine adäquate VKA-Einstellung im Sinne der Zeit im therapeutischen Fenster herangezogen werden?

- Body-Mass-Index des Patienten
- Patientengeschlecht
- Systolischer Blutdruck
- Land, in dem die Behandlung stattfindet
- Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren

? Welche Aussage zum Einfluss der Dosierungsfrequenz auf die Patienten-Adhärenz ist richtig?

- Eine Verdopplung der Dosierungsfrequenz führt ungefähr zu einer Halbierung der Adhärenz.
- Eine Verdopplung der Dosierungsfrequenz führt ungefähr zu einer Verdopplung der Adhärenz.
- Je mehr Medikamente ein Patient einnehmen muss, desto schärfer ist sein Bewusstsein um die Grunderkrankung und desto höher die Adhärenz.
- Es liegen keine Daten über den Zusammenhang zwischen der Dosierungsfrequenz und der Patienten-Adhärenz vor.
- Es besteht nachweislich kein Zusammenhang zwischen Dosierungsfrequenz und Adhärenz.

? Welche Vorgaben machen die NOAK-Hersteller in ihren Fachinformationen hinsichtlich einer Dosisreduktion bzw. Kontraindikationen in der Indikation Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern?

1. Bei Rivaroxaban ist eine Dosisreduktion von 20 mg auf 15 mg einmal täglich ab einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 ml/min angezeigt.
2. Für eine Dosisreduktion von Edoxaban ist neben der Nierenfunktion das Körpergewicht und die gleichzeitige Einnahme starker p-Glykoprotein-Inhibitoren maßgeblich.
3. Für eine Dosisreduktion von Apixaban ist neben der Nierenfunktion das Körpergewicht und das Patientenalter maßgeblich.
4. Eine Kontraindikation für Dabigatran besteht ab einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min.
5. Die Anwendung von Rivaroxaban oder Edoxaban wird bei Patienten erst ab einer Kreatinin-Clearance von weniger als 15 ml/min nicht empfohlen. In diesem Punkt unterscheiden sich die Herstellerangaben von den ESC-Leitlinien.

Antwortmöglichkeiten:

- Keine der oben genannten Antworten ist richtig.
- Nur die Antworten 1, 2, 3 und 4 sind richtig.
- Nur die Antworten 1, 2 und 4 sind richtig.
- Nur die Antworten 2, 3 und 5 sind richtig.
- Alle oben genannten Antworten sind richtig.

? Welche Aussage bezüglich der Kriterien für eine Dosisreduktion gemäß der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) ist falsch?

- Die Dosis von Dabigatran sollte in Abhängigkeit vom Patientenalter, der Einnahme interagierender Medikamente, dem HAS-BLED-Score sowie der Nierenfunktion reduziert werden.
- Die Dosis von Rivaroxaban sollte in Abhängigkeit von der HAS-BLED-Score sowie der Nierenfunktion reduziert werden.
- Die ESC-Leitlinie spricht für Apixaban keine Empfehlungen aus, weil dieses Präparat zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung keine Zulassung für die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern besaß.
- Die Leitlinie formuliert sowohl für Dabigatran und Rivaroxaban als auch Apixaban eine Kontraindikation ab einer Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min.
- Die Empfehlungen der ESC-Leitlinie unterscheiden sich nicht von den Angaben der jeweiligen Fachinformation der Hersteller.

? Im Praxisalltag werden manche NOAK bei nvVHF häufiger in der Dosis reduziert als es in deren Zulassungsstudien der Fall war. Welche Aussage ist diesbezüglich richtig?

- Bezüglich der Dosisreduktion von Rivaroxaban besteht kein Unterschied zwischen dem Praxisalltag und der Situation in der Zulassungsstudie.
- Bezüglich der Dosisreduktion von Apixaban besteht kein Unterschied zwischen dem Praxisalltag und der Situation in der Zulassungsstudie.
- Im Praxisalltag findet eine Dosisreduktion von Rivaroxaban deutlich seltener statt als in der Zulassungsstudie.
- Im Praxisalltag findet eine Dosisreduktion von Apixaban deutlich seltener statt als in der Zulassungsstudie.
- Im Praxisalltag findet eine Dosisreduktion von Apixaban deutlich öfter statt als in der Zulassungsstudie.

? In der Xantus-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban im Praxisalltag untersucht. Welche Aussage zu den Ergebnissen dieser Studie ist falsch?

- Die Patienten der Xantus-Studie waren zu Studienbeginn generell gesünder als die Patienten der ROCKET-AF-Studie.
- Die Inzidenz schwerer Blutungen und intrakranieller Blutungen in der Xantus-Studie war mit derjenigen aus der Zulassungsstudie vergleichbar.
- Das Patientenkollektiv der Xantus-Studie entsprach dem der Zulassungsstudie hinsichtlich der Häufigkeit vorausgegangener Schlaganfall-Ereignisse und CHADS₂-Score.
- Der primäre Endpunkt Gesamtmortalität lag in der Xantus-Studie mit 1,9% pro Patientenjahr auf dem Niveau der ROCKET-AF-Studie.
- Die Ergebnisse der Xantus-Studie bestätigen die in der Zulassungsstudie nachgewiesene Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban im Praxisalltag.