

## Die wichtigsten Neuerungen im Bereich der direkten Antikoagulantien

# Vorhofflimmern und Antikoagulation – Update 2016

Alexander Breitenstein, Jan Steffel

Kardiologie / Rhythmologie, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz

## Summary

Non-vitamin K-dependent oral anticoagulants have replaced vitamin K antagonists in thromboembolism prevention in the case of non-valvular atrial fibrillations as a first choice treatment, based on studies with 4 different substances with tens of thousands of patients, which prove the safety, above all, but also the efficacy of the substances. This is being increasingly reinforced by "real world data", which, despite numerous important limitations, are able to show an overall consistent effect with the large randomized clinical trials. Even in special situations, such as renal failure, fragility and other high-risk groups, NOACs appear to be superior to vitamin K antagonists. Meanwhile, a direct effective antidote to Dabigatran is available; approval for the antidote for the FXa inhibitor is expected for 2018. In the case of patients with absolute contraindications for anticoagulation, the interventional left atrial appendage occlusion may represent a good alternative option.

Key words: NOACs, atrial fibrillation, stroke prevention, guidelines

## Einführung

Das Vorhofflimmern stellt weiterhin die häufigste Form supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen dar und seine Prävalenz nimmt zu. Im Jahr 2010 waren über 30 Millionen Menschen weltweit davon betroffen [1], wobei nach verschiedenen Schätzungen in 20 Jahren 14–17 Millionen Patienten allein in Europa zu erwarten sind [2]. Die wichtigste Komplikation des Vorhofflimmerns ist der Hirnschlag. Bereits Ende des letzten Jahrtausends konnte nachgewiesen werden, dass Vitamin-K-Antagonisten durch eine Hemmung des Gerinnungssystems die Rate an Vorhofflimmern-assoziierten Hirnschlägen signifikant verringern [3, 4]. In der Tat stellt die Antikoagulation bisher die einzige in grossen Studien nachgewiesene Therapie dar, die zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität beim Vorhofflimmern führt. Mit den direkten, nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOACs) stehen nunmehr vier Substanzen zur Verfügung, mit denen die Behandlung weiter verbessert werden kann [5–10] – mit mindestens äquivalenter Reduktion von

Schlaganfällen bei Reduktion schwerer Blutungen und Hirnblutungen sowie zumindest tendenziell einer Reduktion der Gesamtmortalität (Tab. 1 [11]). Die Vielfalt der Substanzen, die heute eingesetzt werden können, hat einerseits zur «Qual der Wahl» geführt, welches Medikament bei welchem Patienten eingesetzt werden sollte, andererseits jedoch vor allem Möglichkeiten für eine Individualisierung der Therapie eröffnet. Das Ziel dieses Übersichtsartikels ist es, die wichtigsten Neuerungen im Bereich der direkten Antikoagulantien zusammenzufassen. Die Essenz dieser Arbeit wurde an der SGK-Jahrestagung 2016 in Lausanne präsentiert und basiert zum Teil auf früheren Übersichtsarbeiten der Autoren [12–15].

## Guidelines ESC 2016

Die Vorhofflimmern-Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie bezüglich oraler Antikoagulation [11] enthalten unter anderem folgende wichtige Neuerungen:

### Welche Patienten benötigen eine orale Antikoagulation ?

- Unverändert zu den Guidelines aus dem Jahr 2012 soll das Risiko für ein thrombembolisches Ereignis anhand des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score berechnet werden (Klasse I, Level of Evidence A) [11].
- Ein Score von  $\geq 2$  bei Männern bzw.  $\geq 3$  bei Frauen impliziert ein signifikant erhöhtes Risiko, womit diese Patientengruppe von einer oralen Antikoagulation profitiert (Klasse I, Level of Evidence A).
- Bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 0 bei Männern bzw. 1 bei Frauen (bedingt durch das weibliche Geschlecht als einzigem Risikofaktor) gibt es keine Daten, dass eine orale Antikoagulation in der Stroke-Prävention einen Vorteil bringt, womit diese Population *keine* orale Antikoagulation benötigt.
- Bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc von 1 bei Männern bzw. 2 bei Frauen gibt es mittlerweile wachsende Evidenz, dass eine orale Antikoagulation auch hier die Stroke-Rate reduziert. Daher empfehlen die Guidelines, dass auch in dieser Population eine orale Anti-

Dieser Artikel basiert auf einem Referat am SGK-Kongress 2016 in Lausanne.

**Tabelle 1:** Übersicht über die Phase-III-Studien der zugelassenen NOACs. Cave: Kein direkter Vergleich möglich! Zusammenstellung nur zur Illustration.

Wirkstoff	Dabigatran		Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	
Markenname	Pradaxa®		Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®	
Zulassungs-Studie	RE-LY		ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE-TIMI 48	
Patientenzahl	18 113		14 264	18 201	21 105	
CHADS-Score (mean)	2,1		3,5	2,1	2,8	
Follow-Up	2,0 Jahre		1,9 Jahre	1,8 Jahre	2,8 Jahre	
Alter	71,5 ± 8,7 Jahre		73 (65–78) Jahre	70 (63–76) Jahre	72 (64–78) Jahre	
Primärer Endpunkt (Kombination)	D110 mg =	D150 mg ↓	=	↓	60/30 mg =	30/15 mg* =
Ischämische Strokes	=	↓	=	=	=	↑
Major bleedings	↓	=	=	↓	↓	↓
Intrakranielle Blutungen	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Mortalität	=	(↓)	(↓)	↓	(↓)	↓
GI-Blutungen	=	↑	↑	=	↑	↓

\* In der Schweiz nicht zugelassen

koagulation begonnen werden sollte (Klasse-IIa-Indikation) [11].

- Der HAS-BLED-Score wird in den neuen Guidelines nicht mehr zur Risikostratifizierung bezüglich Blutungsrisiko empfohlen. Dies vor dem Hintergrund, dass Patienten mit einem hohen HAS-BLED-Score in der Regel auch einen erhöhten CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score vorweisen und in manchen Arbeiten sogar relativ gesehen mehr von einer Antikoagulation profitieren als solche mit niedrigem HAS-BLED-Score [16]. Stattdessen wird empfohlen, bei jeder Kontrolle auf reversible Risikofaktoren für eine Blutung zu achten und diese wenn irgend möglich zu kontrollieren.

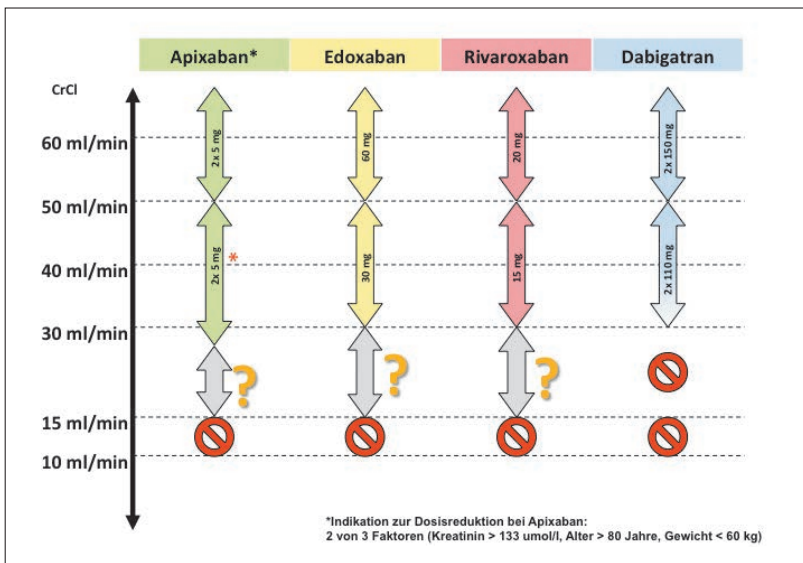
#### Welche Antikoagulantien sollten eingesetzt werden?

- Bereits in den letzten Guidelines von 2012 hat das Expertengremium die NOACs gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten bevorzugt, damals mit einer Empfehlungskategorie IIa [17]. Mittlerweile hat sich die Überlegenheit der NOACs in zahlreichen weiteren Studien, Subgruppenanalysen sowie in «Real-world»-Erhebungen bestätigt, so dass die neuen Guidelines 2016 eindeutig den NOACs vor den Vitamin-K-Antagonisten den Vorzug geben, dies mit einer Klasse-I-Indikation und einem Level of Evidence A [11]. Quintessenz: Therapie der Wahl zur Schlaganfallsprävention bei Vorhofflimmern sind die NOACs.
- Als weitere Neuerung wird nunmehr klar vom Einsatz von Plättchenhemmern wie Aspirin als alleinige Therapie in der Prävention eines Hirnschlages

beim Vorhofflimmern abgeraten (Klasse III) – dies vor dem Hintergrund, dass der Benefit dieser Substanzen marginal ist, das Blutungsrisiko hingegen deutlich unterschätzt wird. Plättchenhemmer spielen somit heutzutage in dieser Indikation *keine* Rolle mehr.

#### Wie Vorgehen bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion?

Eine eingeschränkte Nierenfunktion geht mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse wie auch für vermehrte Blutungen einher [14, 18]. Andererseits werden die direkten Antikoagulantien in unterschiedlichem Ausmass über die Niere eliminiert, so dass die Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden muss [11] (Abb. 1). Die bisherigen Daten zeigen, dass NOACs bei leichter bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl >30 ml/min) sicher verwendet werden können. In allen grossen Zulassungsstudien wurden Patienten mit einer CrCl von über 30 ml/min eingeschlossen (in der ARISTOTLE-Studie bis zu einer CrCl von 25 ml/min), wobei die Effektivität gegenüber Warfarin (Reduktion thromboembolischer Ereignisse) unabhängig von der Nierenfunktion war. Gemäss den europäischen Guidelines sind alle direkten Antikoagulantien bis zu einer CrCl von 30 ml/min zugelassen (mit Dosisreduktion gemäss Schema). Persönlich setzen wir Dabigatran bei einer CrCl unter 40 ml/min in der Regel nicht mehr ein, da bei einer renalen Clearance von >80% das Risiko einer Akkumulation bei (teil akzidenteller) Verschlechterung der Nierenfunktion deutlich erhöht ist.



**Abbildung 1:** Verwendung der NOACs bei eingeschränkter Nierenfunktion. Siehe Text für Details.

\* Dosisreduktion von Apixaban bei 2 von 3 Kriterien: Alter  $\geq 80$  Jahre, Gewicht  $\leq 60$  kg, Kreatinin  $\geq 133$   $\mu\text{mol/l}$ .

Im Bereich einer CrCl von 15–30 ml/min besteht ein Graubereich. Eine CrCl von unter 30 (bzw. 25) ml/min war zwar Ausschlusskriterium in den Zulassungsstudien. In einer Subgruppen-Analyse der ARISTOTLE-Studie konnte gezeigt werden, dass bei mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min) eine relativ gesehen grössere Reduktion der Blutungskomplikationen im Vergleich zu Warfarin nachgewiesen wurde als bei Patienten mit leicht eingeschränkter oder normaler Nierenfunktion [19, 20]. Ein ähnlicher Trend lässt sich für Edoxaban beobachten [21, 22]. Extrapolative Daten bei Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion zeigen darüber hinaus kein Signal für reduzierte Effizienz oder Sicherheit bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. In der Tat erscheint es unwahrscheinlich, dass sich die Beobachtungen der ARISTOTLE- bzw. ENGAGE-AF-Studie bei einer CrCl von 15–30 ml/min zu Gunsten des Warfarins ändern würden, so dass in der Schweiz alle Faktor-Xa-Hemmer (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) bis zu einer CrCl von 15 ml/min zugelassen sind. Spezifische randomisierte Studien für den Einsatz von NOACs bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion liegen gegenwärtig noch nicht vor, sie werden in einigen Jahren erwartet. Andererseits liegen solche Studien für Vitamin-K-Antagonisten ebenfalls nicht vor (und laut Schweizerischer Fachinformation ist Phenprocoumon kontraindiziert bei Patienten mit «manifeste Niereninsuffizienz»). Entsprechend ist die Kontraindikation, die noch in den Guidelines 2012 für

Vorhofflimmern für den Einsatz von NOACs bei schwerer Niereninsuffizienz bestand, in den neuen Guidelines nicht mehr genannt. Die Entscheidung muss, wie häufig in ähnlichen Grenzsituationen, individualisiert gefällt werden. Wir empfehlen in der Regel den Einsatz von (dosisreduziertem) Apixaban oder Edoxaban auch bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion vor dem Einsatz eines Vitamin-K-Antagonisten, jedoch nicht ohne eine ausführliche Aufklärung hinsichtlich Nutzen, Risiko und Datenlage in dieser Patientenpopulation.

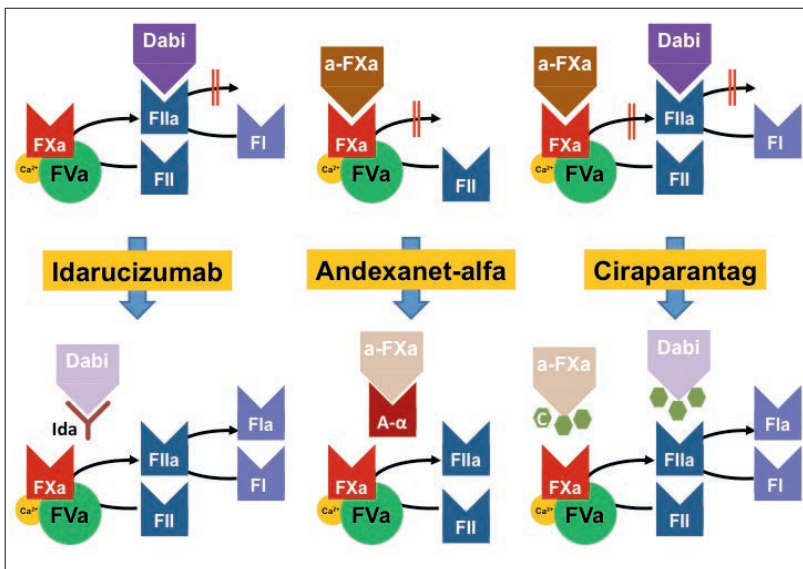
Zweifelsohne von grosser Bedeutung ist eine regelmässige Kontrolle der Nierenretentionsparameter und eine Anpassung, bzw. ein Wechsel der Substanz bei sich verschlechternder Funktion der Nieren.

## Antidota der direkten oralen Antikoagulantien

Eine bisher oft vorgebrachte Limitation der neuen direkten Antikoagulantien war das Fehlen eines Antidots. Trotz signifikant weniger Blutungskomplikationen der NOACs verglichen mit VKA [23, 24] können Situationen auftreten (schwere Blutungen, notfallmässiger chirurgischer Eingriff), in denen eine sofortige, spezifische Antagonisierung wünschenswert ist. Mittlerweile sind für beide Wirkstoffgruppen spezifische Antidota entwickelt worden: Idarucizumab als Hemmer von Dabigatran, das bereits zugelassen ist, sowie die bis anhin noch nicht zugelassenen Substanzen Andexanet alfa als Antidot der FXa-Hemmer und Ciraparantag als Inhibitor für beide Substanzklassen (Abb. 2) [25].

### Idarucizumab (Praxbind®)

Idarucizumab ist ein humanisiertes Antikörperfragment mit einer 350-mal höheren Affinität für Dabigatran als Thrombin, womit es stärker an dessen aktivem Zentrum bindet und somit die Inaktivierung des Thrombins vermeidet [26]. In der Phase-III-RE-VERSE AD (REversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) Studie wurden 90 Patienten unter Dabigatran-Einnahme mit entweder einer aktiven, schweren Blutung oder mit einer notfallmässigen Operation-/Interventions-Indikation mit Idarucizumab behandelt [27]. Bei beinahe allen Patienten wurde innert Minuten die prokoagulatorische Wirkung von Dabigatran aufgehoben. Eine suffiziente Hämostase konnte bei den Patienten mit einer Blutung innert 11 Stunden erreicht werden; eine unauffällige intraoperative Gerinnungssituation fand sich bei 33 der 36 Patienten, die sich unter Dabigatranmedikation einer Notfalloperation unterziehen mussten.



**Abbildung 2:** Wirkmechanismen der direkten NOAC-Antagonisten. Siehe Text für Details.

Idarucizumab (Praxbind®) ist inzwischen in der Schweiz zugelassen. Die Ziel-Dosis beträgt 5 g und wird intravenös in zwei Dosen à 2,5 g über jeweils 5–10 Minuten verabreicht.

#### Andexanet alfa

Andexanet alfa ist ein modifiziertes FXa-Protein mit einer hohen Affinität zum aktiven Zentrum der FXa-Hemmer, ist aber so verändert, dass es katalytisch nicht aktiv ist [28]. Zwei parallele Phase-III-Studien (ANNEXA-A und ANNEXA-R) belegten die rasche Antagonisierung des Effekts von sowohl Apixaban wie auch Rivaroxaban nach einer Bolus-Gabe, gefolgt von einer Infusion von Andexanet alfa bei gesunden Probanden [29]. Im Rahmen der prospektiven ANNEXA-4-Studie wurde die Wirkung von Andexanet alfa bei Patienten mit einer schweren Blutung untersucht (typischerweise gastrointestinal oder intrakraniell). Bei 79% der Patienten konnte innerhalb von 12 Stunden nach der Applikation eine sehr gute Hämostase erreicht werden, dies bei ebenfalls nur geringen Nebenwirkungen [30]. Aktuell ist Andexanet alfa von der Food and Drug Administration (FDA) wie auch von der Swissmedic noch nicht zugelassen; die Zulassung in der Schweiz wird für frühestens 2017 erwartet.

#### Ciraparantag

Ciraparantag ist das bisher einzige Antidot, das sowohl FXa-Antagonisten wie auch den direkten Thrombinhemmer Dabigatran hemmt. Es ist ein kleines Molekül, das über Wasserstoffbrücken an Heparin wie auch an

die aktiven Zentren von FXa-Hemmern und Dabigatran bindet [31]. Bisher wurde es bei Probanden untersucht, die Edoxaban eingenommen haben, und zeigte eine sofortige (innert 10 Minuten) und andauernde (über 24 Stunden) Wirkung [31].

#### «Real world»-Daten

Eine bisherige «Limitation» der NOACs war das Fehlen von Daten bezüglich der Effektivität und Sicherheit unter Alltagsbedingungen. Auch diesbezüglich gibt es erfreulicherweise neue Untersuchungen, die nicht nur die tiefe Rate der Blutungskomplikationen, die in den Zulassungsstudien beobachtet wurde, bestätigt [32, 33], sondern auch die Wirksamkeit untersucht haben [33–35]. Diese Studien verwendeten Daten von Patienten, die in den USA einem Versicherungsverband angehörten. Patienten unter den jeweiligen NOACs wurden in einer sogenannten «Propensity Score Matched»-Analyse mit Patienten von potentiell gleichem Risiko unter Warfarin verglichen. Zusammenfassend bestätigen die Studien die Sicherheit der neuen Substanzen (Reduktion der Blutungskomplikationen), die in den Studien nachgewiesen werden konnte, bei gleichzeitig sehr guter Effektivität [33–35].

Eine retrospektive Analyse von Yao et al. von der Mayo Clinic konnte bei knapp über 125000 Patienten mit Vorhofflimmern unter oraler Antikoagulation die Überlegenheit von Apixaban gegenüber VKA in der Reduktion von Schlaganfällen oder systemischen Embolien bei gleichzeitiger Reduktion aller relevanten Blutungskomplikationen («Major bleedings», intrakranielle und gastrointestinale Blutungen) bestätigen [9, 33]. Ebenso widerspiegelten die Ergebnisse die Befunde für Rivaroxaban: In der Effektivität gleich wie Warfarin bei weniger intrakraniellen, aber vermehrten gastrointestinalen Blutungen (was in etwa den Ergebnissen der ROCKET-AF-Zulassungsstudie entspricht) [8, 33]. Etwas unterschiedlich waren die Daten für Dabigatran: Die Wirkung bezüglich des Endpunkts Stroke / systemische Embolien war gleich wie bei Warfarin, bei tendenziell im Vergleich zur Studie eher besserem Blutungs-Nebenwirkungsprofil (insbesondere keine erhöhte Rate an gastrointestinalen Blutungen) [7, 33].

In der REVISIT-US-Studie wurden Rivaroxaban und Apixaban jeweils mit Warfarin verglichen. Für beide Substanzen bestätigte sich erneut die signifikant tiefere Rate an intrakraniellen Blutungen. Der kombinierte Endpunkt war bei der Rivaroxaban-Population ebenfalls signifikant tiefer, was primär durch die Reduktion der hämorrhagischen Schlaganfälle bedingt war (dies bei numerischer, wenn auch knapp nicht sig-

nifkanter tieferer Rate an ischämischen Hirnschlägen alleine). Die Apixaban-Population zeigte numerisch ebenfalls eine Reduktion des kombinierten Endpunkts; bezüglich ischämischen Hirnschlägen zeigte sich eine ähnliche Rate wie unter Warfarin. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist die höhere Rate an Patienten, welche die reduzierte Dosis an Apixaban eingenommen haben (2.5 mg vs. 5 mg) [34].

Schliesslich wurden in einer kürzlich publizierten FDA-Analyse erstmals Patienten unter Dabigatran (N = 52240) mit solchen unter Rivaroxaban (N = 66651) verglichen [35]. Die Studie zeigte einen Trend für ein niedrigeres thromboembolisches Schlaganfallsrisiko unter Rivaroxaban verglichen mit Dabigatran (HR, 0.81; 95%CI, 0.65–1.01; P = 0.07) [35]. Gleichzeitig zeigte sich jedoch eine höhere Inzidenz sowohl intrakranieller (HR, 1.65; 95%CI, 1.20–2.26; P = 0.002) als auch schwerer extrakranieller Blutungen (HR, 1.48; 95%CI, 1.32–1.67; P <0.001) sowie ein Trend zu einer höheren Gesamtmortalität (HR, 1.15; 95%CI, 1.00–1.32; P = 0.051).

«Real world»-Daten sind wichtig, um den Effekt einer neuen Therapie unter Alltagsbedingungen zu untersuchen. Dies ist der Vorteil gegenüber der Zulassungsstudie, die eine genau vordefinierte Population unter besten Beobachtungsbedingungen einschliesst. Naturgemäss haben aber auch solche Untersuchungen relevante Limitationen, die in der Gesamtheit zuweilen grösser sind als die randomisierter Studien. Es sind retrospektive Analysen. Die Diagnosen und die Verschreibungen der oralen Antikoagulantien wurden anhand von Versicherungsdaten gesammelt; daher ist nicht auszuschliessen, dass einzelne Diagnosen inkorrekt waren oder dass die Medikamente nicht eingenommen wurden; eine zentrale Adjudikation findet nicht statt. Ausserdem fehlen gewisse Angaben wie z.B. die LVEF und der Typ des Vorhofflimmerns (paroxysmal vs. persistierend). Das Problem des «residuellen Confounding», also von Unterschieden in den Baseline-Charakteristika zwischen den Gruppen, die nicht erfasst wurden, ist das wahrscheinlich grösste Problem solcher Untersuchungen, was deren Aussagekraft letztlich enorm limitiert. Ebenso der Einschluss von zum Teil selektierten Patientenpopulationen (z.B. nur ältere Patienten bei Graham et al. [35]) Schliesslich ist das Follow-up zuweilen sehr kurz (speziell in der genannten FDA-Analyse). Zusammenfassend müssen solche Analysen mit grosser Vorsicht genossen werden und dürfen nicht unter dem Mantel der «Real world» und einem suggerierten «realistischen Abbild der Verschreibungswirklichkeit» als einzige Wahrheit überinterpretiert werden. Insbesondere erscheinen Aussagen über nicht unter Studienbedingungen untersuchte Vergleiche – wie beispielsweise der oben aufgeführte

direkte Vergleich von Dabigatran und Rivaroxaban – äusserst fragwürdig und aufgrund der genannten Limitationen nicht legitim. Die primäre Aussage der «Real world»-Daten ist die prinzipielle Bestätigung der in den grossen Zulassungsstudien erhobenen Ergebnisse; und dies ist als sehr positiv zu werden.

## NOACs bei Patienten mit Sturzrisiko

Antikoagulation bei Patienten mit Sturzrisiko ist eine grosse Herausforderung. Zum einen steigt die Prävalenz des Vorhofflimmerns bei fragilen, älteren Patienten an; auch das Risiko eines assoziierten Hirnschlags ist höher, nicht zuletzt aufgrund des Alters sowie der oft vorhandenen Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus usw.). Auf der anderen Seite steigt das Risiko für Blutungskomplikationen. Patienten mit Sturzrisiko stellen daher eine bezüglich Antikoagulation chronisch unterversorgte Population dar, obwohl extrapolative Analysen ergeben haben, dass Patienten knapp 300-mal pro Jahr stürzen müssten, damit das Risiko einer schweren Blutung den Benefit überwiegen würde [36]. Zur Rolle der NOACs bei diesen Patienten lagen bisher nicht viele Daten vor. Eine kürzlich publizierte Subgruppen-Analyse der ENGAGE-TIMI-48-Studie hat die Effizienz und Sicherheit von Edoxaban bei Patienten mit erhöhtem Sturzrisiko gegenüber jenen ohne erhöhtes Risiko verglichen [37]. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass trotz eines erhöhten Sturzrisikos in dieser Population der Benefit von Edoxaban erhalten blieb und insbesondere die intrakraniellen und schweren Blutungskomplikationen nicht zugenommen haben, was für eine hohe Sicherheit der Substanz spricht. Aufgrund des höheren absoluten Risikos für Ereignisse war auch die absolute Risiko-Reduktion ausgeprägter bei diesen Patienten, mit entsprechend kleinerer «number needed to treat» unter Behandlung mit Edoxaban verglichen mit VKA.

## Device-Systeme zur Reduktion von thromboembolischen Ereignissen

Der grosse Nachteil aller oralen Antikoagulantien ist die Tatsache, dass sie in der Regel lebenslang eingenommen werden müssen, womit das Risiko an Blutungskomplikationen immer vorhanden ist. Mit den Vorhofsohr-Occludersystemen soll das Problem der Langzeit-Antikoagulation umgangen werden. Das am intensivsten untersuchte Device ist das Watchmann®-System von Boston Scientific [11]; es liegen dazu hierzu Daten von zwei randomisierten Trials (PROTECT AF und PREVAIL) sowie Resultate einer Meta-Analyse auf Patientenlevel vor, in der neben den beiden erwähnten

Studien auch Patienten aus zwei Beobachtungsregistern eingeschlossen wurden [38–42].

Die Langzeitdaten der PROTECT-AF Studie sind positiv und zeigen einen Mortalitätsbenefit des Occluders gegenüber der Antikoagulation mit Warfarin [43]. Letzterer wird jedoch primär durch eine Reduktion der schweren Blutungen sowie von Hirnblutungen getragen (ähnlich wie bei den NOACs vs. Warfarin); eine Reduktion der ischämischen Infarkte konnte nicht gesehen werden. Im Gegenteil; die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen, dass bezüglich des primären kombinierten Endpunkts hämorrhagischer und ischämischer Hirnschlag der mechanische Vorhofsohrverschluss gleich gut ist wie die Therapie mittels Warfarin.

Untersucht man hingegen die beiden Hirnschlag-Formen getrennt, zeigt sich in der Gruppe mit Verschluss-System eine Erhöhung der ischämischen bei gleichzeitig reduzierter Inzidenz hämorrhagischer Strokes (was nachzuvollziehen ist bei fehlender Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation). Die erhöhte Inzidenz ischämischer Hirnschläge suggeriert in erster Linie, dass Patienten mit Vorhofflimmern Schlaganfälle auch auf dem Boden anderer Pathologien erleiden, nicht nur als Folge von Thromben aus dem Vorhofsohr [42].

Aktuell sind die Vorhofsohr-Occluder-Systeme daher zur Schlaganfallsprophylaxe nicht den oralen Antikoagulantien gleichzustellen und werden gemäss den

neuen Guidelines 2016 für Vorhofflimmern – der verfügbaren Evidenz entsprechend – lediglich bei Patienten mit einer Kontraindikation zur Antikoagulation empfohlen (Indikation IIb) [11]. Zu einer Ausweitung der Indikation werden zwingend weitere Studien notwendig sein, unter anderem ein Vergleich der Occluder mit NOACs als Kontrolle (anstatt Warfarin, was aus oben genannten Gründen nicht mehr der «State of the art»-Therapie entspricht). Bis dahin muss, nicht zuletzt aufgrund der Ergebnisse oben genannter Occluderstudien, davon ausgegangen werden, dass der Schlaganfall beim Vorhofflimmern eine systemische Erkrankung ist, die primär einer systemischen Therapie bedarf, der Antikoagulation.

#### Disclosure statement

Alexander Breitenstein erhielt Ausbildungsunterstützung von Actelion, Biotronik und Biosense Webster sowie Vortragshonorare von Pfizer. Jan Steffel hat Beratungs- und / oder Vortragshonorare erhalten von Amgen, Astra-Zeneca, Atricure, Bayer, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer-Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Cook Medical, Daiichi Sankyo, Medtronic, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sorin, St. Jude Medical and Zoll. Dr. Steffel is Co-director of CorXL. Dr. Steffel hat Grant Support für seine Institution erhalten von Bayer Healthcare, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Daiichi Sankyo, Medtronic, und St. Jude Medical.

#### Referenzen

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter [www.cardiovasmed.ch](http://www.cardiovasmed.ch).

---

Correspondence:  
PD Dr. med. Jan Steffel  
Leitender Arzt Kardiologie  
Co-Leiter Bereich  
Rhythmologie  
Universitäres Herzzentrum  
Zürich  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[j.steffel\[at\]gmx.ch](mailto:j.steffel[at]gmx.ch)