

In der Metaanalyse der Sicherheitsstudien zeigte sich eine Verbesserung des 3P-MACE-Endpunkts nur bei kardiovaskulärer Vorerkrankung.

Umsetzung in die Leitlinien

Der Consensus-Report 2018 der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) empfiehlt für die Eskalation nach einer Metformin-Therapie bei kardiovaskulärer Erkrankung immer einen SGLT2-Inhibitor oder einen GLP1-Rezeptor-Agonisten (Abb. 1). Nur für Patienten *ohne* kardiovasku-

läre Vorgeschichte sind auch andere Wirkstoffe eine Option als Add-on zu Metformin. Dann kann die Verringerung von Hypoglykämien oder die Senkung von Kosten eine Rolle spielen.

Fazit

SGLT2-Inhibitoren verbessern kardiovaskuläre Endpunkte wahrscheinlich durch die Reduktion von Ereignissen, die mit Herzinsuffizienz in Zusammenhang stehen; GLP1-Analoga wahrscheinlich über die Reduktion von Arteriosklerose-bezogenen Ereignissen.

Quelle

Prof. Dr. Juris J. Meier, Bochum, Prof. Dr. Andreas Zirlik, Graz, Prof. Dr. Nikolaus Marx, Aachen; Symposium „Differenzielle Therapie bei Patienten mit Herzerkrankungen und Typ 2 Diabetes“, veranstaltet von Novo Nordisk im Rahmen der DGK Jahrestagung 2019, Mannheim, 26. April 2019.

Literatur

1. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia* 2018;61:2118–25.

Spezielle Patientengruppen

Edoxaban im klinischen Alltag

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Die Reduktion von intrakraniellen Blutungen ist ein Vorteil der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten. Mittlerweile gibt es Daten zu vielen der besonderen Indikationen, die in der klinischen Praxis auftreten können. Auf der Jahrestagung 2019 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie beleuchteten die Referenten den Einsatz von Edoxaban bei speziellen Patientengruppen. Das Symposium wurde von Daiichi-Sankyo veranstaltet.

Auch Subgruppen profitieren von Edoxaban

In der Studie Engage-AF-TIMI-48 zu Edoxaban (Lixiana®) waren alte Menschen gut repräsentiert (65–74 Jahre: 33,8 %; ≥ 75 Jahre: 40,2 %). Sie profitierten in gleichem Maße wie die Gesamtgruppe von einer Antikoagulation bei Vorhofflimmern. Dies galt auch für sturzgefährdete Patienten und Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion. Patienten unter 60 kg Körpergewicht, einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 50 ml/min oder mit einem starken P-Glykoproteininhibitor sollen eine reduzierte Edoxaban-Dosis (30 mg) erhalten. Befolgen die Therapeuten diese Empfehlung, sinkt

die Rate schwerer Blutungen pro Jahr versus Warfarin deutlich (4,85 vs. 3,05 %).

Patienten mit Krebs und venösen Thromboembolien

Wirksamkeit und Sicherheit der DOAK wurden in Studien hauptsächlich im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten untersucht. Patienten mit Krebserkrankungen und Vorhofflimmern (VHF) waren Teil dieser Studienpopulation, aber keine Krebspatienten mit venösen Thrombosen oder Lungenembolien: In dieser Indikation ist der Therapiestandard für das Patientenkollektiv *nicht* die Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten, da sich in

mehreren Studien die Überlegenheit von niedermolekularen Heparinen gezeigt hatte. Folglich empfehlen die Leitlinien eine Therapie mit niedermolekularen Heparinen auf unbestimmte Zeit.

Edoxaban als neue Option

In der Hokusai-VTE-Cancer-Studie (Abb. 1) wurden Patienten mit venöser Thromboembolie (VTE) und Krebserkrankung randomisiert und unverblindet entweder mit Dalteparin oder mit Edoxaban behandelt. Nach einem Jahr war die Therapie mit Edoxaban einer Behandlung mit Dalteparin im primären Endpunkt (Wiederauftreten einer VTE oder schwere Blutung) nicht unterlegen. Die Therapieadhärenz war unter Edoxaban höher, wahrscheinlich aufgrund der oralen Verfügbarkeit. In der Studie traten unter Edoxaban vor allem bei gastrointestinalen und urothelialen Tumoren vermehrt schwere Blutungen auf. Bei diesen Patienten sollten Ärzte Edoxaban zurückhaltend einsetzen. Die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network nennen Edoxaban mittlerweile als Option bei VTE bei Patienten mit malignen Tumoren.

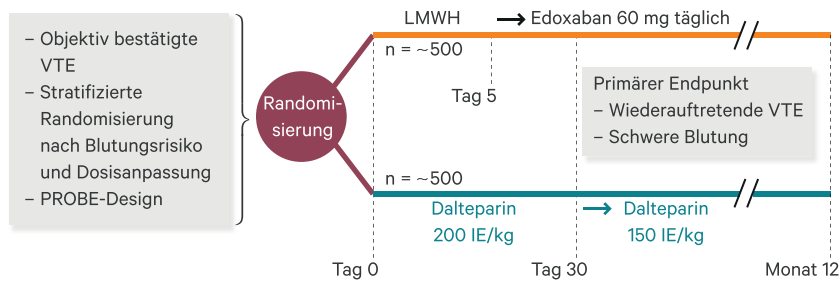


Abb. 1. Studiendesign von Hokusai VTE Cancer [3]. Randomisierung von Patienten mit venöser Thromboembolie.

LMWH: Niedermolekulare Heparine; VTE: venöse Thromboembolie

Kardioversion und Ablation unter Antikoagulation

Die prospektive randomisierte Open-Label-Studie ENSURE-AF [2] umfasste Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und geplanter Kardioversion. Insgesamt waren die Ereignisraten des kombinierten primären Wirksamkeitsendpunkts (Schlaganfall, systemisch-embolisches Ereignis Herzinfarkt, kardiovaskuläre Mortalität) sowie die Raten schwerer Blutungen ähnlich niedrig unter Edoxaban wie bei Enoxaparin/Warfarin, unabhängig von der gewählten TEE-Strategie (TEE: transösophageale Echokardiographie).

Bei einer VHF-Katheterablation bleibt eine Warfarin-Therapie unverändert bestehen. Die Effektivität und Sicherheit der fortgesetzten Antikoagulation bei Ablation ist in früheren Studien auch bereits zu den jeweiligen DOAK Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban gezeigt worden. Die ACT (activated clotting time) wird intraoperativ mit Heparin auf > 300 s eingestellt. Die Autoren der ELIMINATE-AF-Studie [1] untersuchten eine ununterbrochene Gabe von Edoxaban bei VHF-Patienten, die sich einer Katheterablation unterziehen. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass die kontinuierliche Gabe von Edoxaban (letzte Einnahme am Abend vor dem Eingriff) ebenfalls nicht mit einer erhöhten periinter-

ventionellen Blutungs- oder Thromboembolie einhergeht.

Sowohl bei der ENSURE-AF- als auch bei der ELIMINATE-AF-Studie waren die Patientenzahlen nicht darauf ausgelegt, die Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit der Verfahren zu beweisen.

Fazit

Auch ältere Menschen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder erhöhter Sturzgefahr können von einer Antikoagulation mit Edoxaban profitieren. Bei Krebspatienten mit venöser Thromboembolie stellt der Wirkstoff eine oral verfügbare Option dar.

Quelle

Prof. Dr. Claudius Jacobshagen, Göttingen, Prof. Dr. Paulus Kirchhof, Birmingham (UK), Priv.-Doz. Dr. Alper Öner, Rostock; Symposium „Sichere Antikoagulation im klinischen Alltag bei Patienten mit nvVHF“, veranstaltet von Daiichi-Sankyo im Rahmen der DGK Jahrestagung 2019, Mannheim, 25. April 2019.

Literatur

1. Calkins H; et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation: N Engl J Med 2017;376:1627–36.
2. Goette A; et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet 2016;388:1995–2003.
3. Raskob GE; et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med 2018; 378:615–24.

7 Erkenntnisse aus Real-World-Daten zu Schlaganfällen und Antikoagulation

- Auch wenn ein Schlaganfall auftritt, haben gut eingestellte Patienten mit einer International Normalized Ratio (INR) von 2 bis 3 eine höhere Chance zu überleben [N Engl J Med 2003;349:1019–26.]
- Die Ergebnisse in der klinischen Praxis entsprechen bei DOAK denen der Studiendaten [Circulation 2015;131:157–64]
- 5 % der Patienten mit Schlaganfall haben bei Einlieferung ein zuvor unbekanntes Vorhofflimmern
- Die Zeit im therapeutischen Bereich bei Patienten unter Warfarin und bei Patienten unter Phenprocoumon ist ähnlich [Thromb Haemost 2014;111:833–41]
- Bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 (Männer) oder 2 (Frauen) liegt das Schlaganfallrisiko bei etwa 1 % pro Jahr
- Risikofaktor ist nicht gleich Risikofaktor: Ein insulinpflichtiger Diabetes ist ein höherer Risikofaktor für Schlaganfälle als ein nicht-insulinpflichtiger [J Am Coll Cardiol 2017;69:409–19]
- Patienten mit hohem Blutungsrisiko haben auch ein hohes Schlaganfallsrisiko
- 2 % der Patienten mit Antikoagulation erleiden im ersten Jahr eine schwere Blutung [J Am Coll Cardiol 2018;72:141–53]. Eine Abweichung von der empfohlenen Dosis reduziert aber nicht zwangsläufig die Blutungsrate

[nach Prof. Kirchhof, Birmingham, UK]