

# ESC 2018 - Nachlese

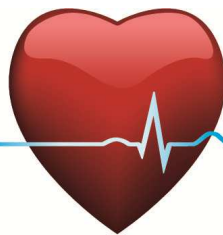
## Was ist wichtig für die Praxis?

### Thomas Wetzel



Dr. med. **WILLGEROTH**

Dr. med. **WETZEL**



**GEMEINSCHAFTSPRAXIS FÜR KARDIOLOGIE**  
Fachärzte für Innere Medizin · Kardiologie

---



Dortmund, 08. November 2018

# Interessenskonflikte

Bezüglich des Themas: keine



## ESC 2018, August in München, Mega-Kongress

- Über 32.000 Teilnehmer aus 156 Ländern  
(194 Länder weltweit)
- Über 500 Vorträge
- >11.000 Abstracts eingereicht
- Ca. 4.500 akzeptiert
- Programmheft: ca. 580 Seiten



## Primärprävention mit ASS?

Arznei-Telegramm 2016; Jg. 47, Nr. 12:

„Carotisplaques werden bereits im mittleren Lebensalter auch bei Menschen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen relativ häufig gefunden, wenn mit Ultraschall gescreent wird.“

„Direkte Nutzenbelege bei Gesunden mit Karotisplaques im Ultraschallscreening finden wir weder für Statine noch für ASS.“

„Die Nutzen-Risiko-Bilanz von ASS bei Patienten ohne manifeste CV-Erkrankungen, also in der Primärprävention, ist insgesamt zweifelhaft. Wir raten beim gegenwärtigen Kenntnisstand davon ab.“



**ASS in der Primärprävention** – *mehr Fragen als Antworten – in zwei (drei) großen Studien erfolglos – Tiefschläge für ASS – Debakel für ASS in der Primärprävention*

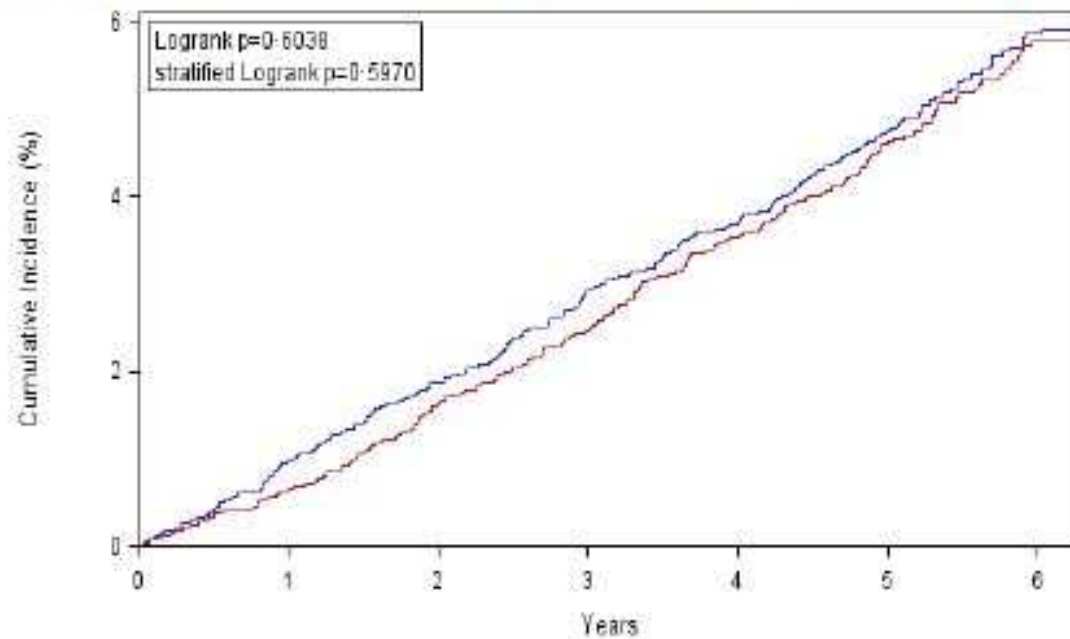
**ARRIVE (The Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events Study) Gaziano et al. Lancet 2018**

- 12.546 Probanden (Europa und USA)
- Moderates CV-Risiko 20 – 30 % (über 10 Jahre)
- Kein Herzinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte
- CVRF: Rauchen, Hyperlipidämie, Hypertonie
- EP: CV-Tod, MI, instabile AP, Stroke oder TIA



## Primary Efficacy Endpoint: CVD Death, MI, UA, Stroke or TIA

Time to First Occurrence of CV Death, MI, UA, Stroke or TIA (Intent-to-Treat population)



HR (95% CI)\*  
0.96 (0.81;1.13)

p-Value\*  
0.6038

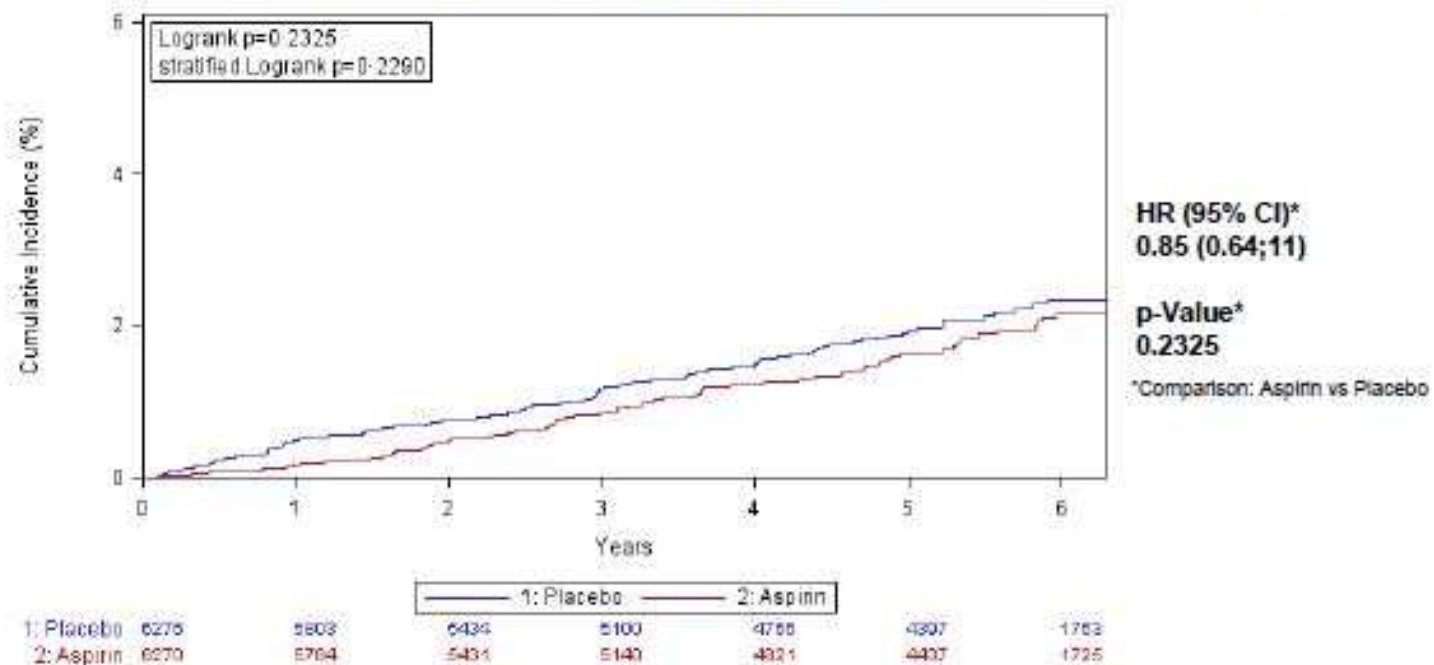
\*Comparison: Aspirin vs Placebo

	0	1	2	3	4	5	6
1: Placebo	6276	6260	6409	6067	4732	4352	1745
2: Aspirin	6270	6271	6405	6110	4773	4330	1699



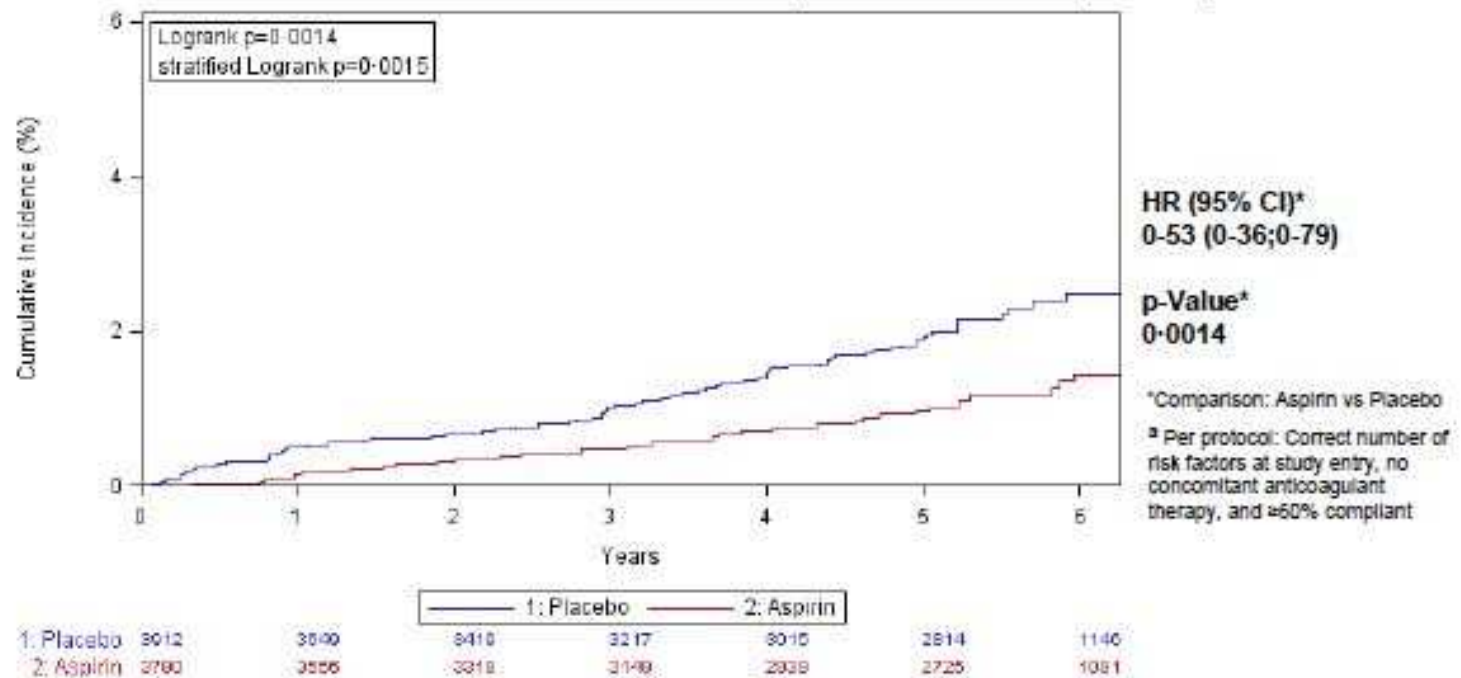
## Cumulative Incidence Curve for Time to Fatal or Non-Fatal MI (Intent-to-Treat Population)

Time to first occurrence of Fatal or Non-Fatal MI (Intent-to-Treat population)



# Cumulative Incidence Curve for Time to Fatal or Non-Fatal MI (Per-Protocol Population <sup>a</sup>)

Time to First Occurrence of Fatal or Non-Fatal MI (Per-Protocol Population)





## Gastrointestinal Bleeding (Intent-to-Treat Population)

Gastrointestinal Bleeding Adjudication	Placebo Arm (n=6276)	Aspirin Arm (n=6270)
<b>Time to First GI Bleeding</b>		
Patients with events, n (%)	29 (0.46%)	61 (0.97%)
Hazard Ratio (95% CI)*	2.11 [1.36;3.28]	
p-Value*	0.0007	
<b>Severity of adjudicated first GI Bleeding</b>		
Mild, n (%)	22 (0.35%)	42 (0.67%)
Moderate, n (%)	5 (0.08%)	15 (0.24%)
Severe, n (%)	2 (0.03%)	4 (0.06%)

\*Comparison: Aspirin vs Placebo; p-Value from log-rank test of time to first event  
 Note: Percentages based on number of subjects randomized to the indicated treatment group



Keine Unterschiede in der Karzinom-Häufigkeit!

Limitationen:

Probanden:

kein moderates, sondern nur niedriges CV-Risiko



## ASCEND Study Group (Armitage et al. NEJM 2018)

Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus

(Primärprophylaxe mit Omega-3-Fettsäuren)

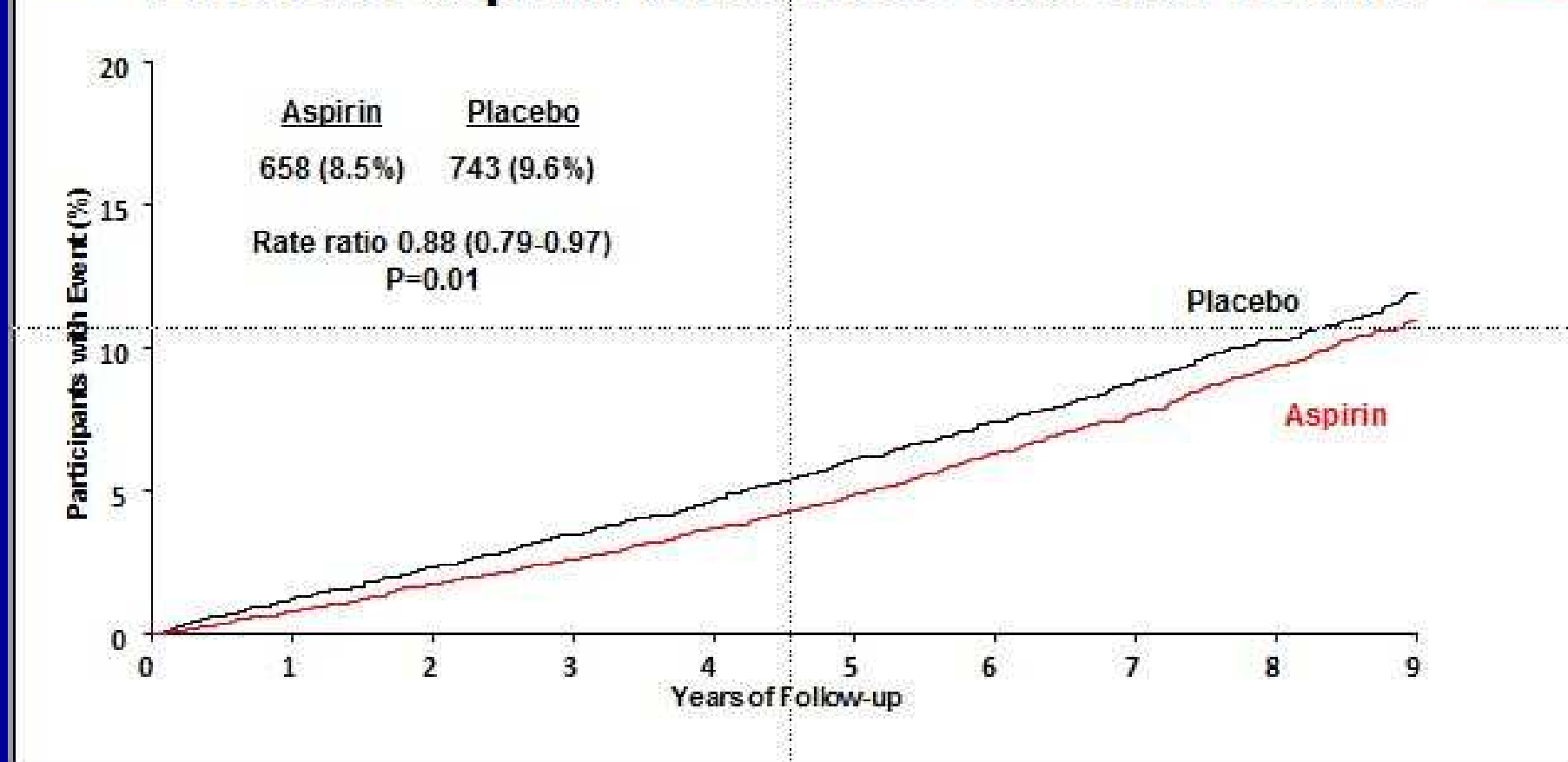
- 15.480 herzgesunde Diabetiker
- EP: vaskul. Tod, MI, Stroke, TIA
- > > Effekte ausbalanciert

Ergebnisse:

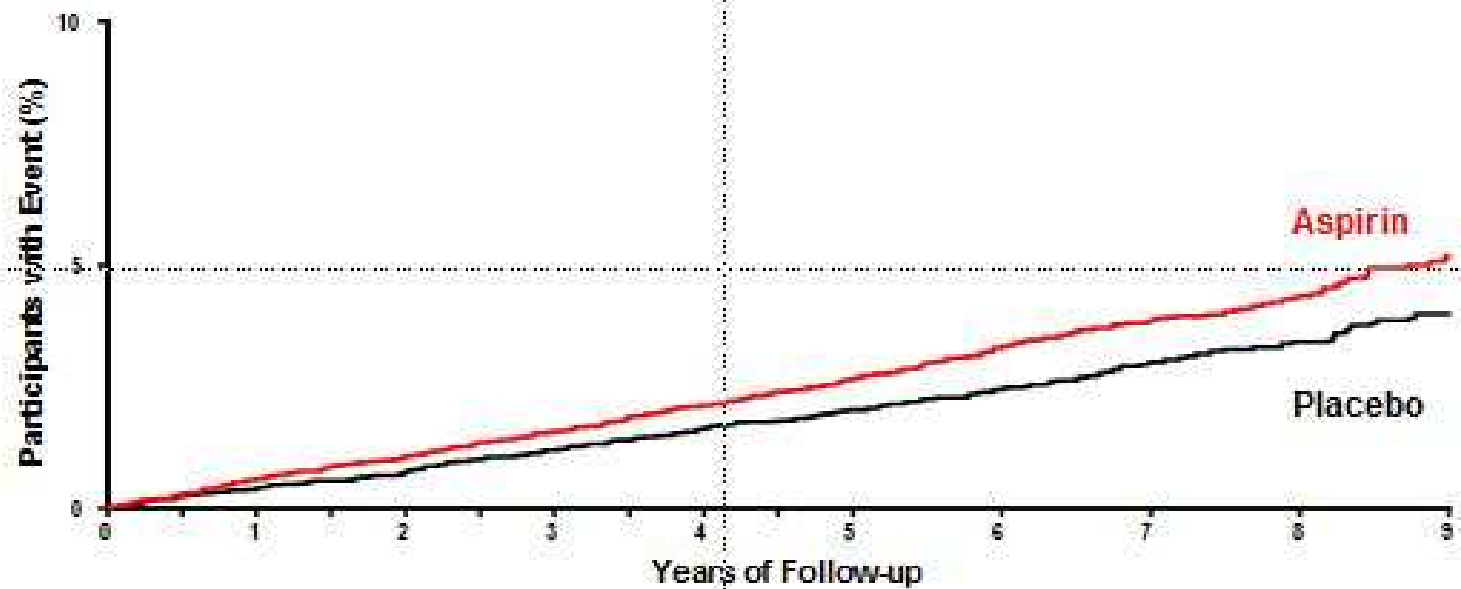
- signifik. Senkung des EP
- signifik. Steigerung der schweren Blutungen
- keine Beeinflussung der Karzinom-Raten



# Effect of aspirin on Serious Vascular Events



## Effect of aspirin on major bleed



## ASPREE (ASPIrin in Reducing Events in the Elderly, McNeil J et al. NEJM 2018)

- ältere, im Mittel 74- jährige gesunde Probanden, n = 19.114 (USA und Australien)
- EP: Tod, Demenz, dauerhafte körperliche Behinderung

### Ergebnisse:

- keine Unterschiede im EP
- Subgruppen: CV-Sterblichkeit marginal reduziert

### Cave!

Schwere Blutungen signifikant erhöht ( $p < 0,001$ )



## Mortalitätsanstieg nach 4,7-jähriger Behandlungszeit:

- um rel. 14%
- 12,7 vs. 11,1 Ereignisse/1000 Patientenjahre

Kein Unterschied in der Karzinom-Häufigkeit!

Signifikante Zunahme krebsbedingter Todesfälle (3,1% vs. 2,3%) und der Gesamtsterblichkeit (5,9% vs. 5,2%).



## Zwei gute Nachrichten:

1. Die Raten der CV-Ereignisse fielen in allen drei Studien deutlich niedriger aus als erwartet.
2. Bei guter Einstellung der CV-Risikofaktoren (durch Statine, Antihypertensiva und Antidiabetika sowie Rauchstopp) bringt eine zusätzliche ASS-Gabe keinen nennenswerten weiteren Nutzen mehr.





## Hypertonie:

nur 25% der behandelten Pat. mit kontrollierter art.  
Hypertonie!

Zielblutdruck-Werte:

*ESC – Leitlinie Hypertension 2013:*

- <140/90 mmHg
- <140/85 mmHg (bei Diabetikern)
- <130 mmHg (SBP) (Nephropathie und Proteinurie)
- 140-150 mmHg (SBP) (Pat. > 80 J. und gebrechlichen älteren Pat.)



## *ESC – Leitlinie N-STEMI 2015:*

- < 140 mmHg (IIa,B), <90 mmHg (< 85 mmHg bei Diab mell) (I,A)

## *SPRINT-Studie* (Wright JT et al., NEJM 2015):

- SBP < 120 mmHg (intensive Th.) vs. SBP < 140 mmHg (Standardtherapie)
- Komb. Prim. EP (MI, Schlaganfall, Herzversagen oder Tod aus CV-Ursache)
- Cave! Limitation: Ausschlusskriterien: Diab. mell., Schlaganfall, ACS in letzten 3 Mo., Herzinsuffizienz (LV-EF < 35%)



# Neue Hypertonie-Leitlinie der ESC/ESH (ESH 6/2018; ESC 8/2018)

## Neuerungen:

- Beginn mit Zweifach-Kombinationstherapie
- Möglichst als Fixkombi zur Verbesserung der Therapieadhärenz (Klasse 1A)
- Initiale Monotherapie nur noch im Stadium I (140-160/90-100 mmHg) und bei älteren Pat.
- Untere Grenze: 120 mmHg!



Falls unter Dreifachkombi (RAS-Blocker + Ca-Antagonist + Thiazid) unkontrolliert:

- Plus Spironolacton,
- falls Spiro nicht vertragen:
- Dosissteigerung des Diuretikums oder andere Diuretika (Amilorid),
- Betablocker oder
- Alphablocker (z.B. Doxazosin) (Klasse IB)



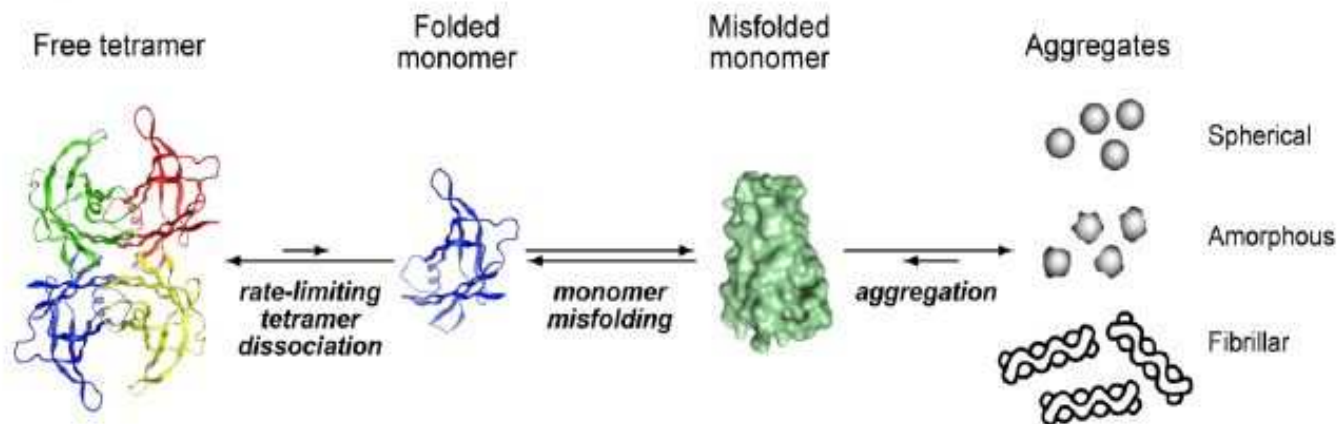
Blutdruckzielwerte Praxisblutdruck (systolisch in mmHg)	Hypertonie	+Diabetes	+chronische Nierenkrankheit	+KHK	+Schlaganfall/TI A	Diastolisches Blutdruckziel (mmHg)
18–65 Jahre	130 oder niedriger ( <i>wenn toleriert</i> ) NICHT < 120	130 oder niedriger ( <i>wenn toleriert</i> ) NICHT < 120	130–139 ( <i>wenn toleriert</i> )	130 oder niedriger ( <i>wenn toleriert</i> ) NICHT < 120	130 oder niedriger ( <i>wenn toleriert</i> ) NICHT < 120	< 80 bis 70
65–79 Jahre	130–139 ( <i>wenn toleriert</i> )	130–139 ( <i>wenn toleriert</i> )	130–139 ( <i>wenn toleriert</i> )	130–139 ( <i>wenn toleriert</i> )	130–139 ( <i>wenn toleriert</i> )	< 80 bis 70
≥ 80 Jahre	130–139 ( <i>wenn toleriert</i> )	130–139 ( <i>wenn toleriert</i> )	130–139 ( <i>wenn toleriert</i> )	130–139 ( <i>wenn toleriert</i> )	130–139 ( <i>wenn toleriert</i> )	< 80 bis 70
Diastolisches Blutdruckziel (mmHg)	< 80 bis 70	< 80 bis 70	< 80 bis 70	< 80 bis 70	< 80 bis 70	



# ATTR-ACT-Studie, Rapezzi et al., NEJM 2018: Durchbruch in der Therapie der Transthyretin-Amyloidose (ATTR)

## Transthyretin Amyloidosis (ATTR)

- ATTR-CM is an under-diagnosed, life-threatening disease characterized by accumulation of amyloid fibrils, composed of misfolded transthyretin (TTR) protein, in the heart leading to restrictive cardiomyopathy and progressive heart failure
- ATTR-CM is caused by pathogenic mutations in *TTR* (ATTRm), or by deposition of wild-type protein (ATTRwt)



ESC Cong  
Munich 21

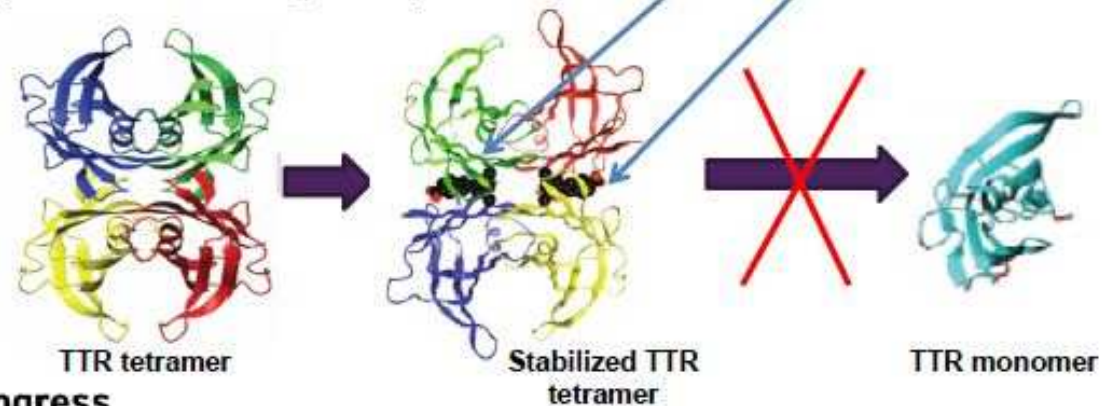
Figure courtesy of JW Kelly, Scripps Research Institute

TTR structures linked to pathology



# Tafamidis Mechanism of Action

- Tafamidis is novel non-NSAID benzoxazole derivative that binds to the thyroxine-binding sites of both variant and wild-type transthyretin (TTR) with high affinity and selectivity
- By binding to the native tetrameric form of TTR, tafamidis inhibits dissociation of tetramers into monomers, the rate limiting step in the formation of TTR amyloid
- Tafamidis is the first pharmacotherapy approved to slow the progression of peripheral neurologic impairment in patients with ATTR-PN



ESC Congress  
Munich 2018



**ATTR-ACT-Studie, Rapezzi et al., NEJM 2018: Durchbruch in der Therapie der Transthyretin-Amyloidose (ATTR)**

Prävalenz der ATTR: mind. 13% aller hospitalisierter Herzinsuffizienz-Pat., 16% der TAVI-Pat.

Prognose: median 3 Jahre bei ATTR-Kardiomyopathie (Herzinsuffizienz, SCD)

- multizentrisch über 30 Monate (Tafamidis vs. Placebo)
- 441 Pts.

Primäre EP: Gesamtmortalität, Hospitalisationen wg. CV-Problemen





### Polyneuropathie

- Empfindungsverlust oder Schmerz in den unteren Extremitäten als häufigste Erstsymptome
- Muskelatrophie, Schwäche und Gehstörungen
- Progression zu den oberen Extremitäten

### Autonome Symptome

- Orthostatische Hypotonie
- Verstopfung und Durchfall
- Ungewollter Gewichtsverlust
- Erektionsstörungen
- Urogenitale Dysfunktionen

### Kardiomyopathie

- Biventrikuläre, hypertrophe Kardiomyopathie mit restriktivem Füllungsmuster
- Kurzatmigkeit und Belastungsintoleranz
- Niederspannungs-QRS
- Pseudoinfarkt-Muster
- Linksschenkelblock
- Erhöhung natriuretischer Peptide

### Anamnese

- Karpaltunnelsyndrom
- Familiär gehäufte plötzlicher Herztod und Frühversterben

Quelle: Conceição I et al., J Peripher Nerv Syst 2016, 21:5–9

Mögliche Symptome einer hereditären ATTR-Amyloidose



Ergebnisse: Senkung der Gesamtmortalität um 29,5% und der Hospitalisationen um 31% (signifikant)  
Keine Sicherheitssignale.

**Memo!**

**Bei einer kardialen Hypertrophie immer auch an eine Amyloidose denken!**



## **COMMANDER-HF-Studie, Zannad et al., NEJM 2018:**

*Rivaroxaban verbessert Prognose bei Herzinsuffizienz nicht*

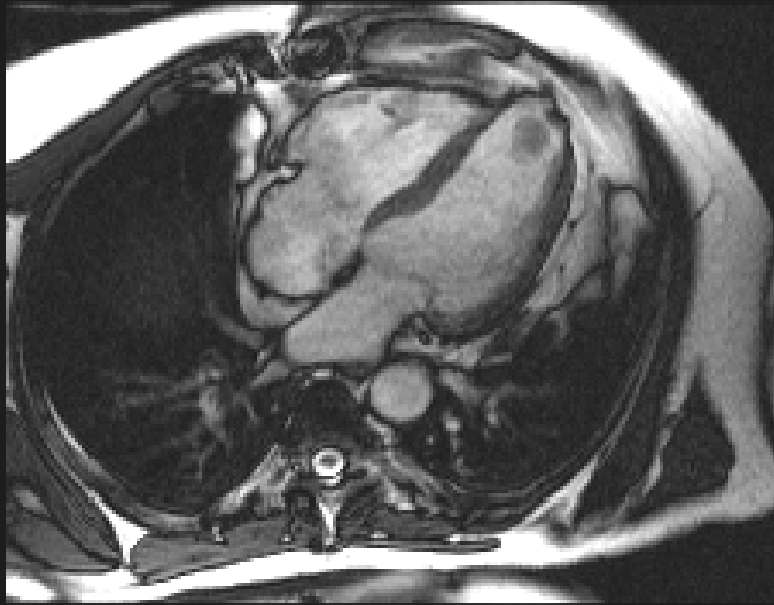
- 5025 Pts. Mit dokumentierter KHK und systolischer Herzinsuffizienz (EF  $\leq$  40%)
- Z.n. dekompensierter Herzinsuffizienz
- Kein Vorhofflimmern!

Therapie: Rivaroxaban 2,5 mg/die vs. Placebo additiv zur Standardtherapie bei KHK und Herzinsuffizienz

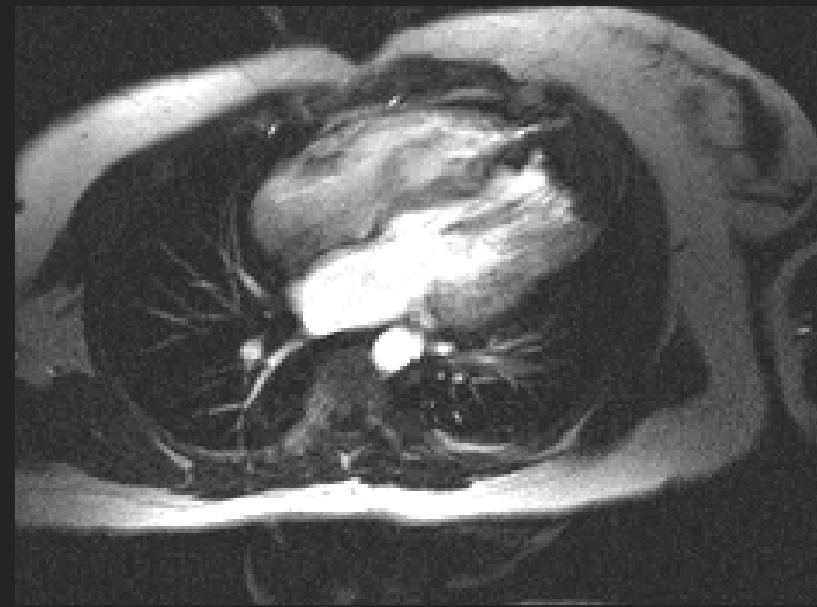
Primärer EP: Gesamtmortalität, Herzinfarkte und Schlaganfälle



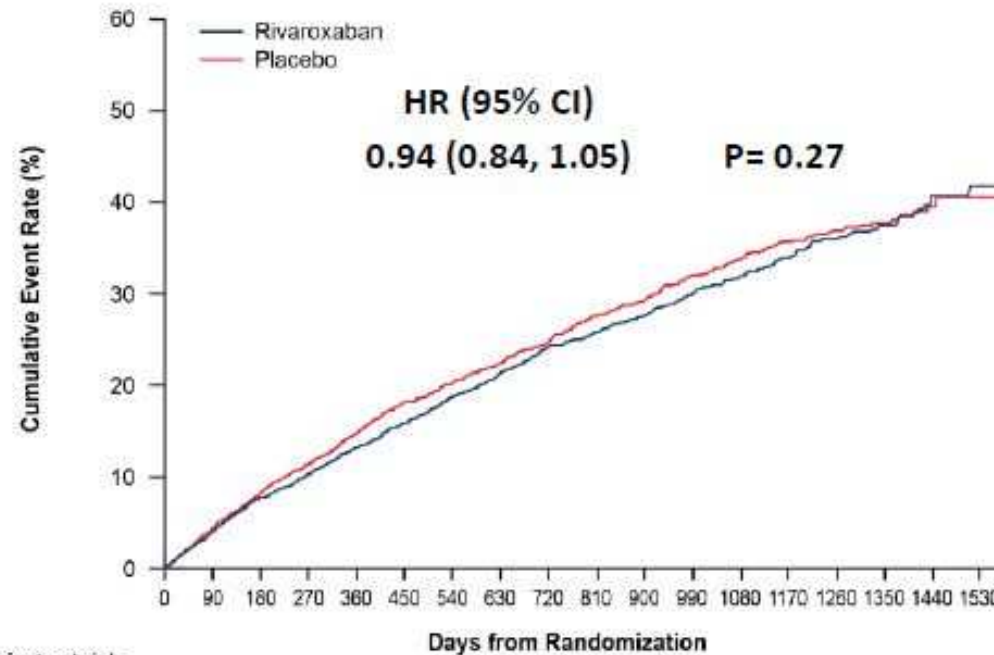
# LV-Spitzenthrombus



0



# Primary Efficacy Outcome (ITT, All-cause mortality, MI, or stroke)



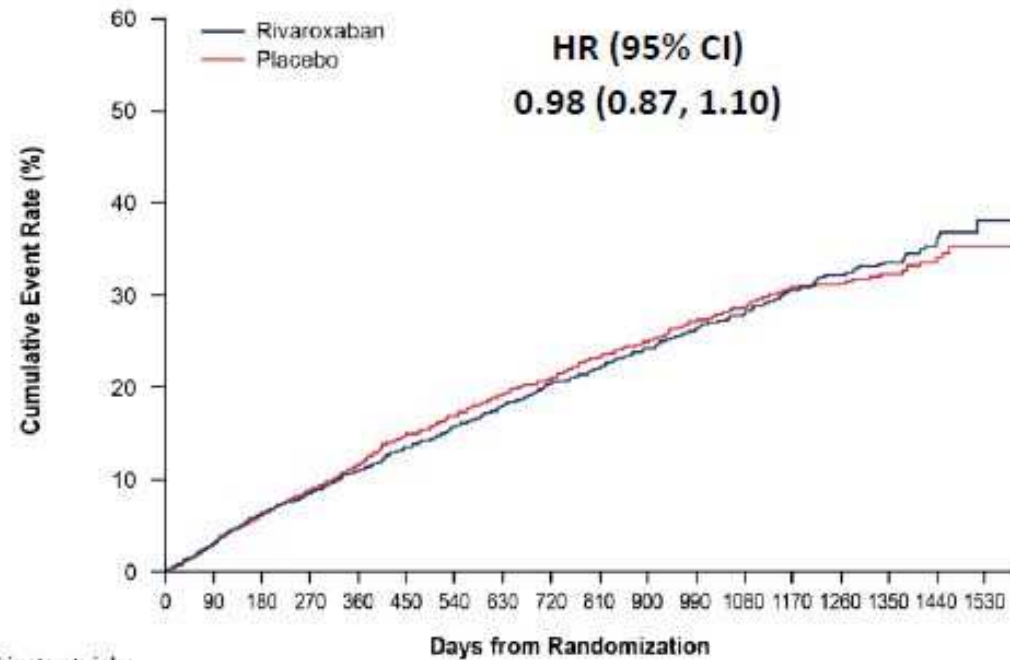
Subjects at risk

Rivaroxaban	2507	2404	2308	2159	1883	1637	1384	1189	974	817	668	588	505	423	327	239	121	46
Placebo	2515	2407	2303	2145	1851	1589	1353	1169	960	804	661	582	502	426	330	236	127	43

ESC Congress  
Munich 2018



# All-Cause Mortality (ITT)

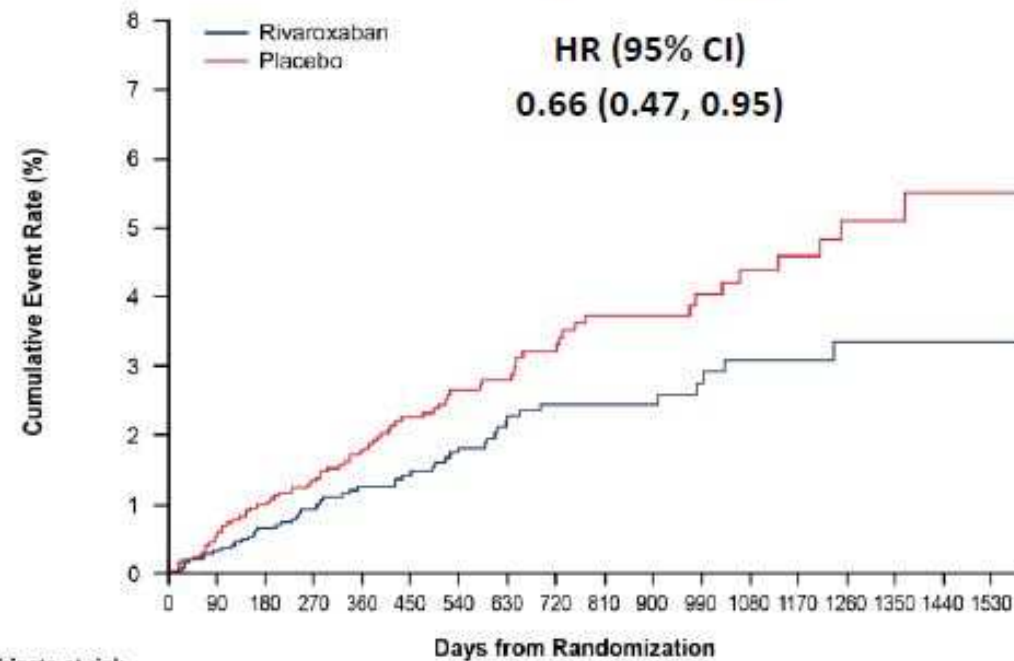


ESC Congress  
Munich 2018





# Stroke (ITT)



## Subjects at risk

Rivaroxaban	2507	2424	2332	2186	1912	1666	1413	1214	997	835	684	604	520	438	339	248	127	48
Placebo	2515	2426	2333	2181	1895	1629	1388	1197	983	828	681	601	520	443	343	246	130	44

ESC Congress  
Munich 2018



**Ergebnis:** Kein Unterschied im EP, aber auch keine Sicherheitssignale.

**Interpretation:** Prognosebestimmend ist die Herzinsuffizienz selbst und weniger atherothrombotische Ereignisse.





# NOAK bei besonderen Patienten: 6 Dinge, die wir über NOAK (noch) nicht ausreichend wissen

## 1. Kryptogener Schlaganfall (ESUS: Embolic Stroke of unknown Source):

NAVIGATE ESUS-Studie: ASS 100 mg vs. Rivaroxaban 15 mg/die

- kein Unterschied im prim. EP (Schlaganfall-Rezidiv, systemische Embolie), aber signifikant mehr Blutungen und hämorrhagische Schlaganfälle)

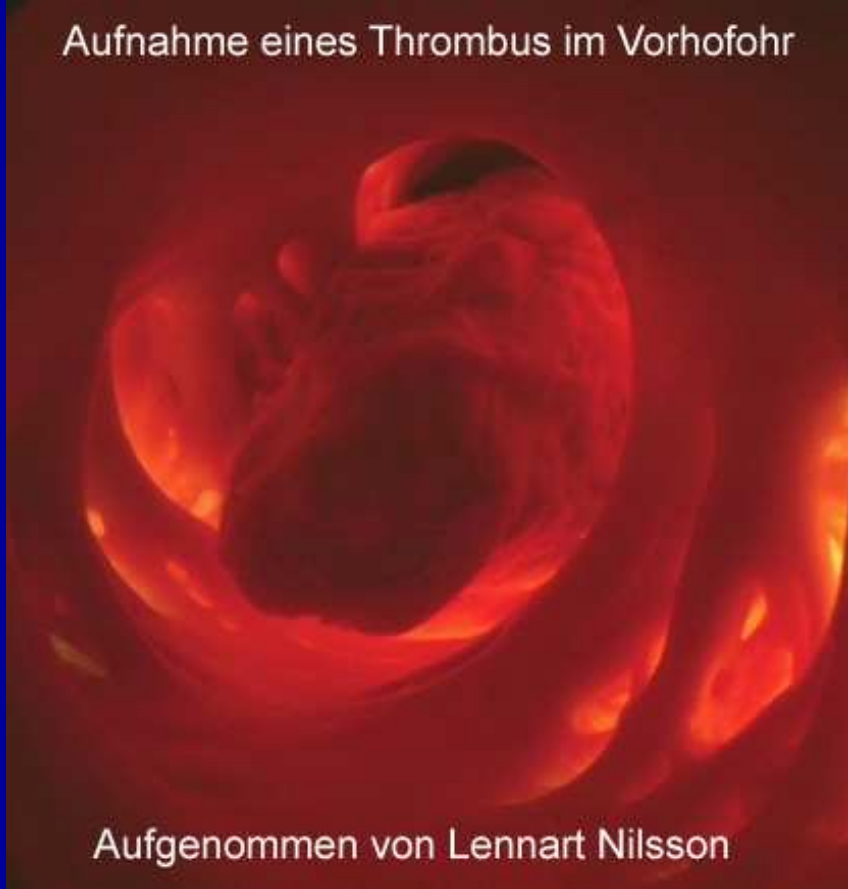
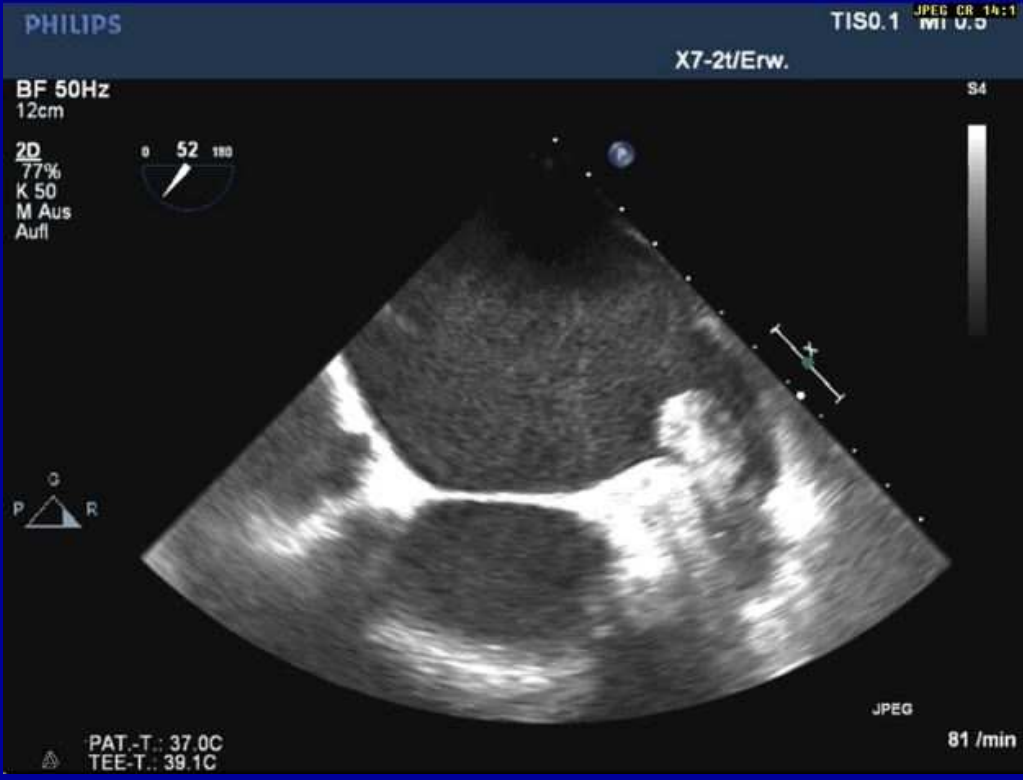
Fazit: bisher keine Evidenz von NOAK bei ESUS

Ongoing-Trials (Phase III):

- RESPECT-ESUS (Dabigatran)
- ATTICUS (Apixaban)



# 2. Nachweis intrakardialer Thromben (im LAA) mittels TEE vor Elektrokardioversion



X-TRA-Studie (Rivaroxaban)

EMANATE-Studie (Apixaban): i. 60 % d.F. Auflösung des Thrombus,

entspricht der Erfolgsrate von Heparin/VKA (z.B. Enoxaparin/Warfarin)

ENSURE-AF (Edoxaban)

**Fazit:** bei LAA-Thromben sind NOAK genauso wirksam wie Heparin/VKA



### 3. Erkrankungen mit gesteigerter Gerinnungsaktivität:

#### Malignom/Tumorerkrankungen und Thrombophilie

- 20% der Tumorpat. entwickeln eine venöse Thromboembolie (VTE)
- 20% der VTE-Pat. leiden an einem Malignom

Bisher: Therapie mit NMH



Malignom:

SELECT-D-Studie (Rivaroxaban)

Hokusai Cancer VTE-Studie (Edoxaban)

Thrombophilie:

RE-MEDY (Dabigatran)

**Fazit:** Malignomassoziierte VTE und Patienten mit Thrombophilie können mit einem NOAK behandelt werden.



#### 4. Schwere Niereninsuffizienz:

- bei 2 % der Patienten mit AF liegt die GFR  $< 30$  ml/min

Kontraindikationen der NOAK bei:

**Dabigatran:** GFR  $< 30$  ml/min

**Edoxaban, Apixaban, Rivaroxaban:** GFR  $< 15$  ml/min

VKA keine Alternative wg. Verkalkung (Calciphylaxie) und hoher Blutungsgefahr

**Fazit:** Retrospektive Datenbankanalysen sprechen eher für eine (vorsichtige) NOAK-Therapie bei schwerer NI



## 5. NOAK bei Adipositas permagna

- kaum Daten für Pat. mit einem BMI  $> 40$  oder  $> 120$  kg

**Fazit:** Vorsichtiger Einsatz, Plasmaspiegel-Bestimmung



## 6. NOAK nach TAVI

Klappenthrombosen bzw. thrombotischer Auflagerungen auf der Bioklappe

Auftreten von HALT (hypo-attenuated leaflet thickening): bis 10 % der Pts. post-TAVI im CT (Vranckx et al., Eur Heart J 2017):



**Figure 3** Leaflet thrombosis in a bioprosthetic aortic valve.



## Rote Hand-Brief 10/2018:

### GALILEO-Studie

Post-TAVI:

Rivaroxaban 10 mg/die plus ASS 75-100 mg/die über 90 Tage, dann  
Rivaroxaban-Erhaltungstherapie mit 10mg/die

vs.

Clopidogrel 75 mg/die plus ASS 75-100 mg über 90 Tage, dann ASS-  
Monotherapie

Pat. ohne Vorhofflimmern!



**Vorzeitiger Abbruch der Studie wegen Anstiegs von Gesamt-Mortalität sowie Thromboembolie- und Blutungsereignissen!**  
(Vorläufige Ergebnisse basierend auf einer unvollständigen Datenbasis)

Ongoing:

ENVISAGE-TAVI AF: Edoxaban in Pts. with AF undergoing TAVI

ATLANTIS (Apixaban)

Fazit? Diskutieren

