

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Antikoagulation bei Herzinsuffizienz // Anticoagulation in Heart Failure

Adlbrecht C

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2019; 26

(11-12), 305-306

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Antikoagulation bei Herzinsuffizienz

C. Adlbrecht

Kurzfassung: Selbst mit der heute zur Verfügung stehenden Therapie weist die Herzinsuffizienz eine mit malignen Erkrankungen vergleichbare Mortalität auf. Die neurohumorale Aktivierung bei chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion kann über Thrombin-Pathways zu Thromboseneigung führen. Dieser Mechanismus wäre grundsätzlich dazu in der Lage, die ohnehin schon beklagenswerte Prognose der Herzinsuffizienz weiter zu verschlechtern. Subgruppenanalysen der ATLAS-ACS-2-TIMI-51- und der COMPASS-Studie hatten gezeigt, dass Patienten mit HI in der Anamnese mehr von der Antikoagulation profitierten als solche ohne. Da auch Hinweise vorlagen, dass Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Vorhofflimmern von einer gut eingestellten Antikoagulation mit einem

Vitamin-K-Antagonisten profitieren, wurde spekuliert, dass das mit einem NOAK möglicherweise noch leichter zu demonstrieren wäre. In der randomisierten COMMANDER-HF-Studie profitierten Patienten mit chronischer HI ohne Vorhofflimmern jedoch nicht von der zusätzlichen Gabe eines NOAK.

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz, Sinusrhythmus, Antikoagulation, NOAK

Abstract: Anticoagulation in Heart Failure. Even under current guideline directed therapy the mortality rate of patients with heart failure remains comparable to that of cancer. The mechanism of neurohumoral activation may lead to thrombotic events mediated by thrombin pathways. This mechanism might wors-

en the already poor prognosis of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. Sub group analyses from the large ATLAS-ACS-2-TIMI 51 and the COMPASS-trial showed a more pronounced effect in patients who had heart failure in their medical history. Positive data on heart failure patients in sinus rhythm who received a vitamin K antagonist and were well within the therapeutic range promoted the speculation that such an effect may be well detectable when using a NOAC instead. However, in the randomized COMMANDER-HF trial heart failure patients in sinus rhythm did not profit from additional therapy with a NOAC. **J Kardiol 2019; 26 (11–12): 305–6.**

Key words: heart failure, sinus rhythm, anticoagulation, NOAC

Auf einen Blick:

- Die neurohumorale Aktivierung bei chronischer Herzinsuffizienz (HI) mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion kann über Thrombin-Pathways zu Thromboseneigung führen.
- Subgruppenanalysen der ATLAS-ACS-2-TIMI 51 und der COMPASS-Studie hatten gezeigt, dass Patienten mit HI in der Anamnese mehr von der Antikoagulation profitierten als solche ohne.
- In der randomisierten COMMANDER-HF-Studie profitierten Patienten mit chronischer HI ohne Vorhofflimmern nicht von der Gabe eines NOAK.

■ Neurohumorale Aktivierung bei Herzinsuffizienz und das Gerinnungssystem

Der Teufelskreis der neurohumoralen Aktivierung stellt einen Schlüsselprozess in der Progression der chronischen Herzinsuffizienz (HI) mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion dar. Dort setzt auch die in den aktuellen Guidelines empfohlene medikamentöse, HI-spezifische medikamentöse Therapie an [1]. Trotz optimierter medikamentöser Therapie und kardialer Resynchronisations- (CRT-) Device-Versorgung bzw. Implantation eines Cardioverter Defibrillators (ICD), bleibt die Prognose von Patienten mit HI in vielen Fällen schlechter als bei bekannten malignen Erkrankungen [2]. Besonders nach einer Episode der klinischen Verschlechterung bzw. eines Krankenhausaufenthaltes wegen einer kardialen Dekompensation ist die Rehospitalisierungs- und die Mortalitätsrate hoch. Die Aktivierung des Thrombin-Pathways kann über Interaktion mit Entzündungsmediatoren, endothelialer Dysfunktion und arteriell, wie auch venöser Thromboseneigung

die Krankheitsprogression vorantreiben [3]. Bei Patienten mit HI hat sich in Studien gezeigt, dass der CHA₂DS₂-VASC-Score sowohl bei denjenigen mit Vorhofflimmern als auch bei Patienten im Sinusrhythmus mit dem Risiko für Schlaganfall, Thromboembolien und Tod assoziiert war [4]. Die Ergebnisse von randomisierten Studien mit Vitamin-K-Antagonisten an HI-Patienten ohne Vorhofflimmern waren enttäuschend: Die orale Antikoagulation führte zu keiner signifikanten Senkung des klinischen Endpunktes, war jedoch mit einer Zunahme der Blutungskomplikationen vergesellschaftet [5–8].

Letztlich wurde in einer Subanalyse nachgewiesen, dass Patienten, die mit ihrer INR innerhalb des therapeutischen Zielbereiches waren, ein besseres Outcome unter Antikoagulation hatten [9]. Somit verstärkte sich die Annahme, dass Patienten, die gut mit einem Vitamin-K-Antagonisten eingestellt wären, doch profitieren könnten. Konsequenterweise wurde die Hypothese der Antikoagulation bei Patienten mit HI ohne Vorhofflimmern daher in der COMMANDER-HF-Studie mit dem „non vitamin k antagonist oral anticoagulant“ (NOAK) Rivaroxaban geprüft [10].

Unterstützt wurde die Hypothese der COMMANDER-HF-Studie noch zusätzlich von zwei Subgruppenanalysen: So hatten Subanalysen der ATLAS-ACS-2-TIMI-51-Studie [11] an Patienten mit kürzlich stattgehabtem akuten Koronarsyndrom und auch der COMPASS-Studie [12], die Patienten mit stabiler KHK oder PAVK untersuchte, gezeigt, dass in beiden Studien Patienten mit HI in der Anamnese mehr von der Antikoagulation profitierten als Patienten ohne HI [Zannad F, ESC-Kongress München, 2018].

■ Die COMMANDER-HF-Studie

COMMANDER-HF war eine randomisierte, doppelblinde Studie an > 5000 Patienten mit chronischer ischämischer HI mit einer linksventrikulären Auswurffraktion von 40 % oder weniger und mit erhöhten natriuretischen Peptiden als Ausdruck des Risikos. Die Patienten hatten allesamt kein Vorhof-

Eingelangt am 10. November 2018; angenommen am 6. Juni 2019

Korrespondenzadresse: PD Dr. Christopher Adlbrecht, MBA, FHFA, FESC Krankenhaus Nord – Klinik Floridsdorf und Karl-Landsteiner-Institut für kardiovaskuläre und intensivmedizinische Forschung, A-1210 Wien, Brünner Straße 68; E-Mail: christopher.adlbrecht@wienkav.at

flimmern. Voraussetzung für den Studieneinschluss war eine vorangegangene Verschlechterung/Dekompensation der HI. Als Basisbehandlung erhielten alle Patienten die in den Guidelines empfohlene Therapie der HI. Sie wurden zu zusätzlich Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich oder Placebo randomisiert. Der kombinierte primäre Endpunkt für Wirksamkeit war Tod aus allen Gründen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Der zentrale Sicherheitsendpunkt war die Kombination aus tödlicher Blutung oder Blutungen in einen kritischen Organbereich, die eine permanente Behinderung zur Folge haben. Nach einer medianen Nachverfolgungszeit von über 20 Monaten trat der primäre Endpunkt bei 25,0 % der Patienten unter Rivaroxaban und in 26,2 % der Patienten unter Placebo auf (HR 0,94; 95%-CI: 0,84–1,05; $p = 0,27$). Es fand sich weiters kein signifikanter Unterschied in der Mortalität aus allen Gründen (HR 0,98; 95%-CI: 0,87–1,10). Der zentrale Blutungs-Sicherheitsendpunkt zeigte keinen signifikanten Unterschied (HR 0,80; 95%-CI: 0,43–1,49; $p = 0,48$). Die Definition der Blutung macht häufig einen bedeutsamen Unterschied. So wurden schwerwiegende Blutungen nach der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH-) Definition häufiger in der Rivaroxaban-Gruppe beobachtet.

Aktuelle Real-world-Daten vom US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) hatten zuletzt, bei aller Einschränkung durch den rein observierenden Charakter, eine höhere Gesamtmortalität, Myokardinfarktrate

und Schlaganfallrate bei Herzinsuffizienzpatienten mit Vitamin-K-Antagonisten im Vergleich zu mit NOAKs behandelten Patienten gezeigt [13]. Nach der erfolgten Publikation der ENTRUST-AF-PCI-Studie [14] ist nun die klinische Prüfung von Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban bei Patienten nach Myokardinfarkt abgeschlossen. Von dem nun verfügbaren Datensatz werden im Sinne einer Meta-Analyse spannende Ergebnisse zu erwarten sein. Eine dazu bereits erfolgte Publikation, die aber noch keine Daten von ENTRUST-AF-PCI beinhaltet, fokussierte allerdings nicht auf Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz [15].

Fazit

In der untersuchten Hochrisikopopulation von Patienten mit chronischer HI und hohen Nt-proBNP-Werten (um die 3000 pg/mL) ohne Vorhofflimmern war die Gabe von Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich nicht mit einer Reduktion des kombinierten klinischen Endpunktes assoziiert. Wahrscheinlich stehen Thrombin-medierte Ereignisse in dieser schwer herzinsuffizienten Population weniger im Vordergrund als der Tod durch Pumpversagen oder Arrhythmie.

Interessenkonflikt

Referentenhonorare der Firmen Bayer und Daiichi Sankyo. Kongressreisen von Daiichi Sankyo

Literatur:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
2. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1095–104.
3. Borissoff JI, Spronk HM, Heeneman S, ten Cate H. Is thrombin a key player in the „coagulation-atherogenesis“ maze? *Cardiovasc Res* 2009; 82: 392–403.
4. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, et al. Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation. *JAMA* 2015; 314: 1030–8.
5. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148: 157–64.
6. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, Toutouzas PK. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 428–32.
7. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation* 2009; 119: 1616–24.
8. Homma S, Thompson JL, Pulicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *New Engl J Med* 2012; 366: 1859–69.
9. Homma S, Thompson JL, Qian M, et al. Quality of anticoagulation control in preventing adverse events in patients with heart failure in sinus rhythm: Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction trial substudy. *Circulation Heart Fail* 2015; 8: 504–9.
10. Zannad F, Greenberg B, Cleland JG, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, event-driven, multicentre study comparing the efficacy and safety of oral rivaroxaban with placebo for reducing the risk of death, myocardial infarction or stroke in subjects with heart failure and significant coronary artery disease following an exacerbation of heart failure: the COMMANDER HF trial. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 735–42.
11. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *New Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2017; 377: 1319–30.
13. von Lueder TG, Atar D, Agewall S, et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin in patients with heart failure in the food and drug administration adverse event reporting system. *Am J Ther* 2019; 26: e671–e678.
14. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394: 1335–43.
15. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol* 2019 Jun 19. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1880. [E-pub ahead of print].

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)