



# Schlaganfallprävention: “Fire and forget” oder “treat to target”?

Matthias Endres

Berlin, 29.11.2014



CSB



# Interessenskonflikte

DFG, BMBF, VW-Stiftung, EU

Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Pfizer



# Sekundärprävention nach Schlaganfall/TIA

## Evidenzniveau A

5. Prophylaxe-Seminar des KNS  
© Matthias Endres
- Blutdrucksenkung
  - Cholesterinsenkung
  - Thrombozytenfunktionshemmung
  - Antikoagulation bei kardialer Embolie/VHF
  - TEA bei symptomatischer Carotisstenose



5. Should I start all my ischaemic stroke and TIA patients on a statin, an ACE inhibitor, a diuretic, and aspirin today?

P A G Sandercock

-Eprosartan, Perindopril/Indapamid

-Atorvastatin 80 mg

-Clopidogrel, ASS/Dipyridamol



# Schlaganfalldiagnostik und Schlaganfalltherapie: Was ist nötig und was ist zumutbar

**Jegliche Therapierichtlinien müssen sich am absoluten Risiko orientieren, relatives Risiko ist lediglich dem Forcher vorbehalten**



## Bewertung von Effektivität

5.

- Prophylaxe-Seminar des KNS  
© Matthias Endes
- Relative Risikoreduktion (RRR)
  - Absolute Risikoreduktion (ARR)
  - Number needed to treat (NNT)



## Nach welchen Kriterien fällen wir unsere Entscheidungen über präventive Therapien ?

- Laborwerte, Meßwerte
- individuelles Risikoprofil/score
- allgemeines Risiko, qualifizierendes Ereignis



## NCEP ATP III Zielwerte für Hypercholesterinämie

„therapeutic option“			
ohne zusätzliche Risikofaktoren	mit Risikofaktoren (10-J. Risiko 10-20%)	Koronare Herzkrankheit oder Äquivalent	Hohes Risiko, z.B. Akutes Koronarsyndrom
LDL-Cholesterin	LDL-Cholesterin	LDL-Cholesterin	LDL-Cholesterin
< 160 mg/dl	< 130 mg/dl	< 100 mg/dl	< 70 mg/dl

HDL > 35 mg/dl; TG < 200 mg/dl



## Diskussion in der Lipidtherapie

5. Prophylaxe-Seminar des KNS  
„treat to target“  
Titrierung der Lipidtherapie auf Zielwerte, Statin als Medikament der ersten Wahl  
→ Betonung der Lipidsenkung als Therapieprinzip

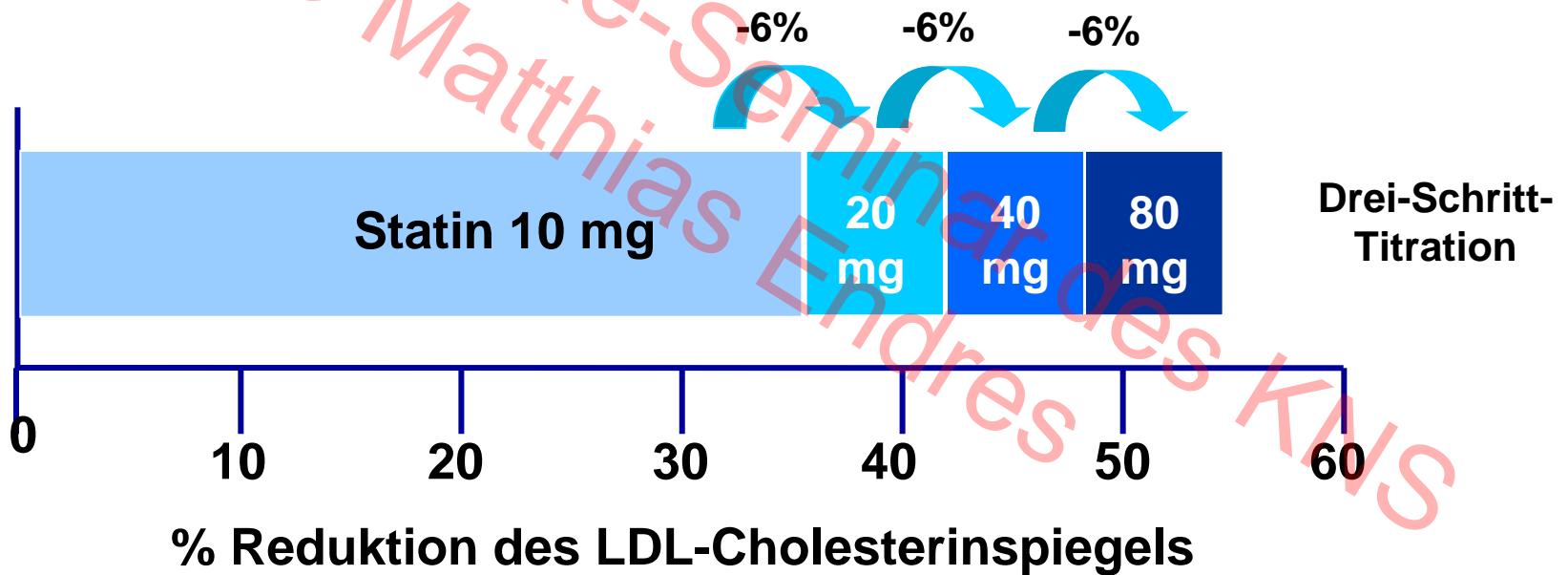
„fire and forget“  
feste Statin-Dosierung für alle Pat. mit KHK  
keine Dosistitration, keine Lipidbestimmung  
→ globales Risiko senken, Prozess-Optimierung



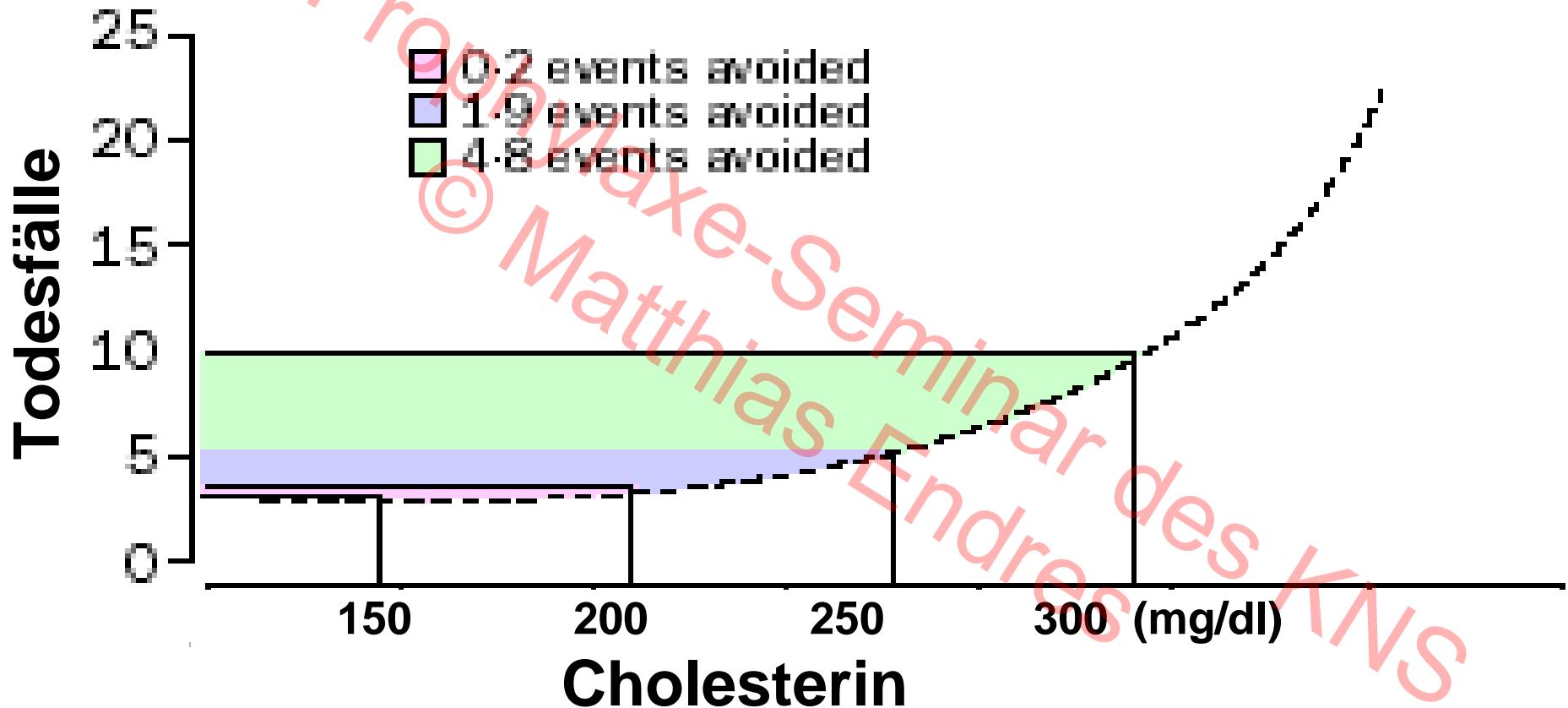
## Effekte von Statinen auf den LDL-Wert

5.

Prophylaxe-Seminar  
© Matthias Endres des KIIS



# Resource management in prevention of coronary heart disease: optimising prescription of lipid-lowering drugs



Verhinderte Todesfälle bei 1000 Patienten (WOSCOP)  
pro Senkung des Cholesterins um 50 mg/dl [1,29 mmol/l] in 6 Jahren



## Rechenbeispiel „treat to target“

1000 WOSCOP-Männer

Titration auf LDL-Ziel 115 mg/dl

Nötig wäre pro Tag:

20% Atorvastatin 10 mg (= 2 g)

20% Atorvastatin 20 mg (= 4 g)

60% Atorvastatin 40 mg (= 24 g) >> ges. 30 g / Tag

Annahme eines absoluten koronaren Risikos von 3% pro Jahr  
**>> 50 verhinderte Ereignisse in 5 Jahren**



## Rechenbeispiel „fire and forget“

5.

30 g Atorvastatin / Tag

Bei einer festen Dosierung von 10 mg / Tag

könnten 3000 behandelt werden

davon würden 600 LDL-Ziel von 115 mg/dl erreichen

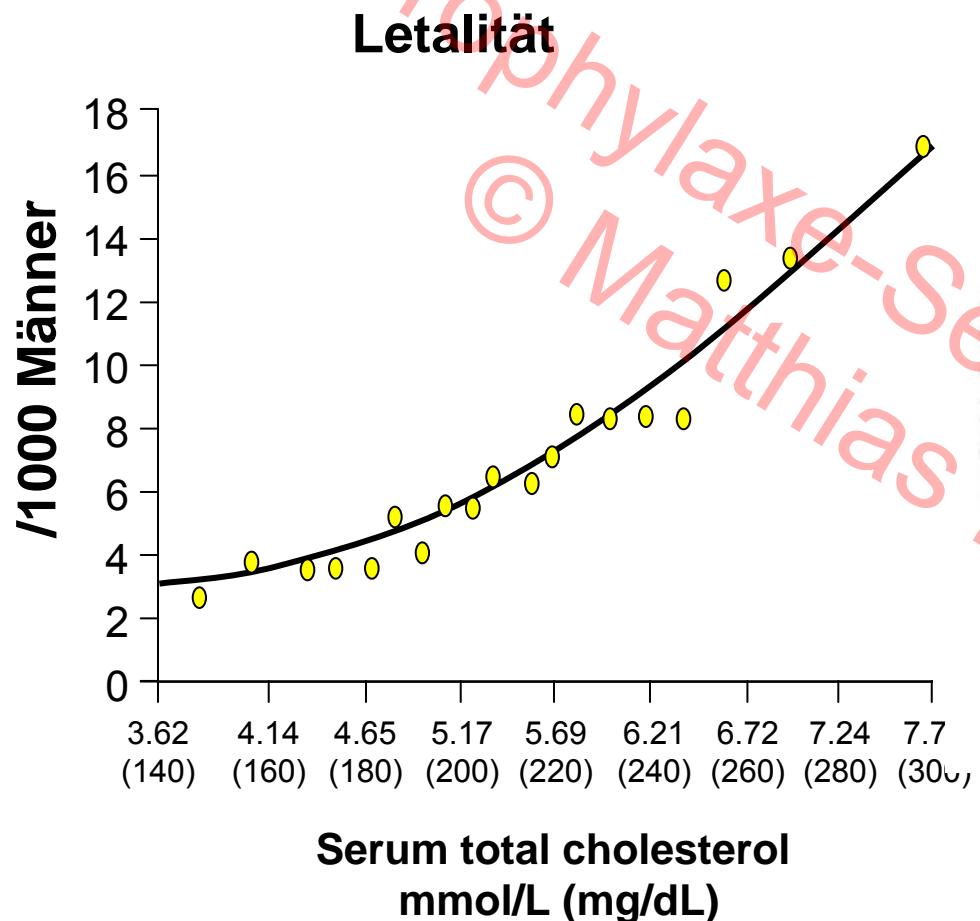
Annahme eines absoluten koronaren Risikos von 3% pro Jahr

>> 105 verhinderte Ereignisse in 5 Jahren

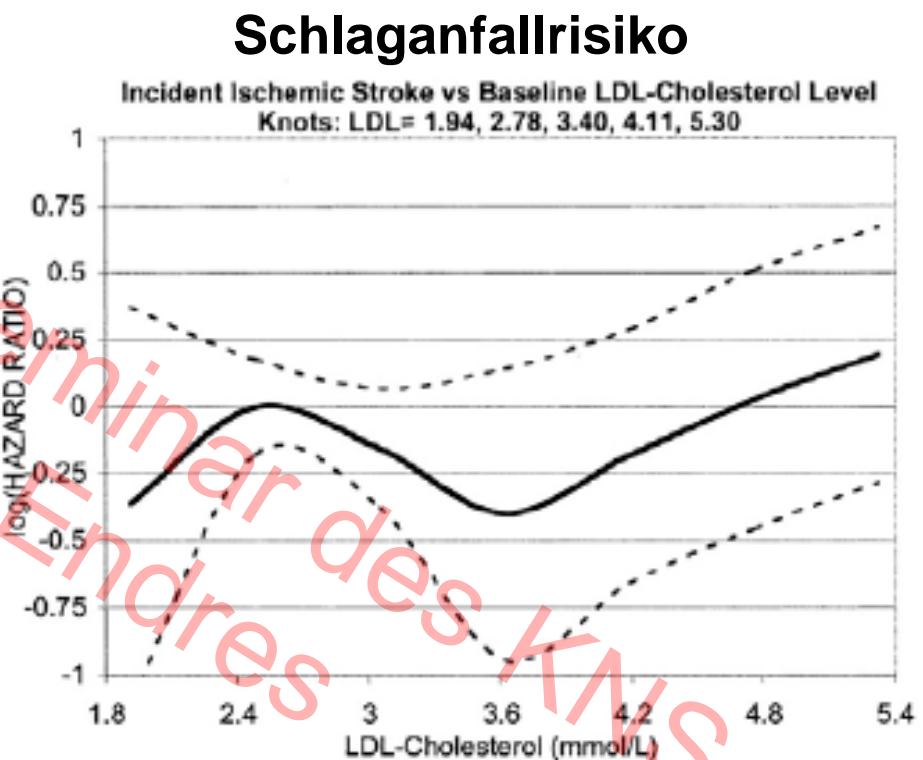
unter diesen Annahmen besserer Einsatz der Ressourcen



# Cholesterinspiegel und Risiko



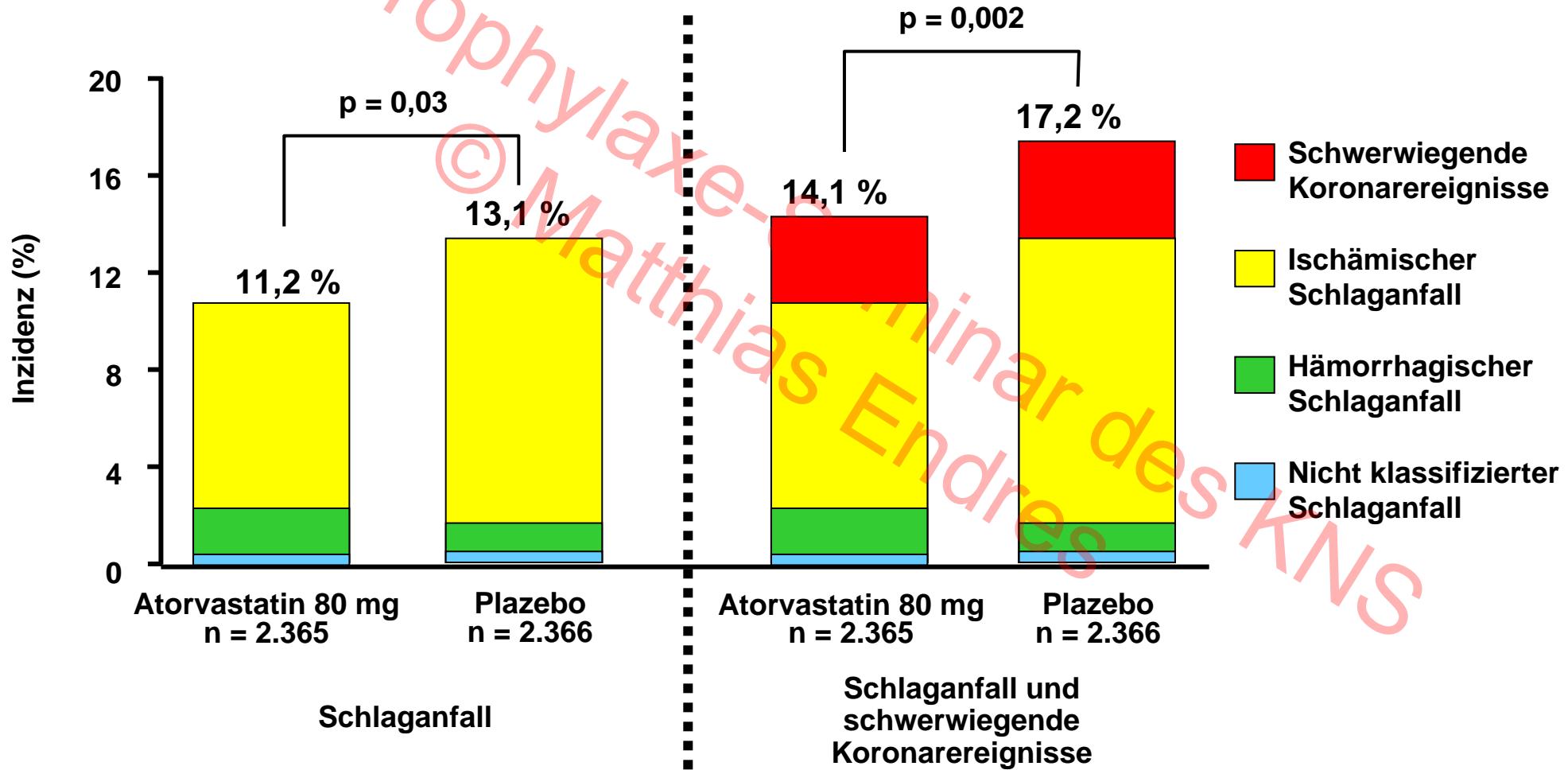
MRFIT study. Martin et al. *Lancet* 1986; 933–6



American Heart Association; Tirschwell DL; *Neurology*; 63:1868-1875; Vauthay C; *Neurology*; 54:1944–9; MRFIT; *N Engl J Med*; 320: 904–910;



## SPARCL





## Vergleich SPARCL vs HPS

### SPARCL

4731 Schlaganfallpatienten ohne KHK

Absolutes Risiko (Placebo) **17,2 % / 5 Jahre**

ARR durch 80 mg Atorvastatin: **3,5% / 5 Jahre ; NNT = 29**

### HPS (gesamt 20,536 Hochrisikopatienten)

3280 Schlaganfallpatienten, davon 1820 ohne KHK

Absolutes Risiko (Placebo) **29,8% / 5 Jahre**

ARR durch 40 mg Simvastatin **5,1% / 5 Jahre, NNT = 20**

## 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

Neil J. Stone, Jennifer Robinson, Alice H. Lichtenstein, C. Noel Bairey Merz, Conrad B. Blum, Robert H. Eckel, Anne C. Goldberg, David Gordon, Daniel Levy, Donald M. Lloyd-Jones, Patrick McBride, J. Sanford Schwartz, Susan T. Shero, Sidney C. Smith, Jr, Karol Watson and Peter W.F. Wilson

*Circulation.* published online November 12, 2013;  
*Circulation* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231  
Copyright © 2013 American Heart Association, Inc. All rights reserved.  
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

-Absolutes Risiko für Herzinfarkt/Schlaganfall  
(Sekundärprävention oder LDL-C >190 mg/dl)

-Statine >> andere Therapien

-Bei klarer Indikation Nutzen >> Schaden (Diabetes, Myopathie)

-Vereinfachung („fire and forget“) – weniger Zielwerte und Kontrollen

Circulation 2013

# A strategy<sup>6</sup> to reduce cardiovascular disease by more than 80%

N J Wald, M R Law



© Prophylaxe-Seminar des KNS  
© Matthias Endres



# Polypill

Risikofaktor	Mittel	KHK	Stroke
LDL-C	Statin	- 61%	- 17%
Blutdruck	3 X Anti-Hypertensivum	- 46%	- 63%
Homocystein	Folsäure (0.8mg)	- 16%	- 24%
Plättchen	Aspirin (75 mg)	- 32%	- 16 %
<b>Total</b>	<b>Alle zusammen</b>	<b>- 88%</b>	<b>-80 %</b>
<b>Wer ?</b>	<b>Jeder über 55</b>		
<b>NW</b>	<b>ca. 8- 15%</b>		



# Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study<sup>†</sup>

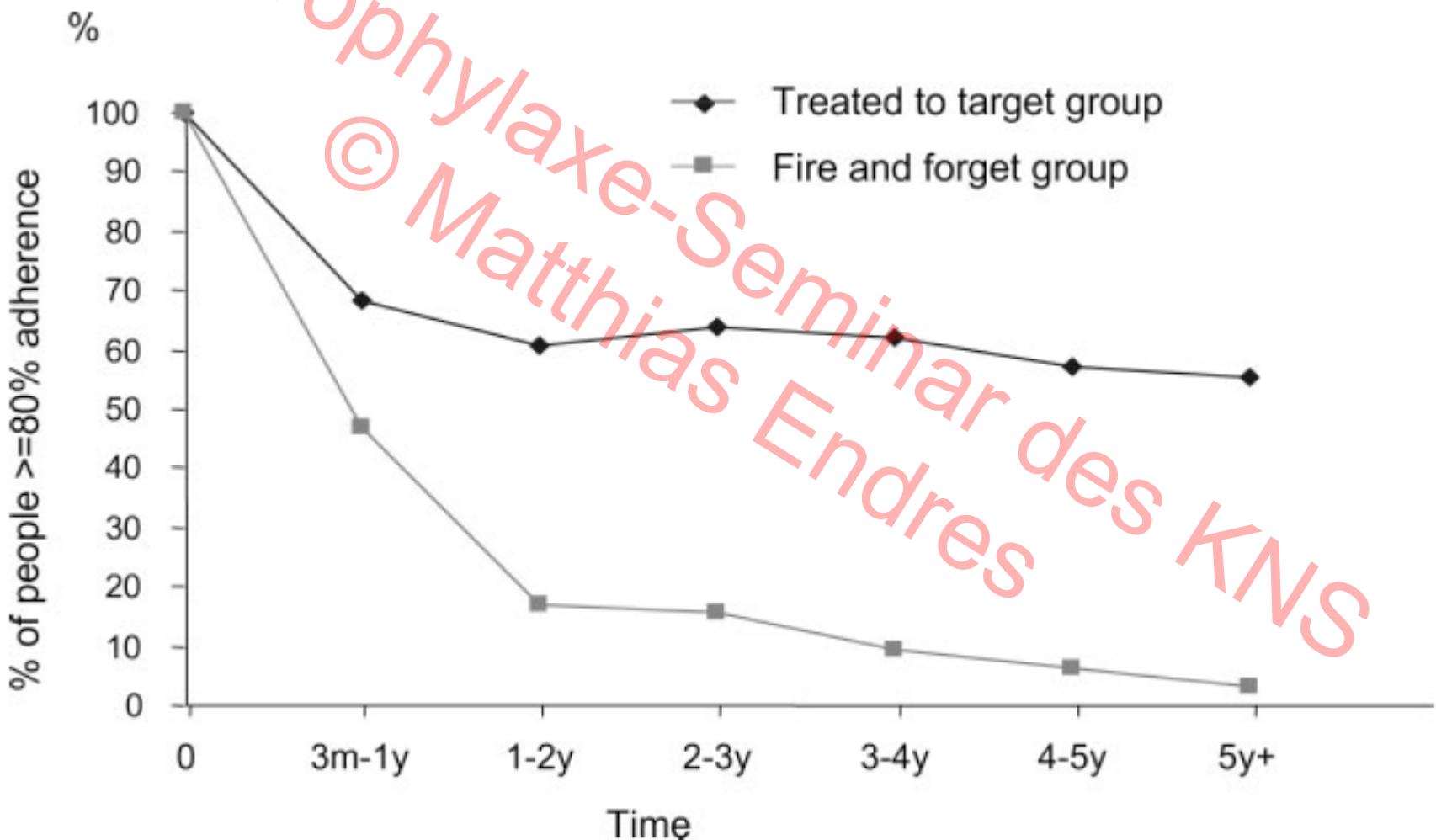


Figure 1. Statin adherence by time



## Risikofaktor vs. Risikomarker

**Cholesterin**

**Homocystein**

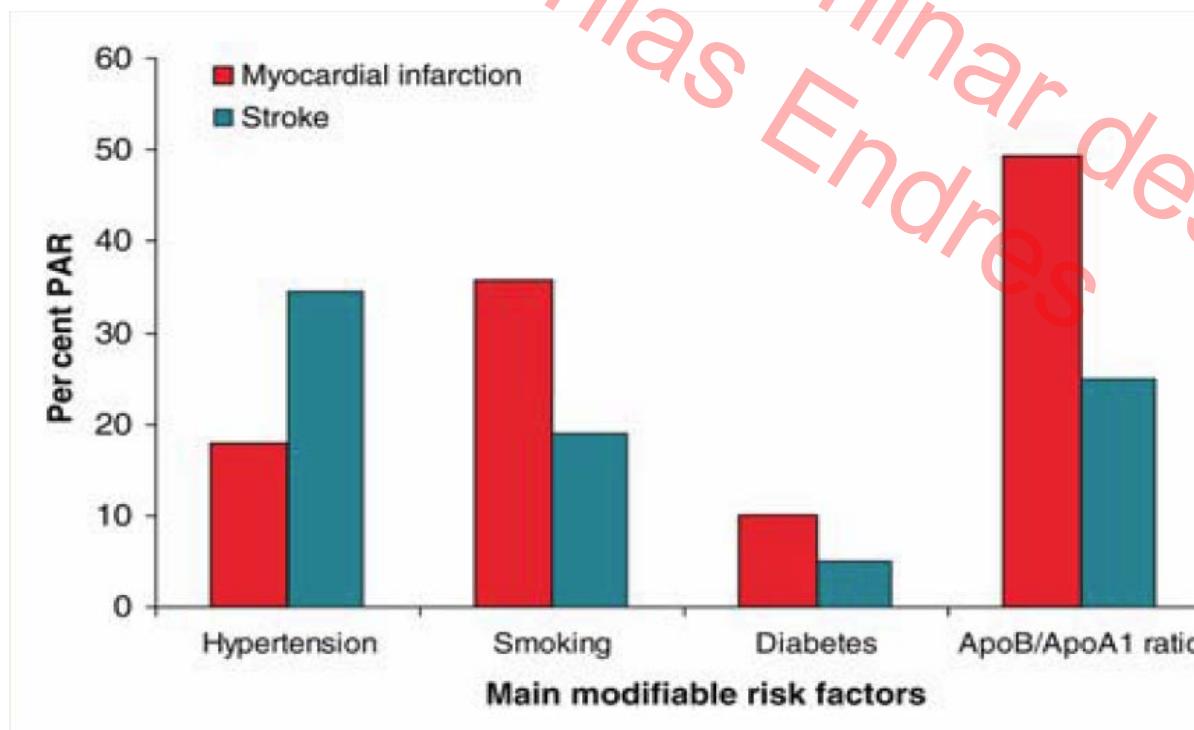
**Blutdruck**

5. Prophylaxe-Seminar des KNS  
© Matthias Endres

# Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure

Matthias Endres<sup>1,2\*</sup>, Peter U. Heuschmann<sup>2</sup>, Ulrich Laufs<sup>3</sup>, and Antoine M. Hakim<sup>4</sup>

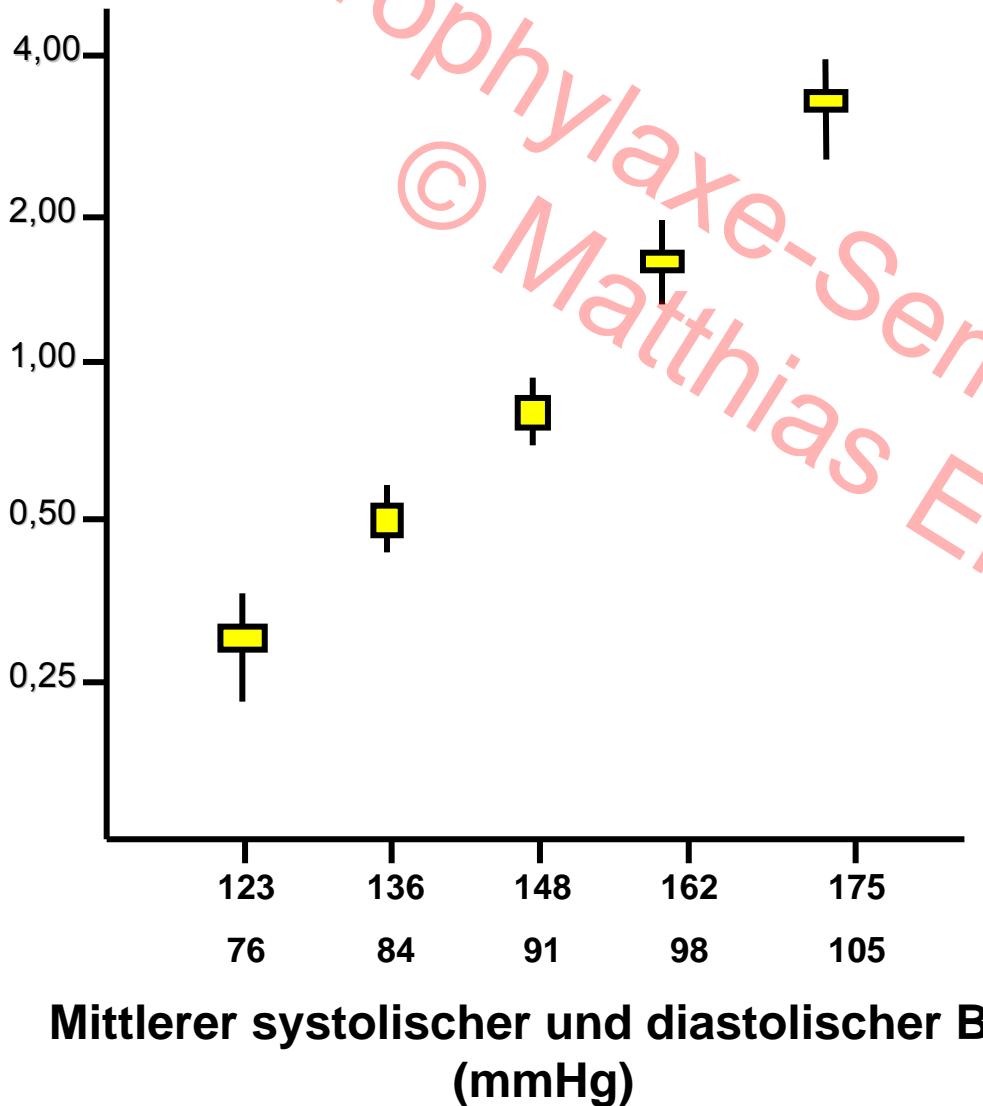
Attributables Risiko der wichtigsten Risikofaktoren  
für Schlaganfall und Herzinfarkt





## Schlaganfall und Hypertonus

© Matthias Endres

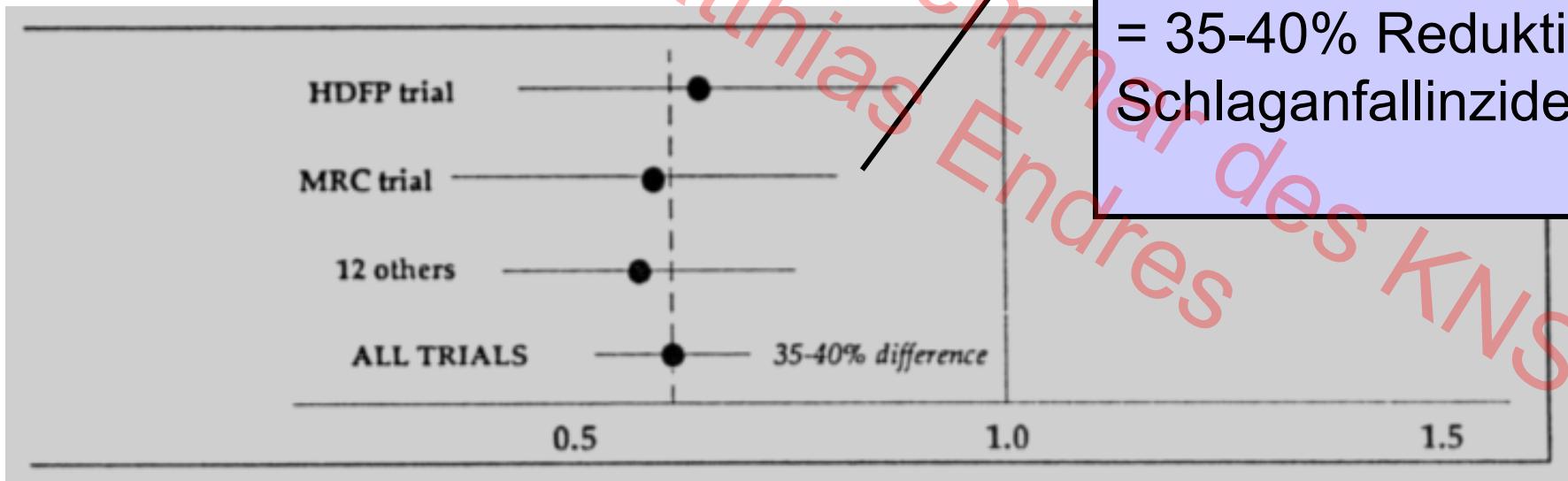


- 7 prospektive Beobachtungsstudien
- Zeitraum 10 Jahre
- 418.343 Individuen
- Alter 25-70 Jahre
- 843 Ereignisse

MacMahon et al., *Blood pressure, Stroke and coronary heart disease, Part 1, Lancet 1990*

# Hypertonie - Interventionsstudien

- 14 prospektive Behandlungsstudien
- Zeitraum 5 Jahre
- 37.000 Patienten



(Collins et al., *Blood pressure, Stroke and coronary heart disease, Part 2, Lancet 1990*)



## Prävention: Individuum oder Population

5. Prophylaxe-Seminar des KNS @ Matthias Endres
- relatives Risiko für den Patienten
  - Prävalenz in der Bevölkerung
  - populationsbezogenes Risiko



## Epidemiologische Begriffe

- Relatives Risiko (RR)
- Odds ratio (OR)
- Attributables Risiko (AR)



# Prävention: Individuum oder Population

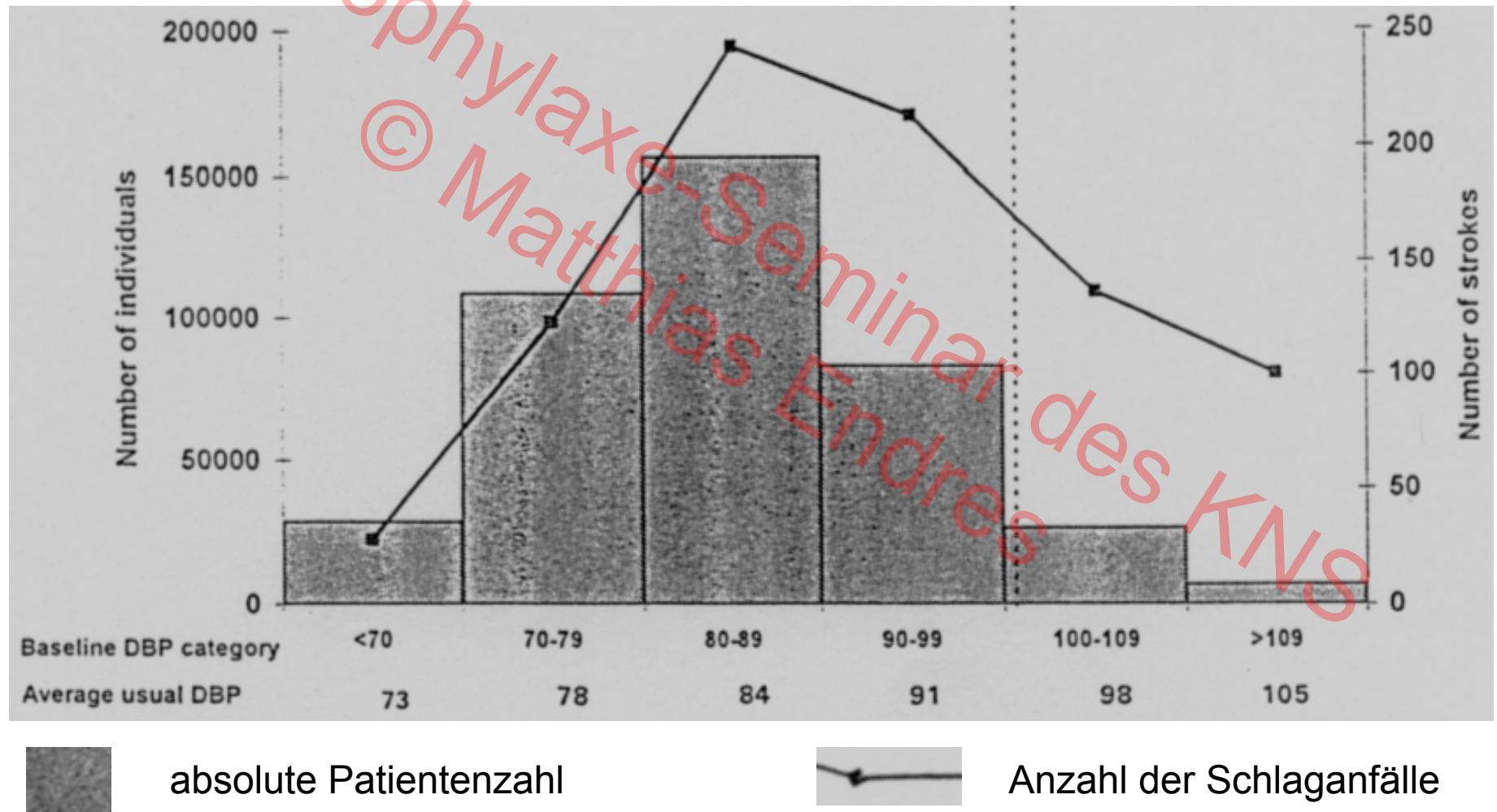
**Attributables Risiko = 0.5**

**Wenn alle Bluthochdruckpatienten in Deutschland behandelt wären, gäbe es nur noch halb so viele Schlaganfälle !**



# Effektivität der Behandlung von Hochdruckpatienten

7 Studien, 405000 Individuen, 843 Schlaganfälle insgesamt

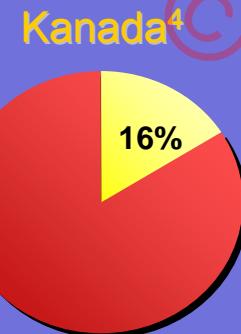
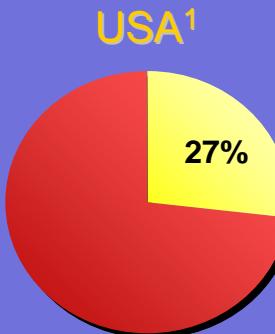




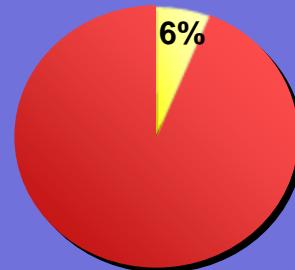
# Blutdruckkontrolle

## Patienten mit erreichtem Zielblutdruck

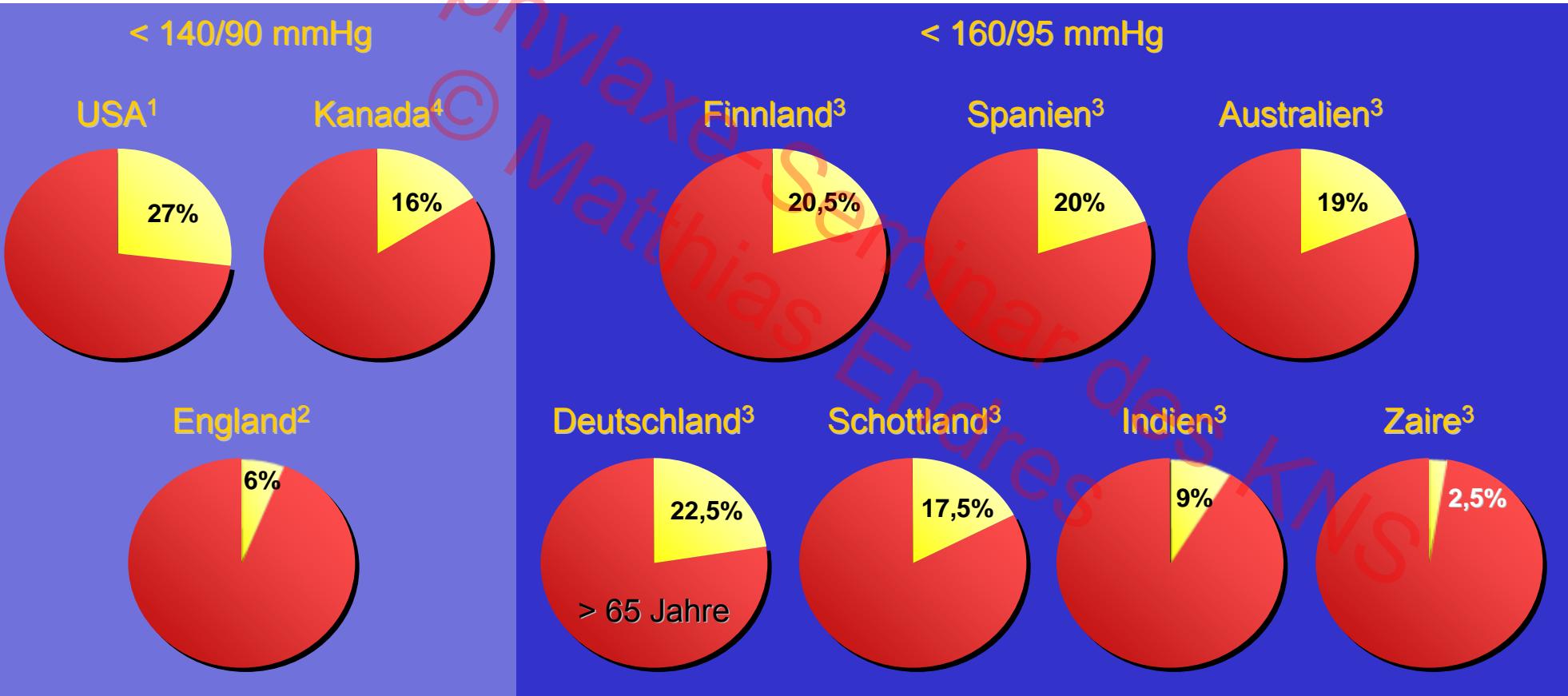
< 140/90 mmHg



England<sup>2</sup>

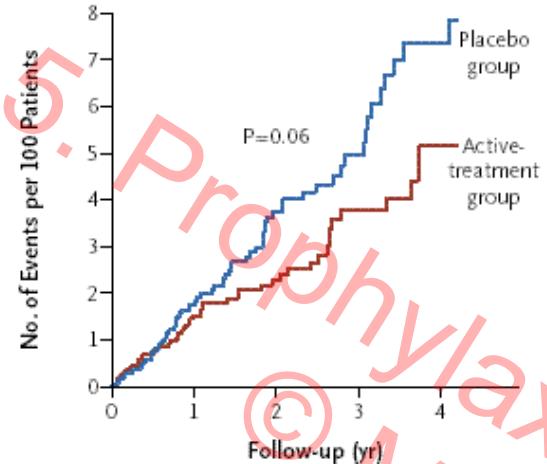
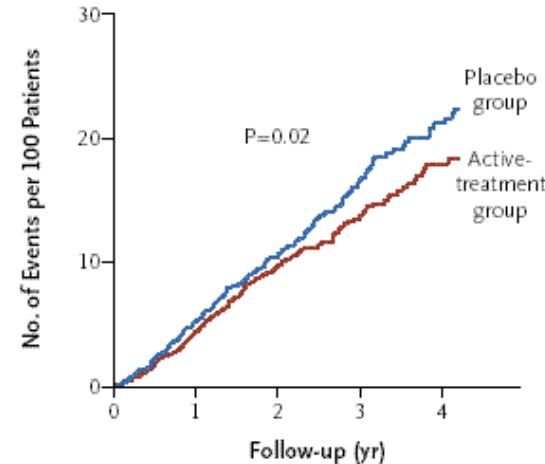
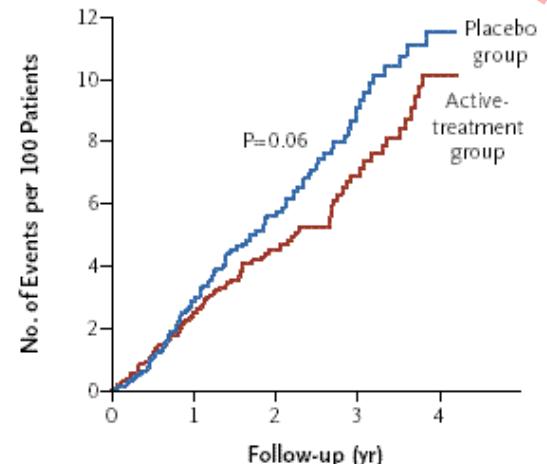


< 160/95 mmHg

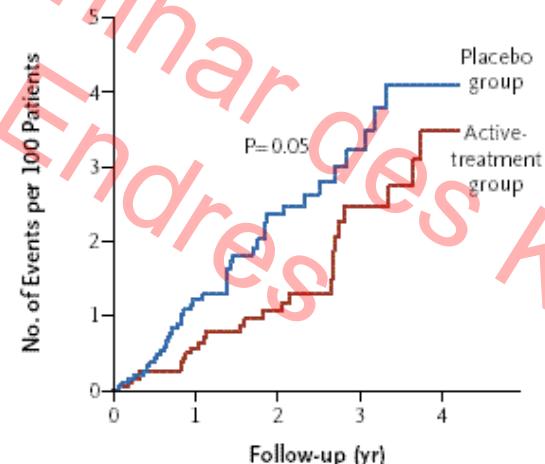


<sup>1</sup>JNC VI, Arch Intern Med 1997;157:2413; <sup>2</sup>Colhoun et al., J Hypertens 1998;16:747; <sup>3</sup>Marques-Vidal et al., J Hum Hypertens 1997;11:213;

<sup>4</sup>Joffres et al., Am J Hypertension 1997;10:1097.

**A Fatal or Nonfatal Stroke****B Death from Any Cause****C Death from Cardiovascular Causes****No. at Risk**

Placebo group	1912	1484	807	374	194
Active-treatment group	1933	1557	873	417	229

**D Death from Stroke****No. at Risk**

Placebo group	1912	1492	814	379	202
Active-treatment group	1933	1565	877	420	231

RR-Unterschied Verum/Placebo 15/6,1 mmHG

NEJM 2008;358:1-12

- Antihypertensiva – welches Medikament ?

- Blutdruckunabhängige Effekte ? (Life, Hope, Moses)

- Behandlung von Patienten mit normalen Blutdruckwerten? (Progress)

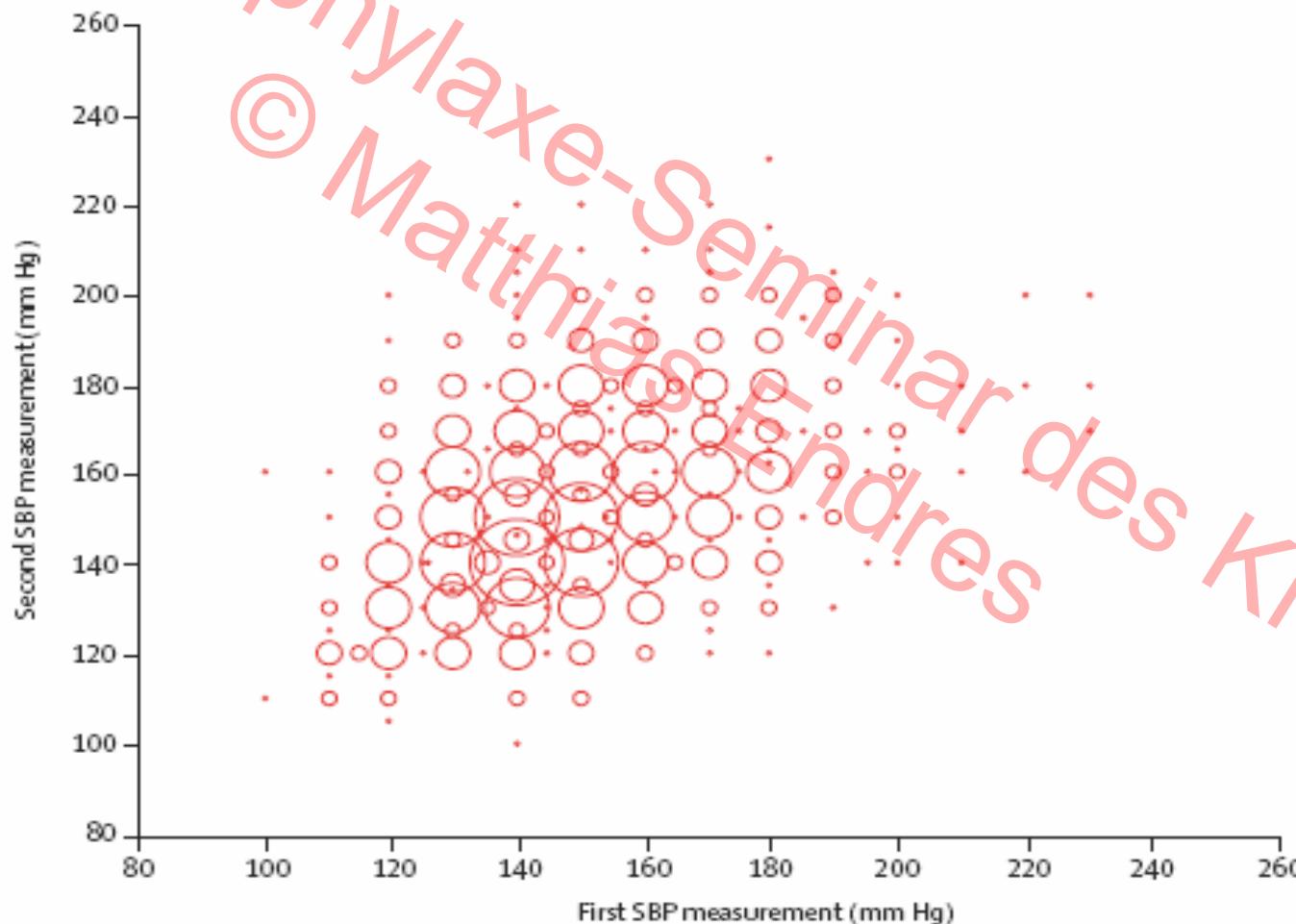
- Variabilität und Instabilität (Rothwell Lancet)

- Behandlung bei hochgradigen Stenosen?

- Behandlung in der Akutphase ? (COSSACS, CHIPS, Access)

# Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension

Peter M Rothwell



**Soll ich bei Stenosen der hirnversorgenden  
Gefäße den Blutdruck senken oder eher  
hypertensive Werte tolerieren ?**

5. Prophylaxe-Seminar des KNS  
© Matthias Endres

# Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



*Learn and Live*<sup>SM</sup>

## Relationship Between Blood Pressure and Stroke Recurrence in Patients With Intracranial Arterial Stenosis

Tanya N. Turan, George Cotsonis, Michael J. Lynn, Seemant Chaturvedi, Marc Chimowitz and for the Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators

*Circulation* 2007;115;2969-2975; originally published online May 21, 2007;  
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.622464



“Treat to target” oder “Fire and forget” ?

**Vorhofflimmern:**

Bessere Detektion oder alle kryptogenen  
Schlaganfälle antikoagulieren?

5. Prophylaxe-Seminar des KNS  
© Matthias Endres

# CRYSTAL AF Studie

## EKG-Diagnostik nach Schlaganfall Langzeitableitung mit implantiertem Device

- Population: >400 Pat. nach kryptogenem Schlaganfall/TIA <60d
- Randomisierung: Event-Rekorder vs. Standard Follow-up
- Follow-up: mindestens 12 Monate
- Prim. Endpunkt: Zeit bis zur erstmaligen Detektion von VF <6 Monate



Am Heart J 2010;160:36

# CRYSTAL AF Studie

Primärer Endpunkt: Detektion von Vorhofflimmern nach  
6 Monaten

ICM Gruppe: 8.9 % (19 Patienten)

Kontrolle: 1.4 % (3 Patienten)

Bernstein et al. ISC 2014

# Kryptogener Schlaganfall

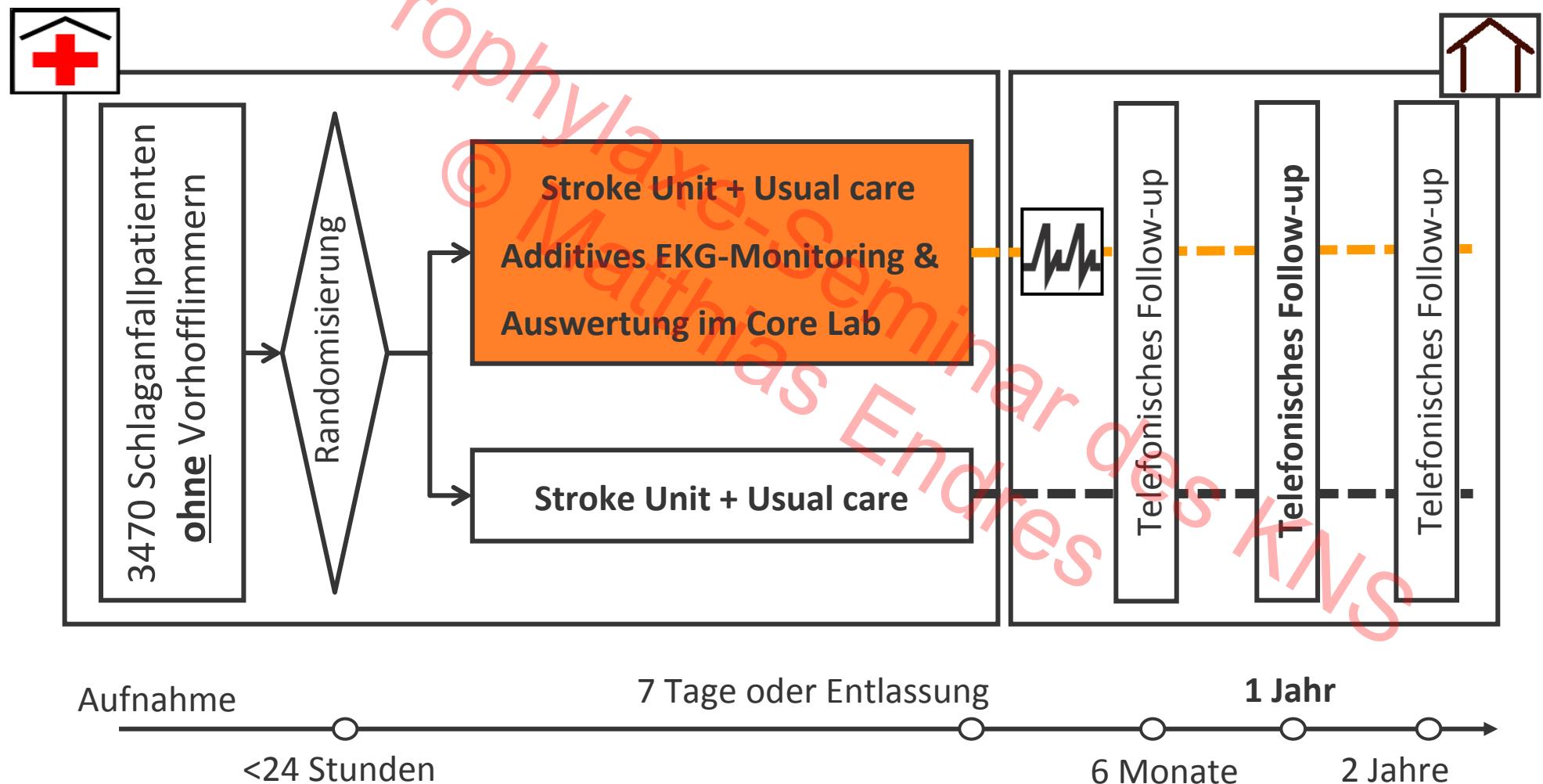
- Neue Definition:

„Emolic Stroke of Undertermined Source“ (ESUS)

- DOAC vs. ASS ?
- Studien: RESPECT-ESUS; Navigates ESUS

Hart, Diener et al., Lancet Neurology, 2014

# Studiendesign





# 5. Prophylaxe-Seminar des KNS

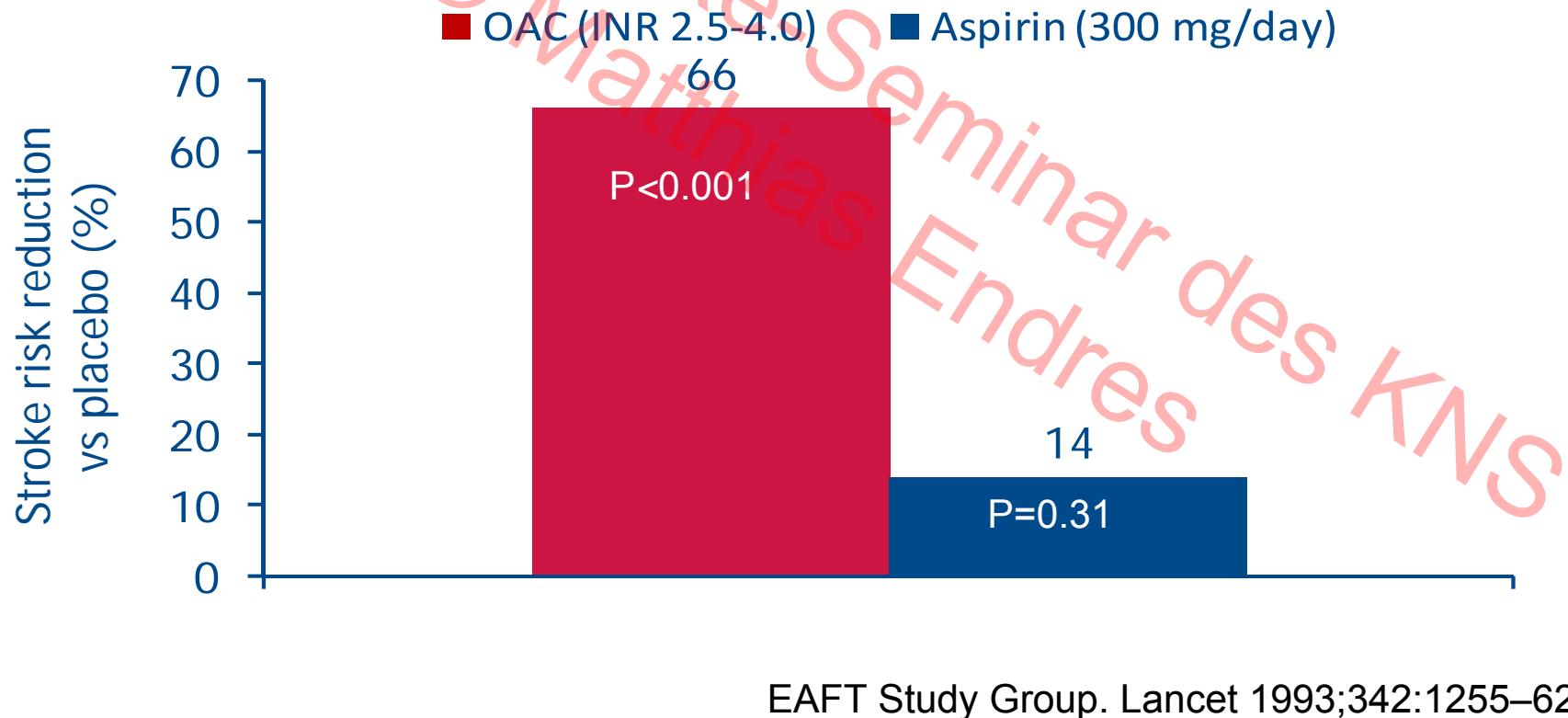
## © Matthias Endres

### Antikoagulation bei VHF: Monitoring – Ja oder Nein?

# OAC is more effective than Aspirin for secondary stroke prevention in AF

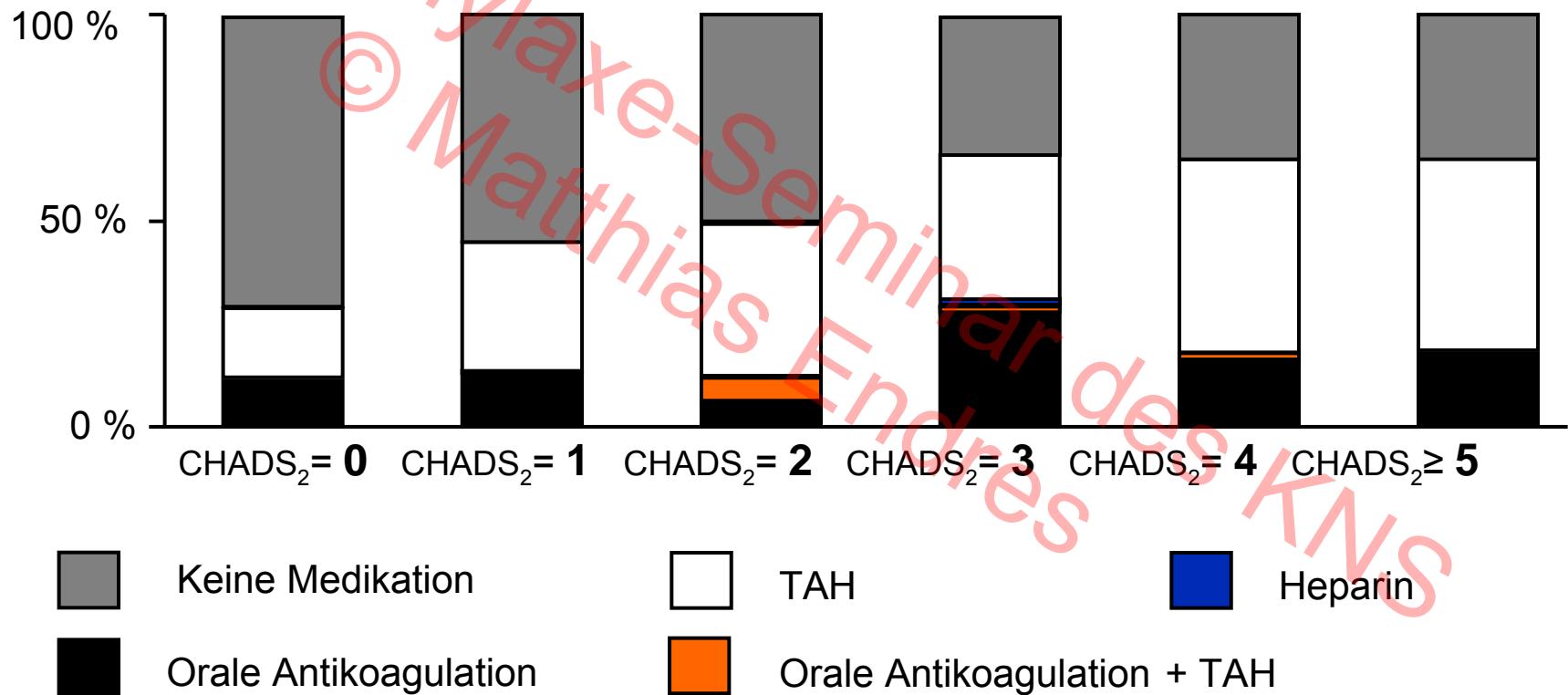
EAFT: European, multicentre RCT

1007 patients with non-rheumatic AF and recent TIA or minor ischaemic stroke (mean follow-up 2.3 years)



EAFT Study Group. Lancet 1993;342:1255–62

# Vorhofflimmern – Die Berliner Realität



Häusler et al., 2011

# Clinical pharmacology of various novel oral anticoagulants

5.

	Apixaban <sup>1,2</sup>	Rivaroxaban <sup>1,3</sup>	Dabigatran <sup>1,4</sup>	Edoxaban <sup>5-8</sup>
<b>Mechanism of action</b>	Direct factor Xa inhibitor	Direct factor Xa inhibitor	Direct thrombin inhibitor	Direct factor Xa inhibitor
<b>Dose</b>	5 mg BD 2.5 mg BD	20 mg OD 15 OD	150 mg BD 110 mg BD	30 mg OD 60 mg OD
<b>Mean half-life (<math>t_{1/2}</math>)</b>	~12 h	5-13 h	12-14 h (patients) <sup>†</sup>	9-11 h
<b>T<sub>max</sub></b>	3-4 h	2-4 h	0.5-2 h	1-4 h
<b>Renal clearance</b>	~27%	~33%*	85%	Predominantly

\*Direct renal excretion as unchanged active substance; †prolonged in patients with impaired renal function;  
 BD, twice daily; OD, once daily; Tmax, time to maximum plasma concentration

1. Ansell J. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010:221-8. 2. Apixaban SmPC 2012; 3. Rivaroxaban SmPC 2012. 4. Dabigatran SmPC 2012. 5. Mendell J, et al. J Clin Pharmacol. 2011;51:687-94.; 6. Sobieraj-Teague M, et al. Semin Thromb Hemost. 2009;35:515-24;7. Eriksson5. Mendell J, et al. J Clin Pharmacol. 2011;51:687-94; 8. Masotti and Campanini. Italian Journal of Medicine 2013;7:1–7



# Nonvitamin-K-Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack

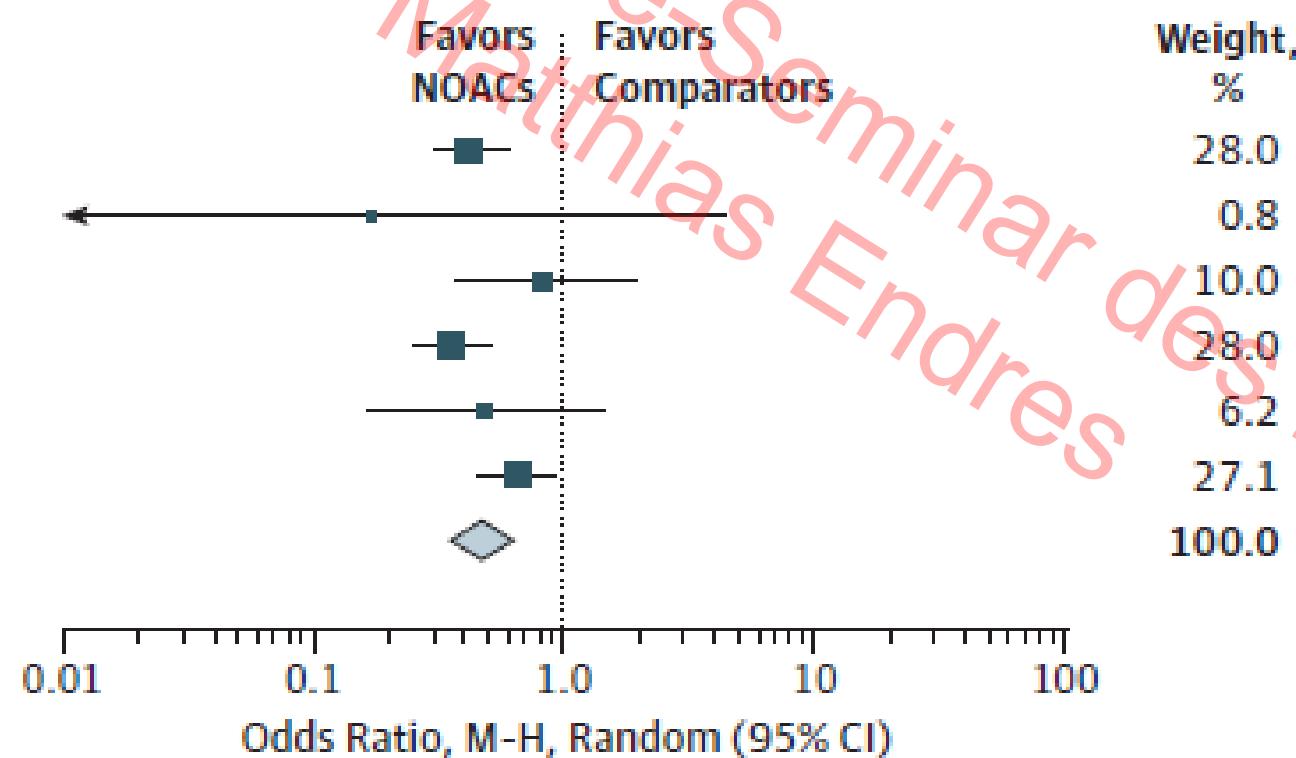
## A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

George Ntaios, MD; Vasileios Papavasileiou, MD; Hans-Christoph Diener, MD;  
Konstantinos Makaritsis, MD; Patrik Michel, MD

Stroke 2012; 43:3298-3304, published online Nov 13, 2012

# New Oral Anticoagulants and the Risk of Intracranial Hemorrhage

Traditional and Bayesian Meta-analysis and Mixed Treatment Comparison of Randomized Trials of New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation



# The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients

The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)

Reilly et al., J Am Coll Cardiol 2014; 63:321-8

## Dabigatran, bleeding, and the regulators

Thomas J Moore and colleagues highlight the differences in how US and European regulators managed the safety problems of the new anticoagulant dabigatran and ask both to think again and mandate plasma monitoring of dabigatran

---

### ANTICOAGULANTS

#### Concerns over data in key dabigatran trial

Deborah Cohen considers the evidence that there may be a higher risk of bleeding with dabigatran than has previously been reported

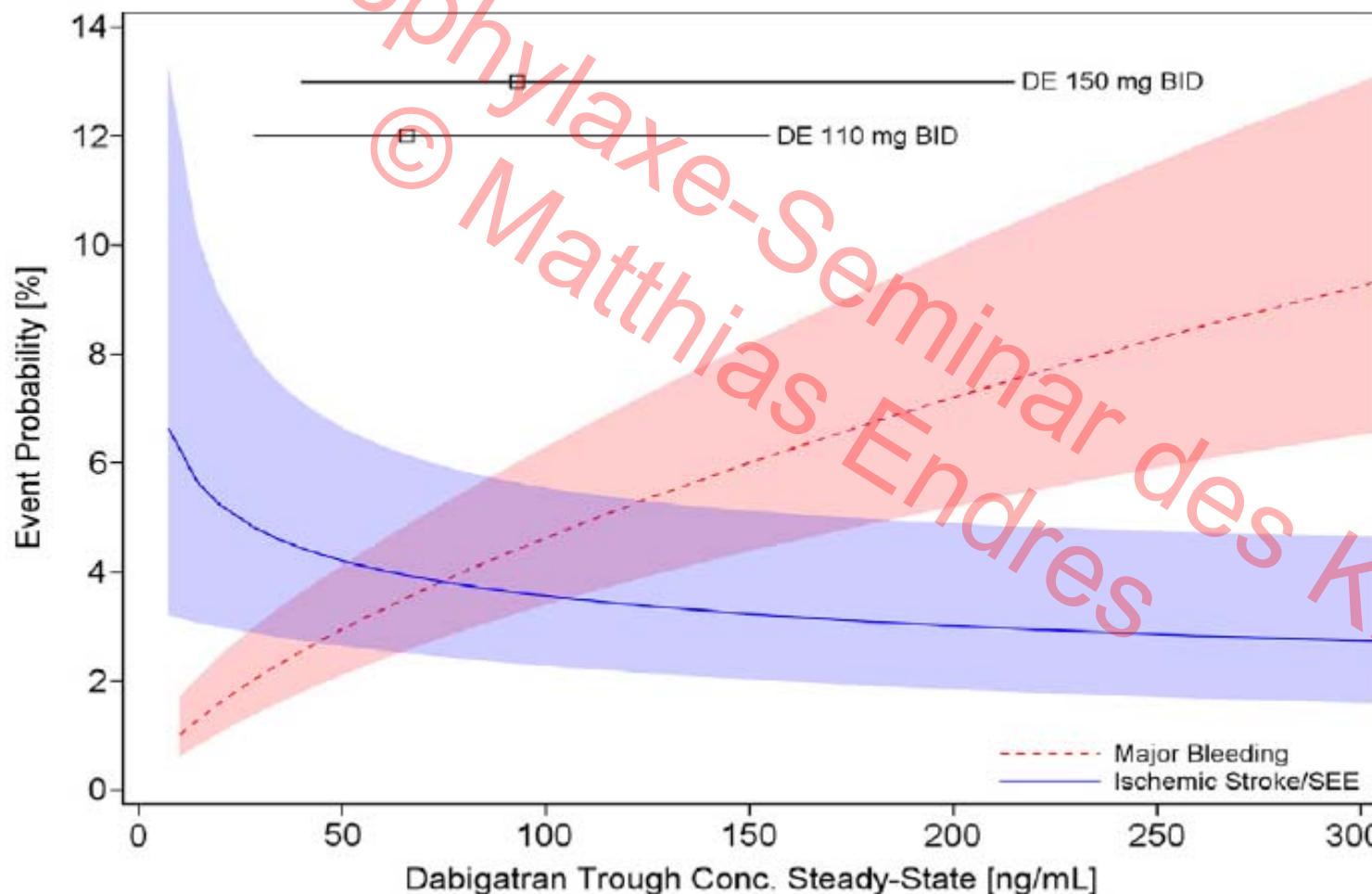
---

### ANTICOAGULANTS

#### Dabigatran: how the drug company withheld important analyses

In an investigation by *The BMJ* Deborah Cohen finds that recommendations for use of new generation oral anticoagulants may be flawed because regulators did not see evidence showing that monitoring drug plasma levels could improve safety

# Probability of Major Bleeding Event and Ischemic Stroke/SEE Versus Trough Plasma Concentration of Dabigatran



# The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients

The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)

Reilly et al., J Am Coll Cardiol  
2014; 63:321-8

->5-fache Variation der Plasmaspiegel

- Nierenfunktion entscheidend
- Sicherheit und Wirksamkeit korrelieren mit Wirkspiegeln
- Eine Untergruppe von Patienten würde von Plasmaspiegelmessungen und Dosisanpassung profitieren
- Aber: kein einheitlicher Range von Plasmaspiegeln
- keine Empfehlungen möglich (Interaktion mit Alter etc)

# Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding

Mary Ross Southworth, Pharm.D., Marsha E. Reichman, Ph.D., and Ellis F. Unger, M.D.

**Intracranial and Gastrointestinal Bleeding Events in New Users of Dabigatran and Warfarin from the Mini-Sentinel Distributed Database, October 2010 through December 2011.\***

Analysis	Dabigatran			Warfarin		
	No. of Patients	No. of Events	Incidence (no. of events/ 100,000 days at risk)	No. of Patients	No. of Events	Incidence (no. of events/ 100,000 days at risk)
<b>Gastrointestinal hemorrhage</b>						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,599	16	1.6	43,541	160	3.5
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,195	19	1.6	119,940	338	3.1
<b>Intracranial hemorrhage</b>						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,587	8	0.8	43,594	109	2.4
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,182	10	0.9	120,020	204	1.9



„Fire and forget“ vs „treat to target“ ?

5. Prophylaxe-Seminar des KNS  
© Matthias Endres

**Schlaganfall vs. KHK**

**Risikofaktor vs. Risikomarker**

**Absolutes vs. relatives Risiko**

**Individuum vs. Bevölkerung**



# Sekundärprävention nach Schlaganfall/TIA

## Evidenzniveau A

5. Prophylaxe-Seminar des KNS  
© Matthias Endres
- Blutdrucksenkung
  - Cholesterinsenkung
  - Thrombozytenfunktionshemmung
  - Antikoagulation bei kardialer Embolie/VHF
  - TEA bei symptomatischer Carotisstenose