Praktischer Alltag mit NOAK`s

Update Antikoagulation 2019

Thromboembolie arteriell und venös

Dr. Jakob Popp
Privatpraxis Viechtach

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Die COMPASS Studie

Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease

John W. Eikelboom, M.B., B.S., Stuart J. Connolly, M.D., Jackie Bosch, Ph.D., Gilles R. Dagenais, M.D., Robert G. Hart, M.D., Olga Shestakovska, M.Sc., Rafael Diaz, M.D., Marco Alings, Ph.D., Eva M. Lonn, M.D., Sonia S. Anand, M.D., Petr Widimsky, M.D., Masatsugu Hori, M.D., Alvaro Avezum, Ph.D., Leopoldo S. Piegas, M.D., Kelley R.H. Branch, M.D., Jeffrey Probstfield, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., Jun Zhu, M.D., Yan Liang, M.D., Aldo P. Maggioni, M.D., Patricio Lopez-Jaramillo, Ph.D., Martin O'Donnell, Ph.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Alexander N. Parkhomenko, Ph.D., Georg Ertl, M.D., Stefan Störk, M.D., Matyas Keltai, M.D., Lars Ryden, M.D., Nana Pogosova, Ph.D., Antonio L. Dans, M.D., Fernando Lanas, Ph.D., Patrick J. Commerford, M.B., Ch.B., Christian Torp-Pedersen, M.D., Tomek J. Guzik, Ph.D., Peter B. Verhamme, M.D., Dragos Vinereanu, Ph.D., Jae-Hyung Kim, Ph.D., Andrew M. Tonkin, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Camilo Felix, M.D., Khalid Yusoff, M.B., B.S., P. Gabriel Steg, M.D., Kaj P. Metsarinne, Ph.D., Nancy Cook Bruns, M.D., Frank Misselwitz, M.D., Edmond Chen, M.D., Darryl Leong, M.B., B.S., Salim Yusuf, D.Phil., for the COMPASS Investigators

N Engl J Med
Volume 377(14):1319-1330
October 5, 2017

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Die Hokusai Studie

Original Article

Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

Gary E. Raskob, Ph.D., Nick van Es, M.D., Peter Verhamme, M.D., Marc Carrier, M.D., Marcello Di Nisio, M.D., David Garcia, M.D., Michael A. Grosso, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Michael J. Kovacs, M.D., Michele F. Mercuri, M.D., Guy Meyer, M.D., Annelise Segers, M.D., Minggao Shi, Ph.D., Tzu-Fei Wang, M.D., Erik Yeo, M.D., George Zhang, Ph.D., Jeffrey I. Zwicker, M.D., Jeffrey I. Weitz, M.D., Harry R. Büller, M.D., for the Hokusai VTE Cancer Investigators

N Engl J Med
Volume 378(7):615-624
February 15, 2018

Die Aristophanes- Studie

Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients: The ARISTOPHANES Study

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944
doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232.

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

NOAK – DOAK

NOAK/DOAK	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Wirkprinzip	Direkte Thrombinhemmung	Direkte FXa-Hemmung	Direkte FXa-Hemmung	Direkte FXa-Hemmung
Dosierungsintervall	2 x tgl	2 x tgl	1 x tgl	1 x tgl
Nicht renale vs renale Clearance	20% versus 80 %	73 % versus 27 %	50 % versus 50 %	65 % versus 35 %
Zulassung GFR	> 30 ml/min	> 15 ml/min	> 15 ml/min	> 15 ml/min
Einfluss Nahrung	Kein Einfluss	Kein Einfluss	Kein Einfluss	Erhöhte Bioverf. bei Einnahme mit Nahrung
Zeit bis max Plasma-konzentration	1,2 – 1,5 h	3 - 4 h	1 – 3,5 h	2 – 4 h
Med.-interaktionen	Rel. starke Hemmer oder Induktoren von P-GP	Rel. starke Hemmer o. Induktoren P-GP CYP3A4	Rel. starke Hemmer oder Induktoren von P-GP	Rel. starke Hemmer o. Induktoren P-GP CYP3A4

* 15–20 mg zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen # post-operativ
NOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzien, DTI: direkter Thrombininhibitor, KrCl: Kreatinin-Clearance

Wann setzen wir diese Substanzen bei Vorhofflimmern ein und mit welchen Risiken

Höheres Schlaganfallrisiko = höheres Blutungsrisiko (Überschneidung der Faktoren)

CHA_2DS_2-VASc-Kriterien[1]
Herzinsuffizienz (LV-Dysfunktion)
Hypertonie
Alter ≥ 75 Jahre
Diabetes mellitus
Schlaganfall/TIA/TE
Vaskuläre Erkrankung (früherer MI, PAVK oder Aortenplaque)
Alter 65–74 Jahre
Sex category (Geschlecht; weiblich)

HAS-BLED-Kriterien[2]
Hypertonie
Abnorme Nieren-/Leberfunktion
Schlaganfall
Blutungen
Labile Einstellung der INR-Werte
Alter > 65 Jahre
Drogen/Medikamente oder Alkohol

Der Zusammenhang zwischen Schlaganfallrisiko und Blutungsrisiko erschwert die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.

DOAK´s und Niereninsuffizienz (CKD,ESRD,Dialyse)

CKD **chronic** kidney desease

ESRD endstage renal desease

Indikation ?

VKA ?

DOAK`s ?

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

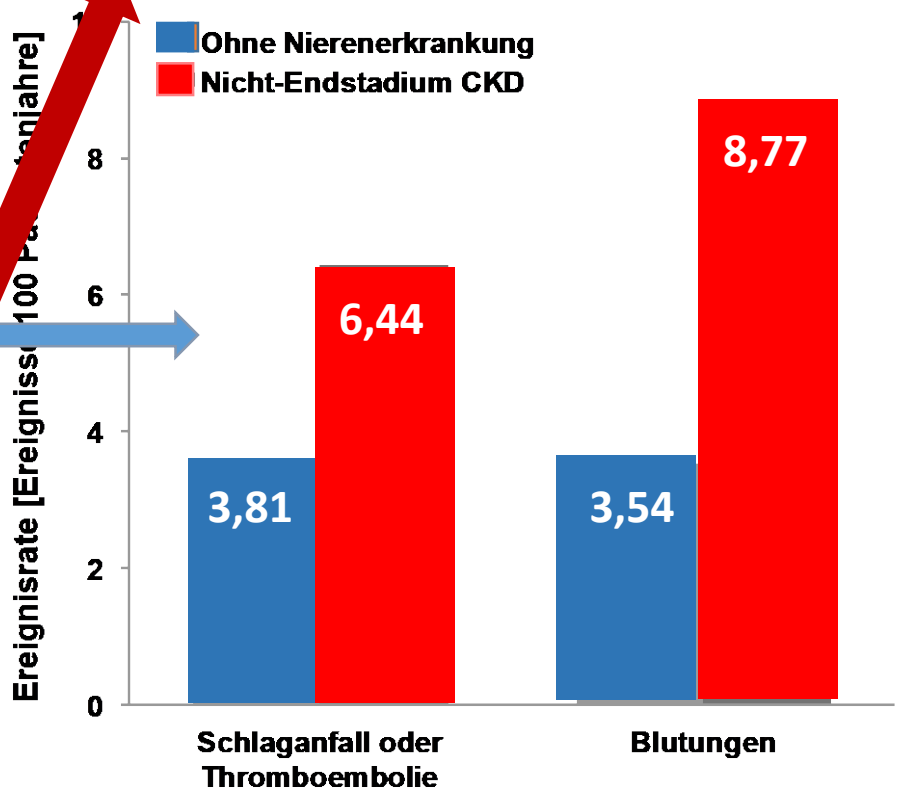
Erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Blutungen bei VHF und Niereninsuffizienz (CKD)

Jeder dritte Patient mit VHF hat eine CKD (Chronic Kidney Desease)

Patienten mit VHF und Nieren-funktionsstörung haben ein höheres Risiko für Blutungen und Schlaganfälle[2]

VHF-Patienten mit Nieren-funktionsstörung sind mit Warfarin häufig «unterbehandelt» im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion[3]

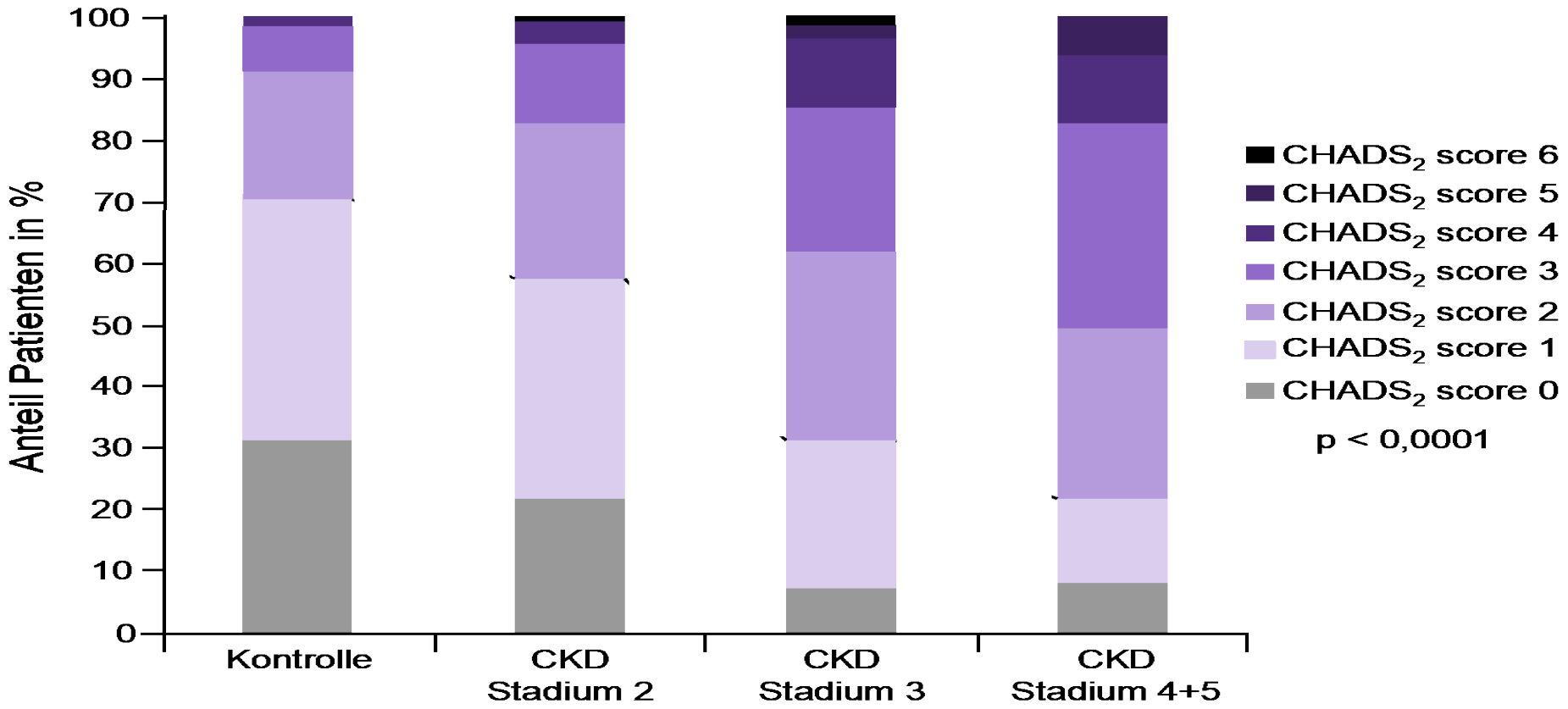
Dänische Registerdaten[2] (n = 132.372)
(~28% der Patienten erhielten Warfarin)



PRIVATPRAXIS Dr. Popp

• Nierenfunktionsstörung
Thromboembolisches Risiko steigt mit abnehmender Nierenfunktion

Der $CHADS_2$ Score war signifikant höher bei abnehmender Nierenfunktion

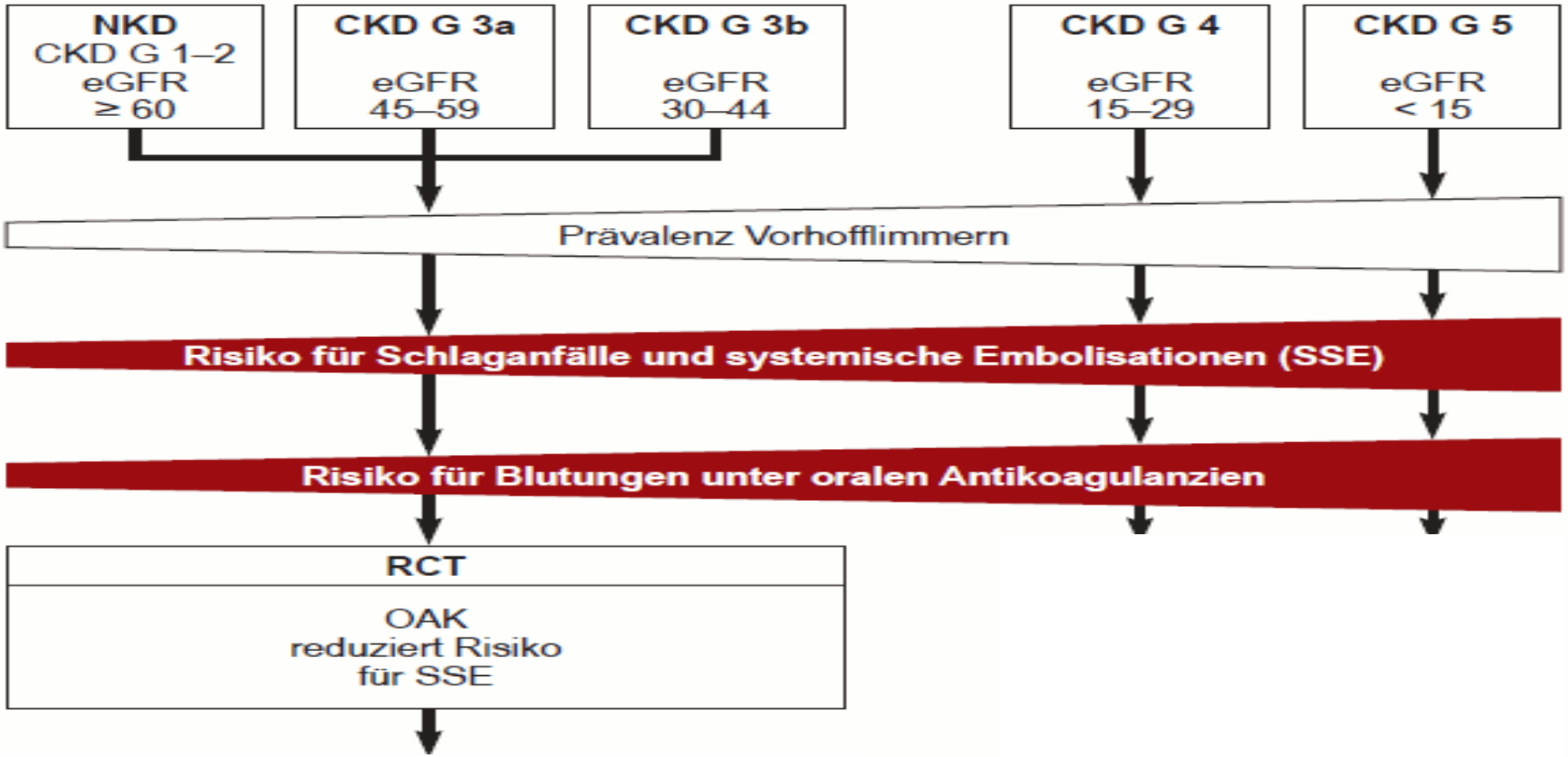


Patientenverhältnis abhängig von $CHADS_2$ Score und Nierenfunktion

Reinecke H. et al., Kidney Int 2015; 87:200-209

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

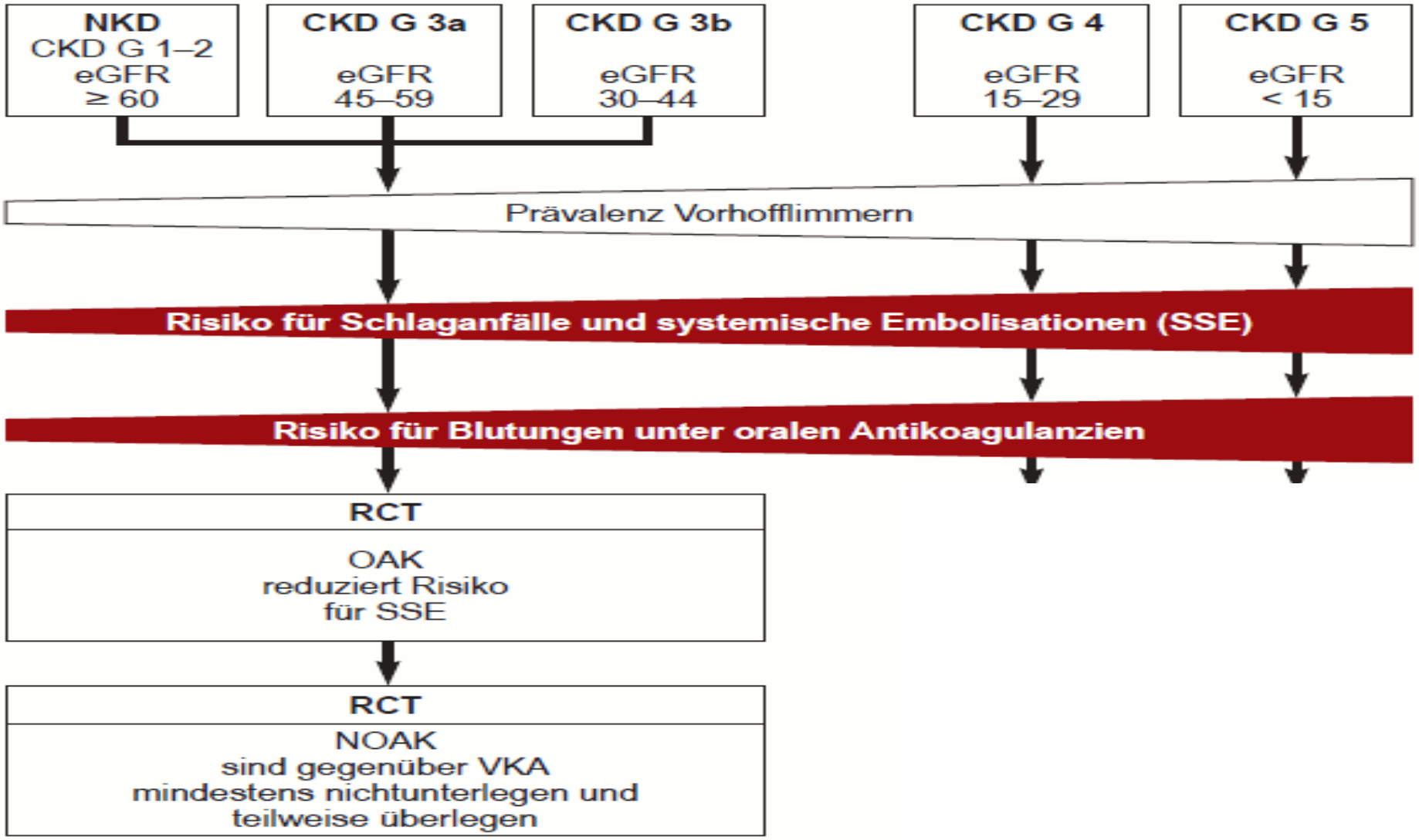
Erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Blutungen bei VHF und Niereninsuffizienz (CKD)



Kidney Int. 2015 Jan;87(1):200-9. doi: 10.1038/ki.2014.195. Epub 2014 Jun 4.

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

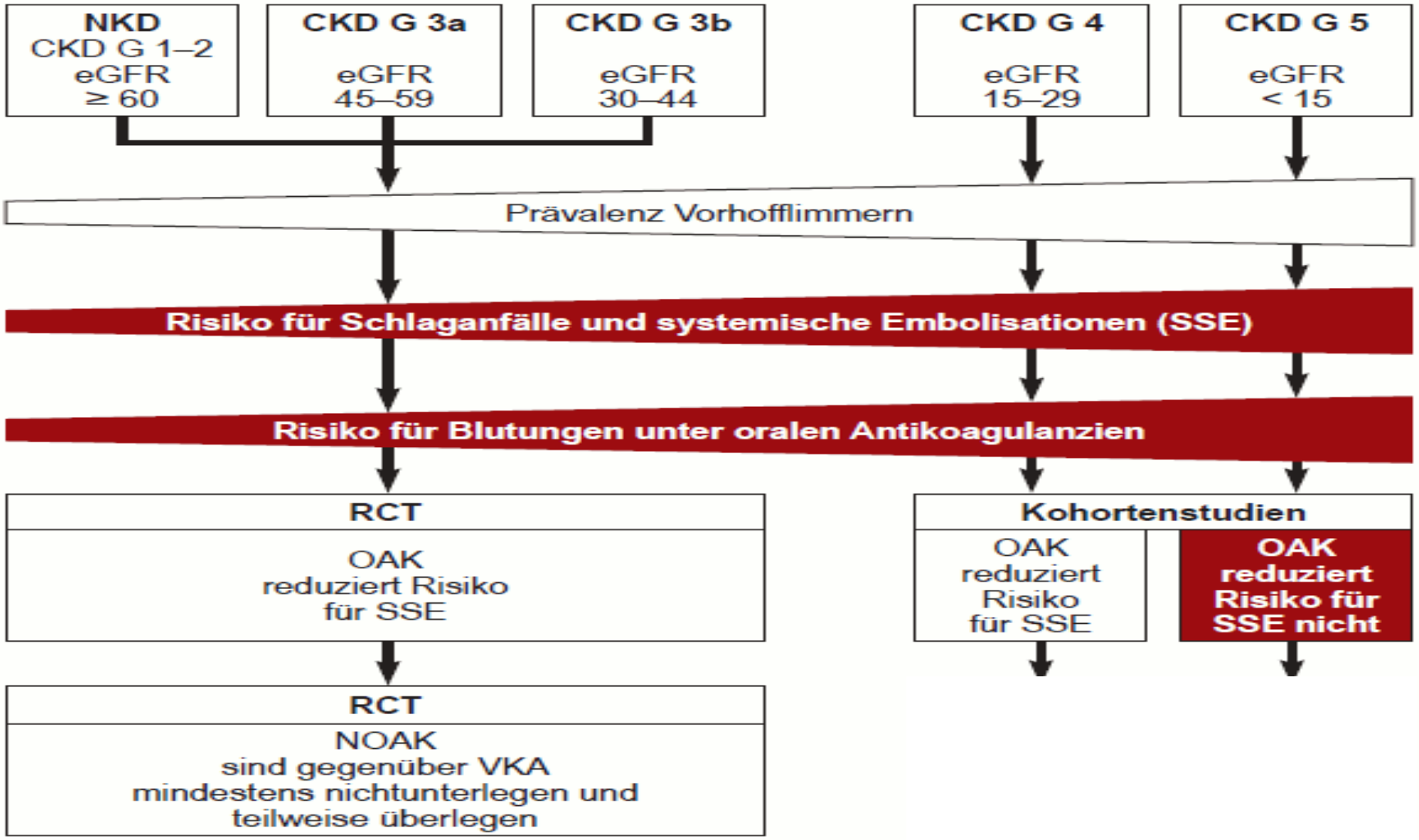
Erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Blutungen bei VHF und Niereninsuffizienz (CKD)



Kidney Int. 2015 Jan;87(1):200-9. doi: 10.1038/ki.2014.195. Epub 2014 Jun 4.

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

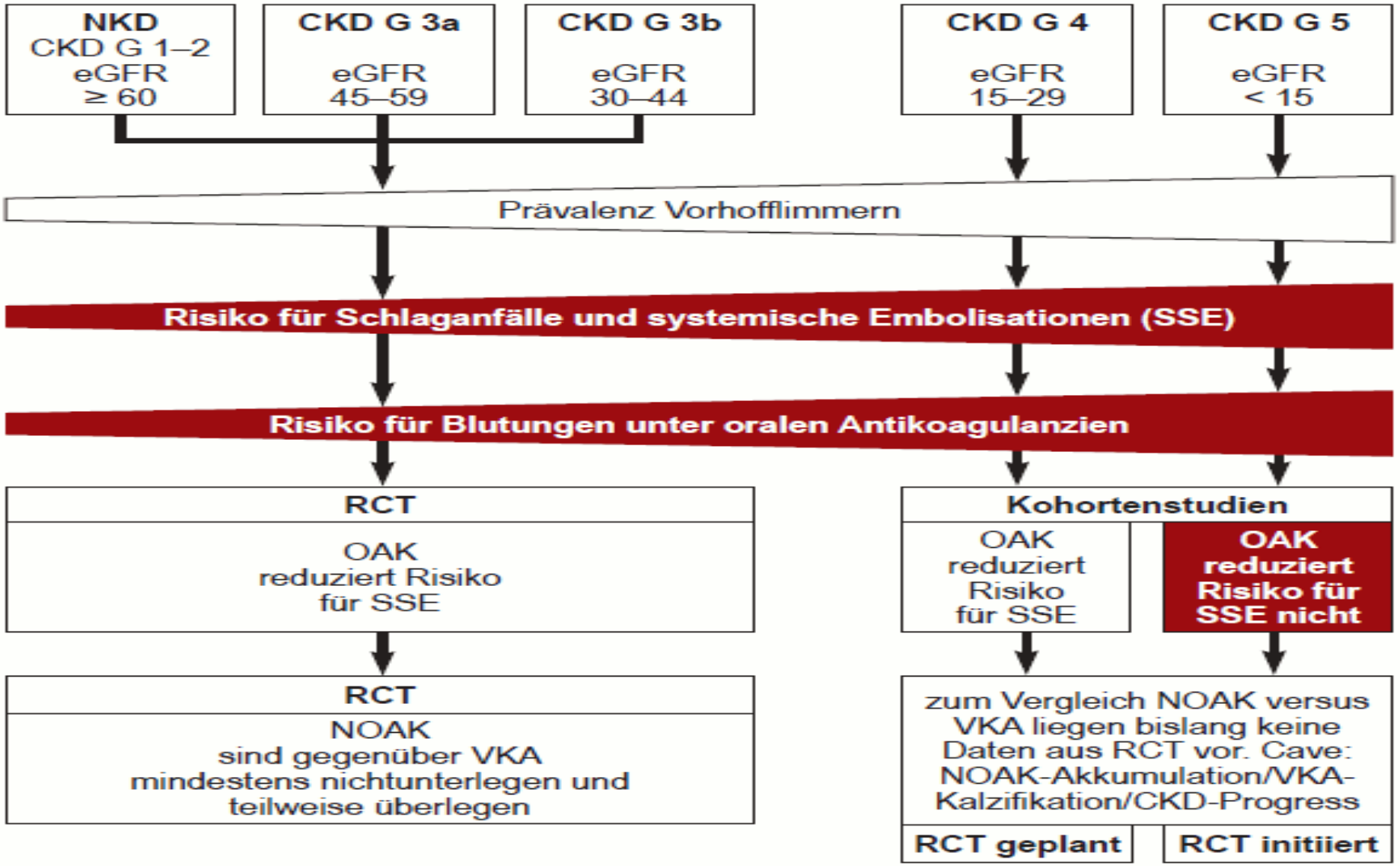
Erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Blutungen bei VHF und Niereninsuffizienz (CKD)



Kidney Int. 2015 Jan;87(1):200-9. doi: 10.1038/ki.2014.195. Epub 2014 Jun 4.

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

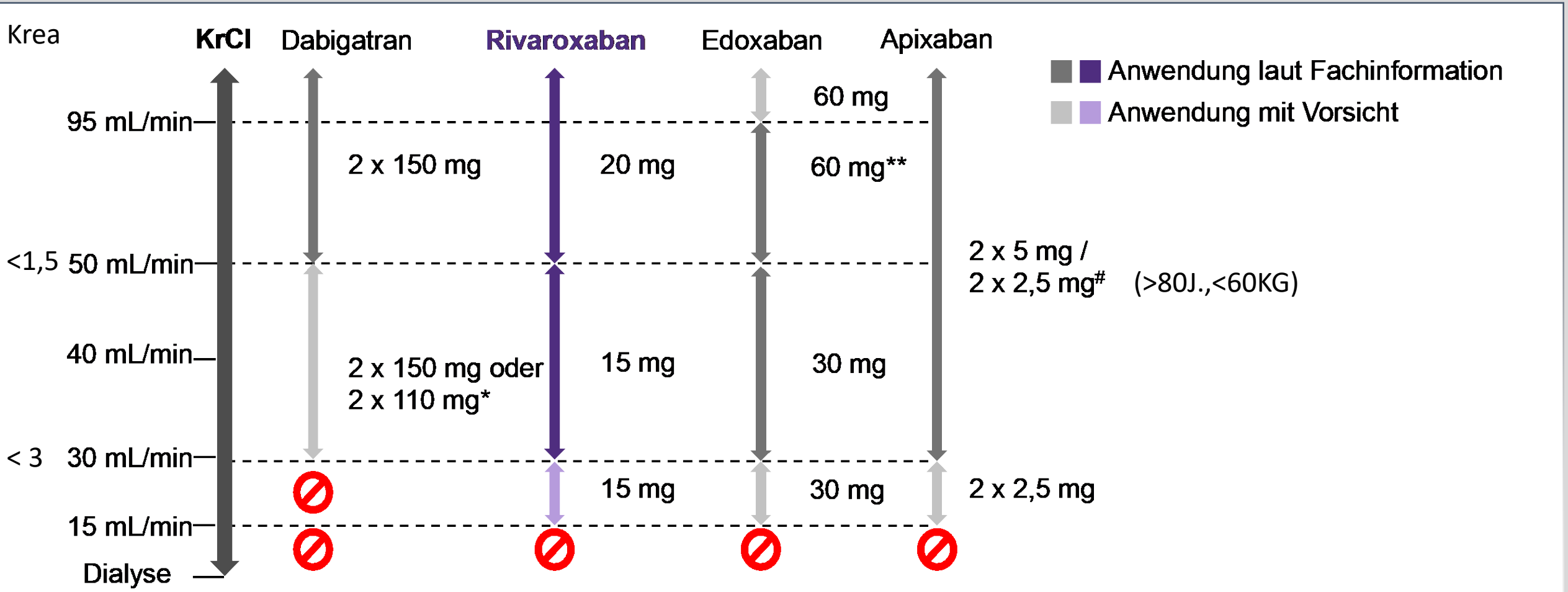
Erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Blutungen bei VHF und Niereninsuffizienz (CKD)



Kidney Int. 2015 Jan;87(1):200-9. doi: 10.1038/ki.2014.195. Epub 2014 Jun 4.

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

• EHRA-Leitfaden 2018 (European Heart Rhythm Association)
• NOAK-Einsatz in Abhängigkeit von der Nierenfunktion



1. Bonnemeier H, DGK-Jahrestagung (Hotline „Late Breaking Clinical Trials I", 26.04.2019), oral presentation V1126, 2. Bonnemeier et al., ESOC 2019, Mailand, 23.05.19, AS25-066

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

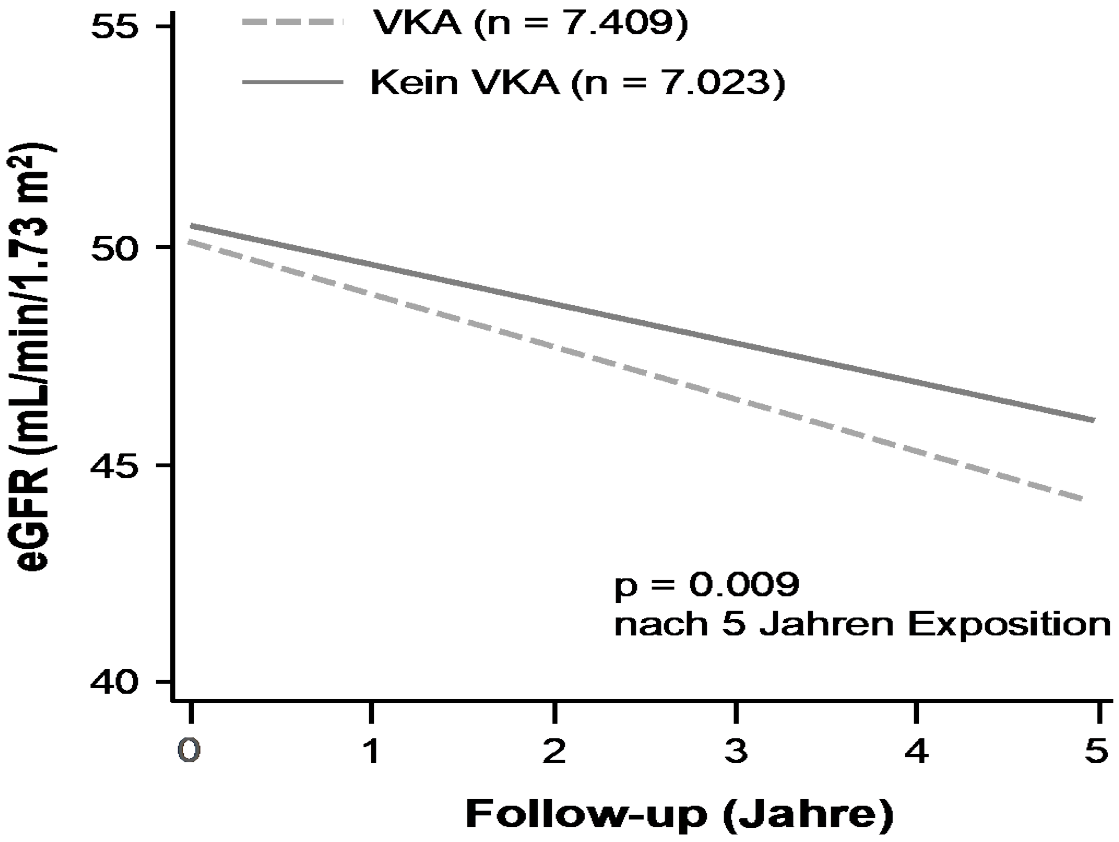
Markumar bei manifester Niereninsuffizinez kontraindiziert

Fachinformation Markumar
Originaltext:

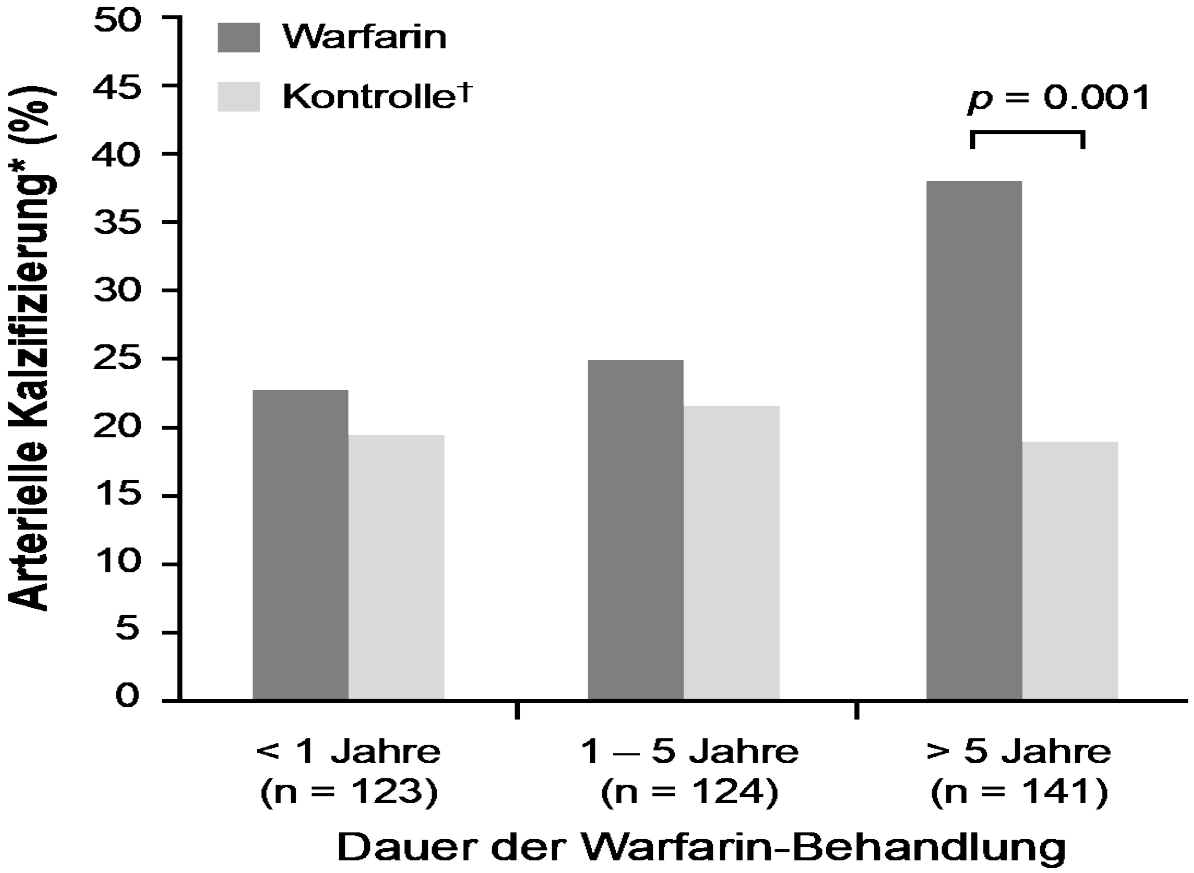
„Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Nierenfunktionsstörungen haben keinen signifikanten Einfluss auf die Eliminationshalbwertszeit. Jedoch ist Marcumar bei Patienten mit manifester Niereninsuffizienz kontraindiziert.“

Unter VKA kommt eGFR-Abnahme

Nierenfunktion bei VHF-Patienten mit CKD



Arterielle Kalzifizierung unter Warfarin



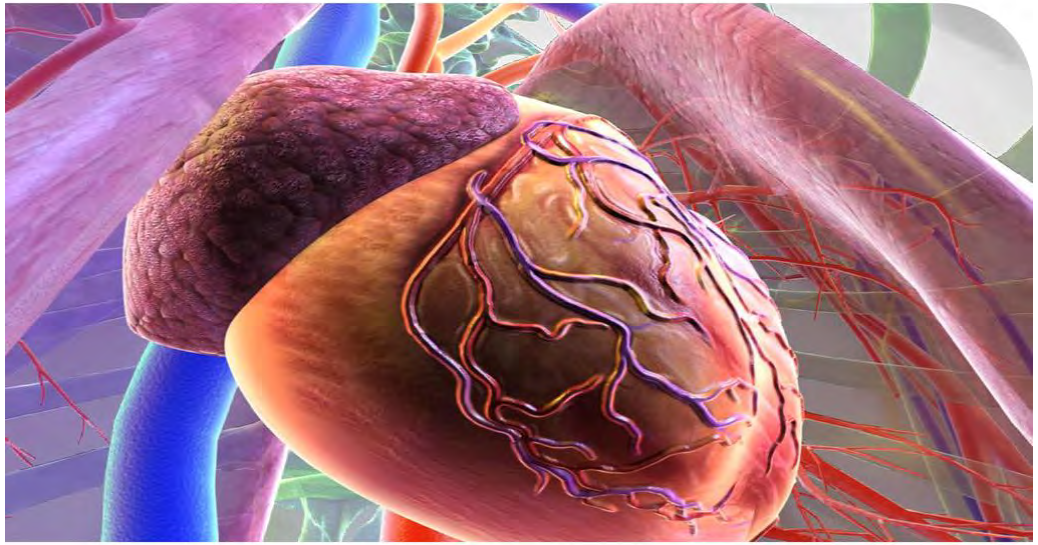
1. Bonnemeier H, DGK-Jahrestagung (Hotline „Late Breaking Clinical Trials I", 26.04.2019), oral presentation V1126, 2. Bonnemeier et al., ESOC 2019, Mailand, 23.05.19, AS25-066

*Röntgenanalyse der Arterien der unteren Extremitäten distal des Oberschenkels. †Kontrolle: Patienten ohne Warfarin in Anamnese.
VHF: Vorhofflimmern; CKD: chronisches Nierenversagen; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ; VKA: Vitamin-K-Antagonist

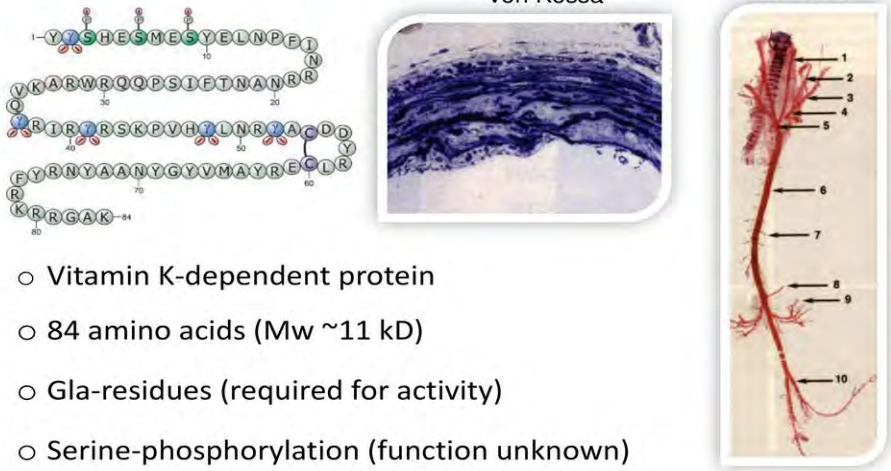
PRIVATPRAXIS Dr. Popp

eGFR-Abnahme und vaskuläre Kalzifizierung unter VKA

Das Vit K2 abhängîge Matrix Gla-Protein schütz die Arterien vor Verkalkungen



Matrix Gla-protein (MGP)



Luo et al. Nature 1997

Bei Pat mit ESRD o. Dialyse gibt es vorbehalte gegenüber VKA, da diese mit Vitamin K2 auch einen Cofaktor der Karboxylierung von Faktor Matrix Gla Protein (MGP) hemmen und somit das bei diesen Patienten per se schon erhöhte Risiko für Gefäßverkalkung noch stärker erhöhen könnten.

*Röntgenanalyse der Arterien der unteren Extremitäten distal des Oberschenkels. †Kontrolle: Patienten ohne Warfarin in Anamnese.
VHF: Vorhofflimmern; CKD: chronisches Nierenversagen; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ; VKA: Vitamin-K-Antagonist

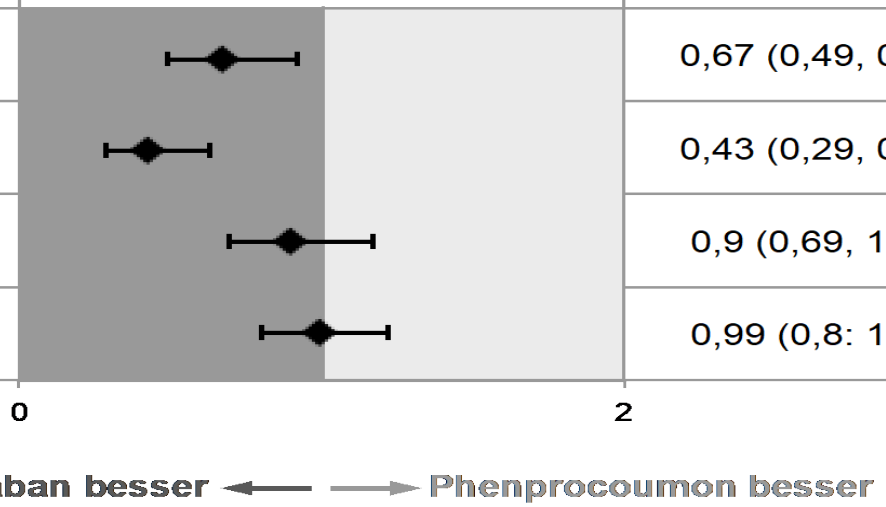
1. Posch et al., Presented at ÖGIM 2017, Poster 07, 2. Han KH, O'Neill WC. J Am Heart Assoc 2016;5:e002665

• RELOADED: Risikobewertung für ESRD/Dialyse unter Apixaban

Deutsche, retrospektive Datenbankanalyse vs. Phenprocoumon

Apixaban vs. Phenprocoumon

Endpunkt	HR (95% KI)	HR (95% KI)
ESRD/Dialyse, Gesamtpopulation		0,67 (0,49, 0,92)
ESRD/Dialyse, renale* Subgruppe		0,43 (0,29, 0,63)
Akutes Nierenversagen, Gesamtpopulation		0,9 (0,69, 1,17)
Akutes Nierenversagen, renale* Subgruppe		0,99 (0,8: 1,22)



1. Bonnemeier H, DGK-Jahrestagung (Hotline „Late Breaking Clinical Trials I", 26.04.2019), oral presentation V1126, 2. Bonnemeier et al., ESOC 2019, Mailand, 23.05.19, AS25-066

• RELOADED: Risikobewertung für ESRD/Dialyse unter Rivaroxaban

Deutsche, retrospektive Datenbankanalyse vs. Phenprocoumon

Rivaroxaban vs. Phenprocoumon

Endpunkt	HR (95% KI)	HR (95% KI)
ESRD/Dialyse, Gesamtpopulation		0,34 (0,23, 0,51)
ESRD/Dialyse, renale* Subgruppe		0,27 (0,16, 0,43)
Akutes Nierenversagen, Gesamtpopulation		0,81 (0,66, 1,00)
Akutes Nierenversagen, renale* Subgruppe		0,77 (0,58: 1,01)

1. Bonnemeier H, DGK-Jahrestagung (Hotline „Late Breaking Clinical Trials I", 26.04.2019), oral presentation V1126, 2. Bonnemeier et al., ESOC 2019, Mailand, 23.05.19, AS25-066

Apixaban bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern effektiv und sicher

Keine bedenklichen Sicherheitssignale:

Fachgesellschaften empfehlen überwiegend (VKA) bei dialysepflichtiger Nierenin-suffizienz zumal in zumindest einer Untersuchung der (Off-Label-)Einsatz von Dabiga-tran und Rivaroxaban bei dialyse-pflichtiger Niereninsuffizienz mit mehr Klinikein-weisungen und mehr tödlichen Blutungen assoziiert war.

Basis der retrospektiven Studie waren über 25.000 terminal niereninsuffiziente Patienten des United States Renal Data System, eines großen Registers niereninsuffizienter Patienten.
Insgesamt waren rund 10 % der Registerpatienten mit Apixaban antikoaguliert.
Die überwiegende Mehrzahl der anderen Patienten erhielt VKA.
In den gematchten Kohorten gab es in der Gesamtschau keinen statistisch sign. Unterschied bzgl des Risikos, einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie zu erleiden oder zu versterben. Im Trend war das Risiko in der Apixaban-Gruppe geringer.

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Apixaban bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern effektiv und sicher

Bei den Blutungen gab es, was die schweren Blutungen anging, einen statistisch signifikanten Vorteil für die Apixaban-Patienten: Das Risiko für schwere Blutungen war relativ um 28 % niedriger (HR 0,72; 95% KI 0,59–0,87).

Die bd. Dosierungen 5 und 2,5 mg waren relativ gleich verteilt.

Bei Einsatz der Standarddosis, also 5 mg, war das Risiko von Schlaganfällen und systemischen Embolien bzw Tod jeglicher Ursache sowohl im Vergleich zu VKA als auch im Vergleich zur reduzierten Apixaban-Dosis signifikant geringer.

Insgesamt bewerten die Wissenschaftler die Daten für Apixaban, das auch ohne Evidenz aus prospektiven Studien zunehmend häufig bei Dialysepatienten eingesetzt wird, als vergleichsweise günstig. Insgesamt sei die Häufigkeit schwerer Blutungen bei Dialysepatienten aber relativ hoch. Das scheinen auch die behandelnden Ärzte so gesehen zu haben: **Unabhängig von der Art der oralen Antikoagulation wurde diese bei zwei Dritteln aller Patienten innerhalb eines Jahres wieder abgesetzt**.

Siontis KC et al. Outcomes Associated with Apixaban Use in End-Stage Kidney Disease Patients with Atrial Fibrillation in the United States. Circulation. 28.6.2018; https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418

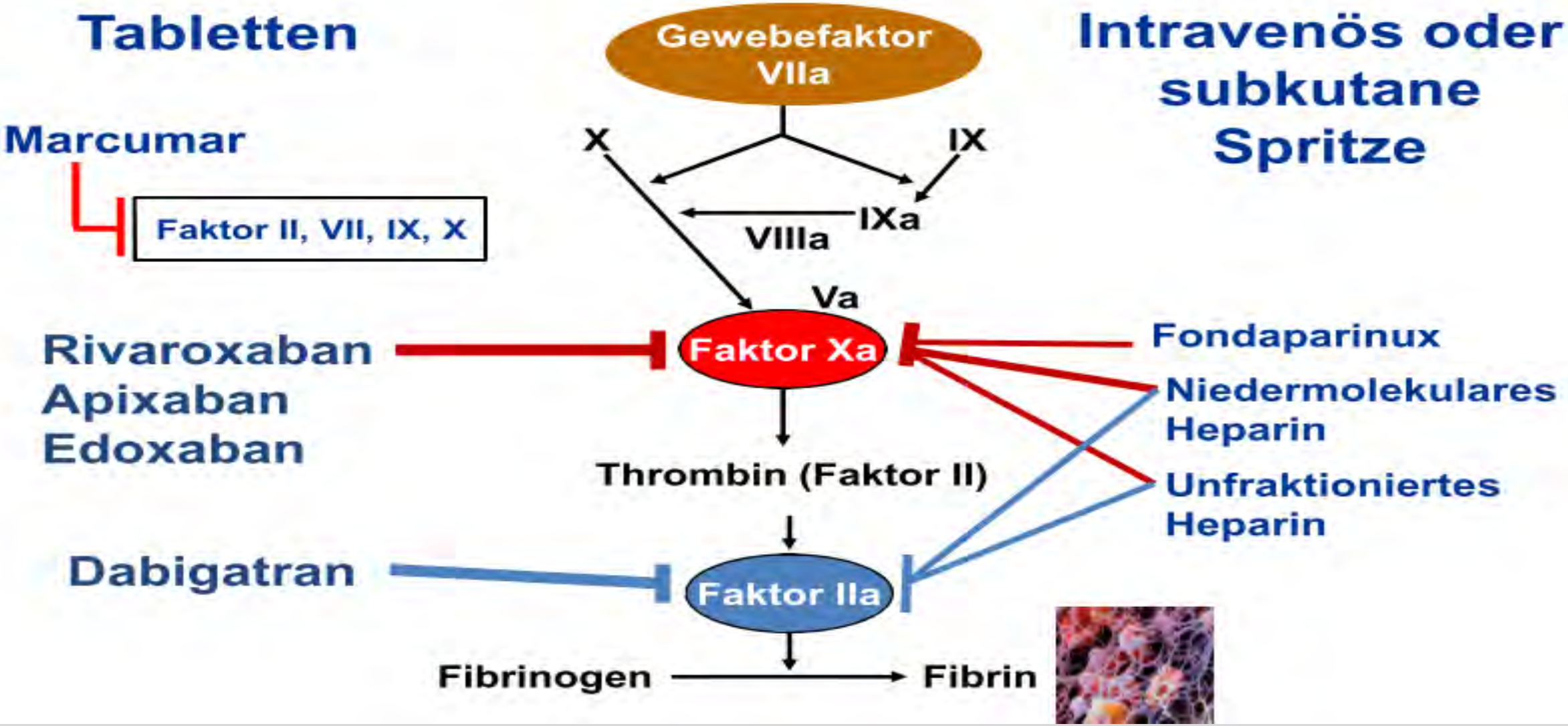
Achtung: Take home message

VKA verschlechtern die GFR, NOAK verlangsamen die Progredienz

PHILIPS
[redacted]
11/07/2012 14:22:25 TIS0.7 MI 1.4
14171420120711
S5-1/xHERZ
BF 39Hz
A/G
2D
65%
K 50
M Niedrig
HAllg
S3
P
X
JPEG
15
*** /min

PRIVATPRAXIS
Dr. Popp

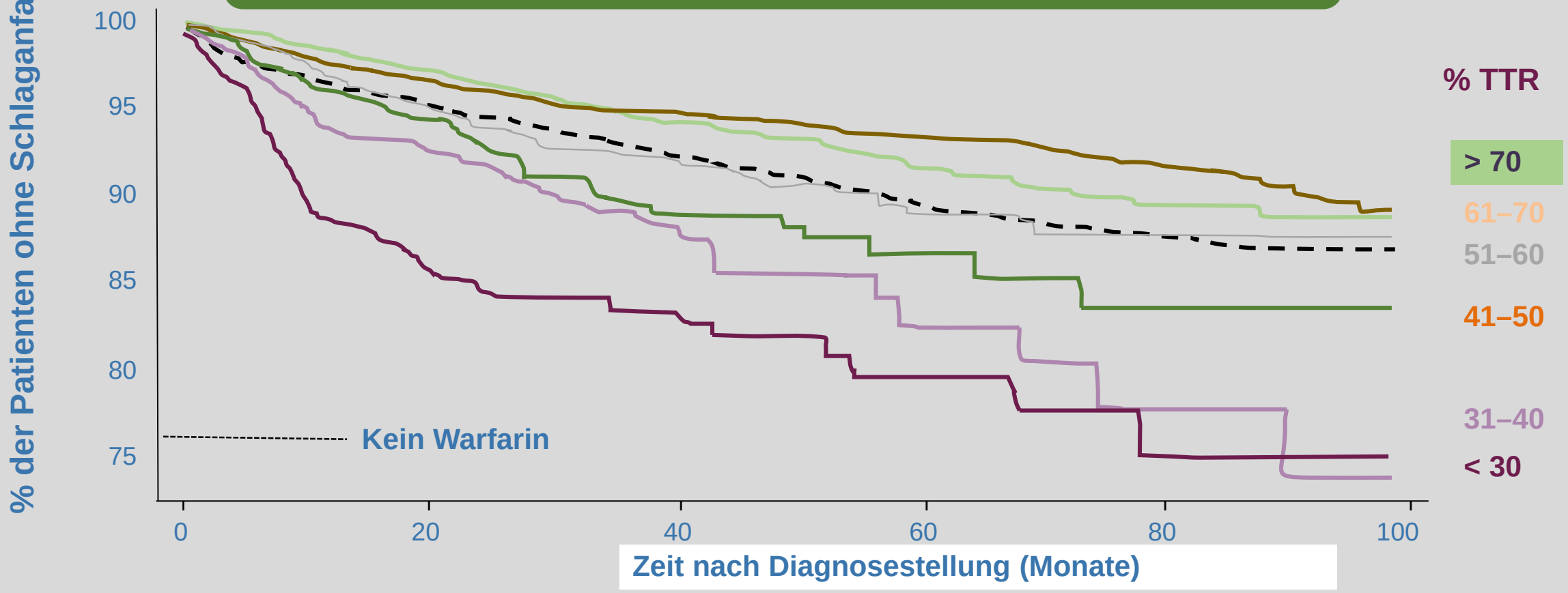
Angriffspunkte Antikoagulantien



PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Eine schlechte INR-Kontrolle erhöht das Schlaganfallrisiko

Kaplan-Meyer Kurven (Zeit bis Schlaganfall) bei 37 907 VHF § -Patienten – britische Datenbank „General Practice Research Database“ (27 458 Patienten mit Warfarin und 10 449 Patienten, die kein Antithrombotikum erhielten)



PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Insulte+Embolien nach Güte der INR-Einstellung

Heterogenität der Studienpopulationen Studien Vorhofflimmdern

	RE-LY Dabigatran Thrombininhibitor	ROCKET AF Rivaroxaban FXa-Inhibitor	ARISTOTLE Apixaban FXa-Inhibitor
Time in Therapeutic Range (TTR)	64% 67% warfarin-experienced 61% warfarin-naïve	Mean 55% Median 58%	Mean 62% Median 66%
CHADS2 3+	32%	87%	30%

Patel MR et al, NEJM 2011; Connolly SJ, et al. N Engl J Med. 2009;361:1139-1151; Granger C et al, N Eng J Med; 2011

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Arzneimittelinteraktionen VKA

Wirkungsverstärkung

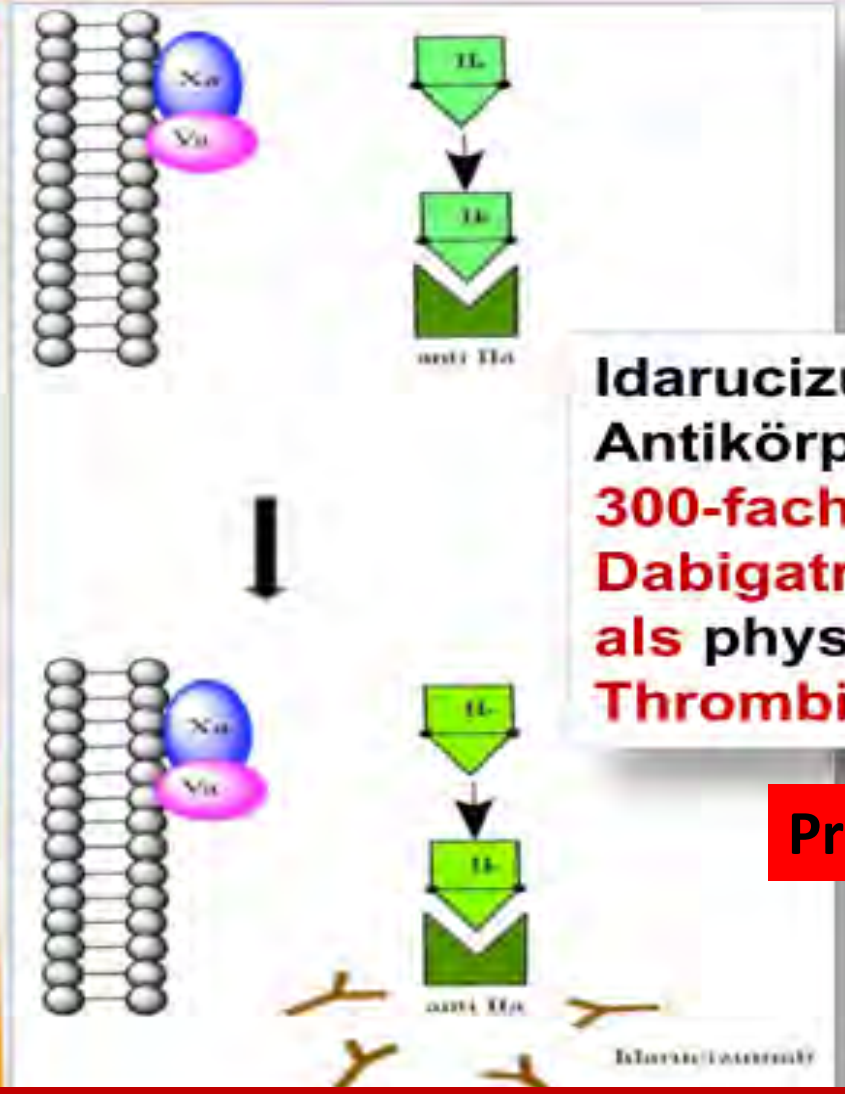
Acetylsalicylsäure
Allopurinol
Alufibrat
Amiodaron
Ammoidin
Amoxapin
Anabolika
Androsteron
AntUranilsäurederivate
Azapropazon
Bezafibrat
Benziodaron
Breitbandantibiotika
Cephalosporine (nicht alle)
Chinidinpräparate
Chloralhydrat
Chloramphenikol
Cimetidin
Clofibrat
Clonipramin
Cloxacillin
Desipramin
Dextranpräparate
Disulfiram
Doxepin
Erythromycin
Etbacrynsäure
Fenoprofen
Fluconazol
Glucagon
Immunsuppressive Substanzen
Indometbacin
Itraconazol
Lofepramin
Lokalanästhetika
Mefenaminsäure
Methylandrostenolon
Metronidazol
Monoaminoxidasehemmer
Mutterkornalkaloide
Nalidixinsäure
Naproxen
Nifluminsäure
Nicotinsäurederivate
Nortryptilin
Oxyphenbutazon
Paraaminosalicylsäure
Penicilline
Phenotiazinpräparate
Phenylbutazon
(in Rheuma-, Gicht-, Grippemitteln)
Piroxicam
Rauwolfiapräparate
Salicylate und Verbindungen
Steroide, anabole
Sulfinpyrazon
Sulfisoxazol
Sulfonamide
Sulfonylharnstoffe
Testosteron
Thiobarbiturate
Thyroxin
Tienilinsäure

Wirkungsabschwächung

Gluthetimid
Griseofulvin
Haloperidol
Laxanzien
Mercaptogurin
Neuroleptika
Ovulationshemmer
Phenytoin
Purinderivate
Pyrithyldion
Rifampicin
Strophantin
Thiouracile
Thyreostatika
Vitamin-K-Präparate
Vitaminkombinationen
Amitriptylin
Athinyl-Ostradiol
Atropin
Barbiturate
Carbamacepin
Cholestyramin
Corticosteroide, systemische
Digitalis
Diphenylhydantoin
Diuretika
Ganglienblocker

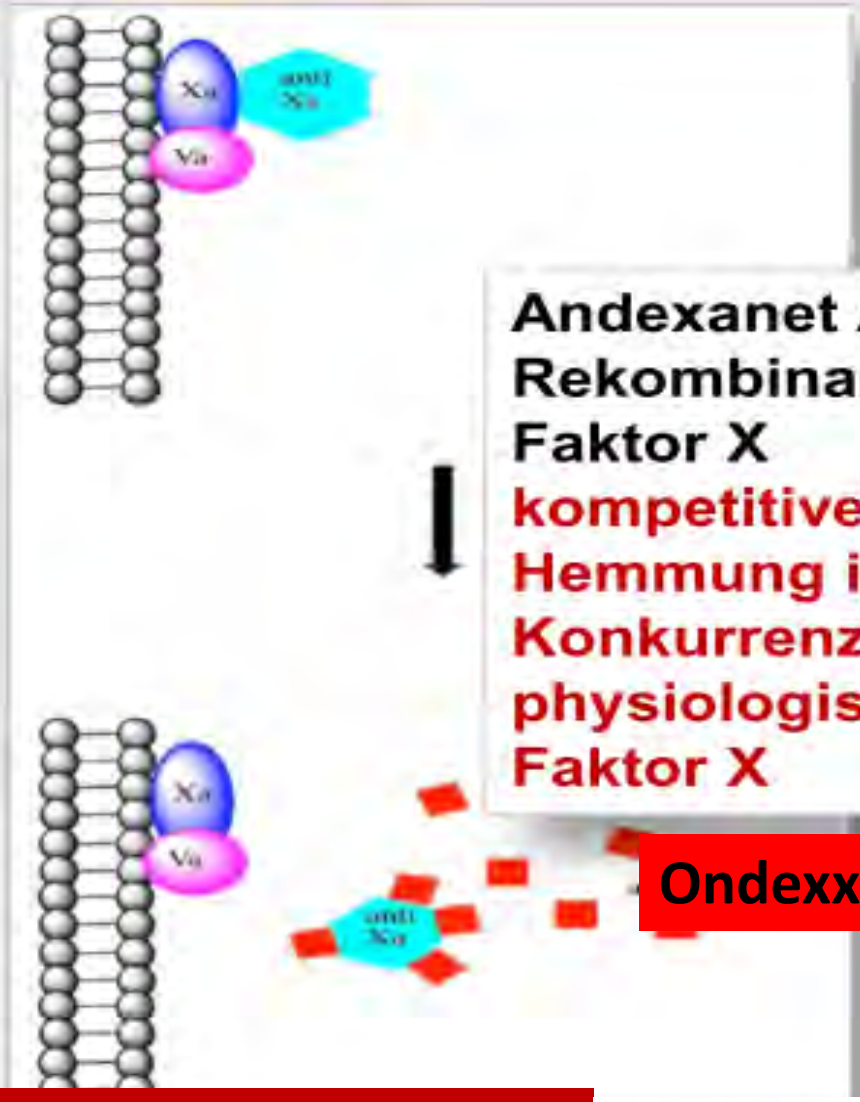
NOAK-Antidots

Das et al., Exp Hematol Oncol 2015; 4: 25



Idarucizumab:
Antikörperfragment
300-fach stärkere Dabigatranbindung als physiologisches Thrombin

Praxbind: 1700 €



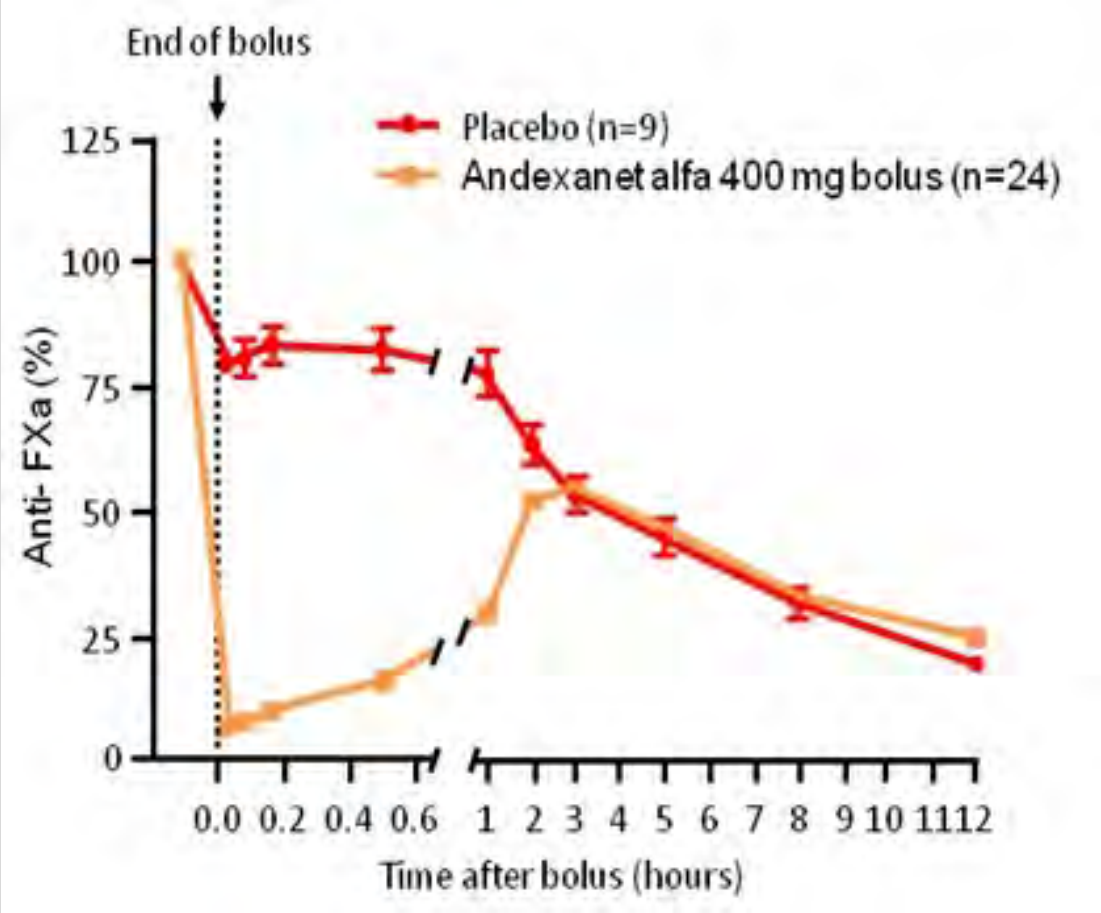
Andexanet Alfa:
Rekombinant modif. Faktor X
kompetitive Hemmung in Konkurrenz zu physiologischem Faktor X

Ondexxya: ??? €

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

FXa Inhibitor Antidote

- Andexanet alfa
  - PRT064445; Portola Pharmaceuticals, San Francisco, CA
  - An imitation factor Xa without biological properties
  - Reverses the anticoagulant action of the factor Xa inhibitors (including rivaroxaban and apixaban)
  - ANNEX-A Study
    - Apixaban reversal



Das et al., Exp Hematol Oncol 2015; 4: 25

Arzneimittel-Interaktionspotenzial der DOAK - ein Auszug

Dabigatran	**Kontraindikation**: Ciclosporin, Itra-/ Ketoconazol, Tacrolimus, **Dronedaron** **Vorsicht**: Clarithromycin, **Chinidin, Amiodaron, Verapamil,**
Rivaroxaban	**Kontraindikation**: Ritonavir, Keto-, Itra-, Voriconazol **Vorsicht**: andere Azole, andere Proteasehemmer, Makrolide, **Amiodaron, Dronedaron, Diltiazem** **Vorsicht:** Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Hypericin
Apixaban	**Kontraindikation:** Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Hemmer wie Ritonavir **Vorsicht:** Naproxen, Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Hypericin, **Diltiazem, Amiodaron, Verapamil, Chinidin**
Edoxaban	**Dosisreduktion:** Ciclosporin, **Dronedaron,** Erythromycin, Ketoconazol **Vorsicht:** Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Hypericin

für alle gleich : Vorsicht bei Kombi mit TAH, NSAR, SSRI, Heparin u.a.m.

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

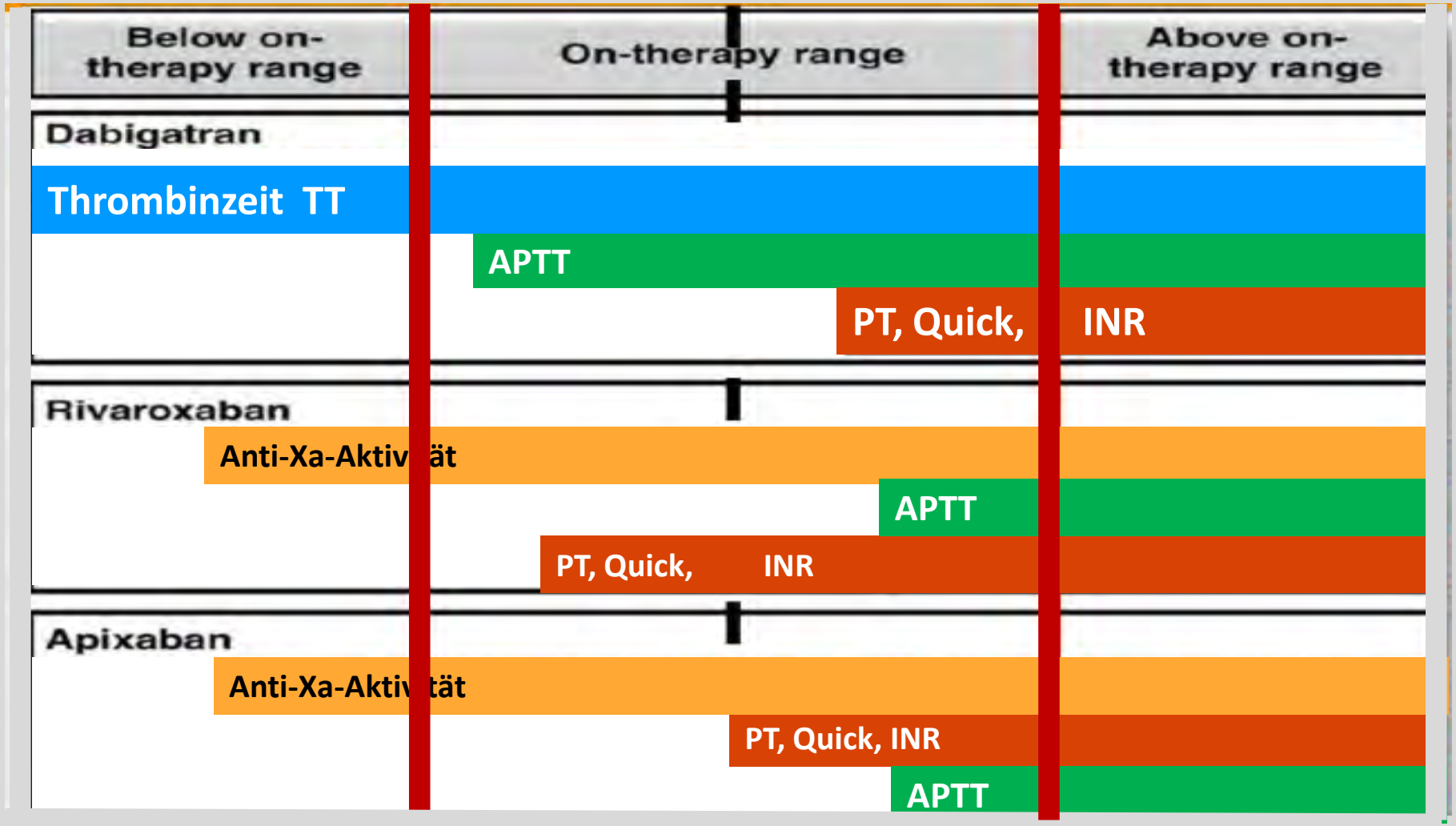
Antikoagulation – Beeinflussung verschiedener Tests der plasmatischen Gerinnung

Antikoagulanz (therapeutisch)	aPTT[a]	Quick[a]	INR[a]	TZ[a,c]	Anti-Faktor-Xa[b]
VKA	↑	↓↓	↑↑	–	–
UFH	↑↑	(↓)	(↑)	↑↑	↑↑
NMH	(↑)	–	–	(↑)	↑↑
Fondaparinux	–	–	–	–	↑↑
Apixaban	(↑)	(↓)	(↑)	–	↑↑
Rivaroxaban	(↑)	↓	↑	–	↑↑
Edoxaban	(↑)	(↓)	(↑)	–	↑↑
Dabigatran[c]	↑	(↓)	(↑)	↑↑↑	–

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

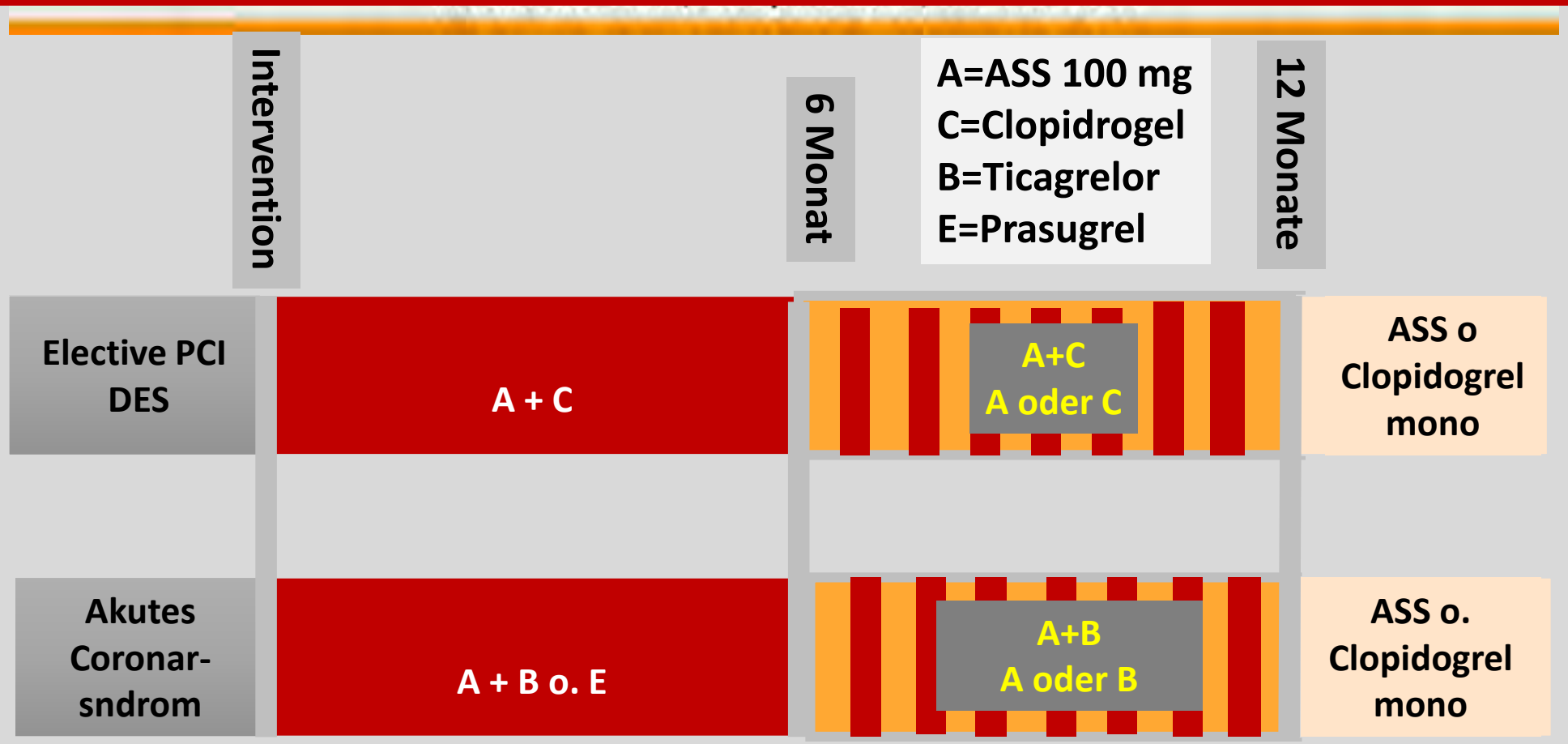
NOAK-Monitoring: Welcher Test

Burnett et al., J Thromb Thrombolysis 2016; 41: 206-232



PRIVATPRAXIS Dr. Popp

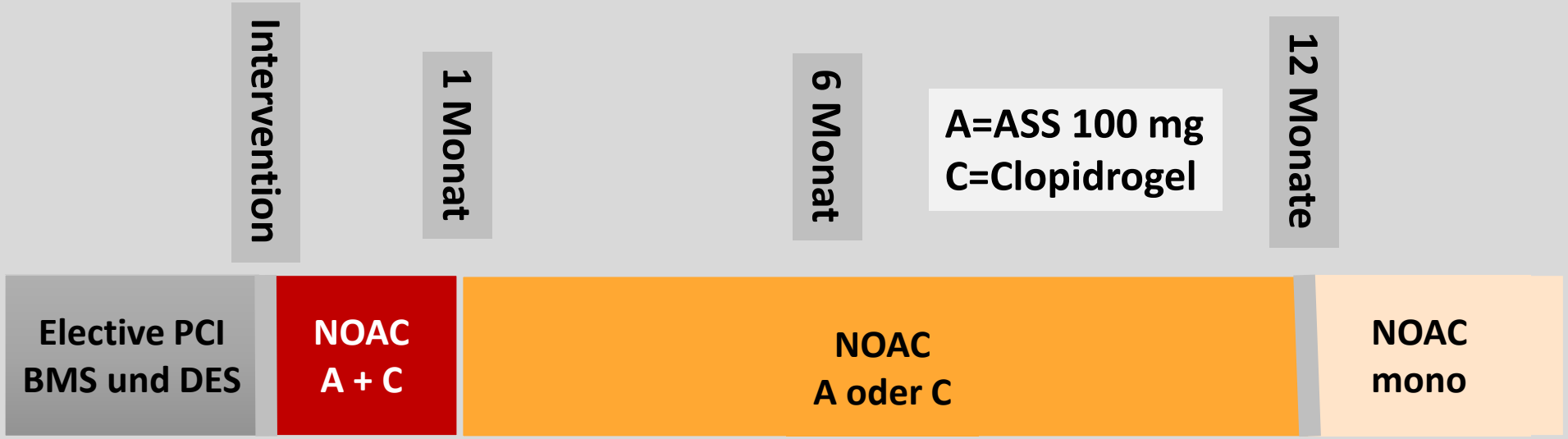
Thrombocytenaggregationshemmung bei elektiver PCI oder bei ACS



ISAR-SAFE und ITALIC: Stopp nach sechs Monaten möglich, individualisierte Entscheidungen

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

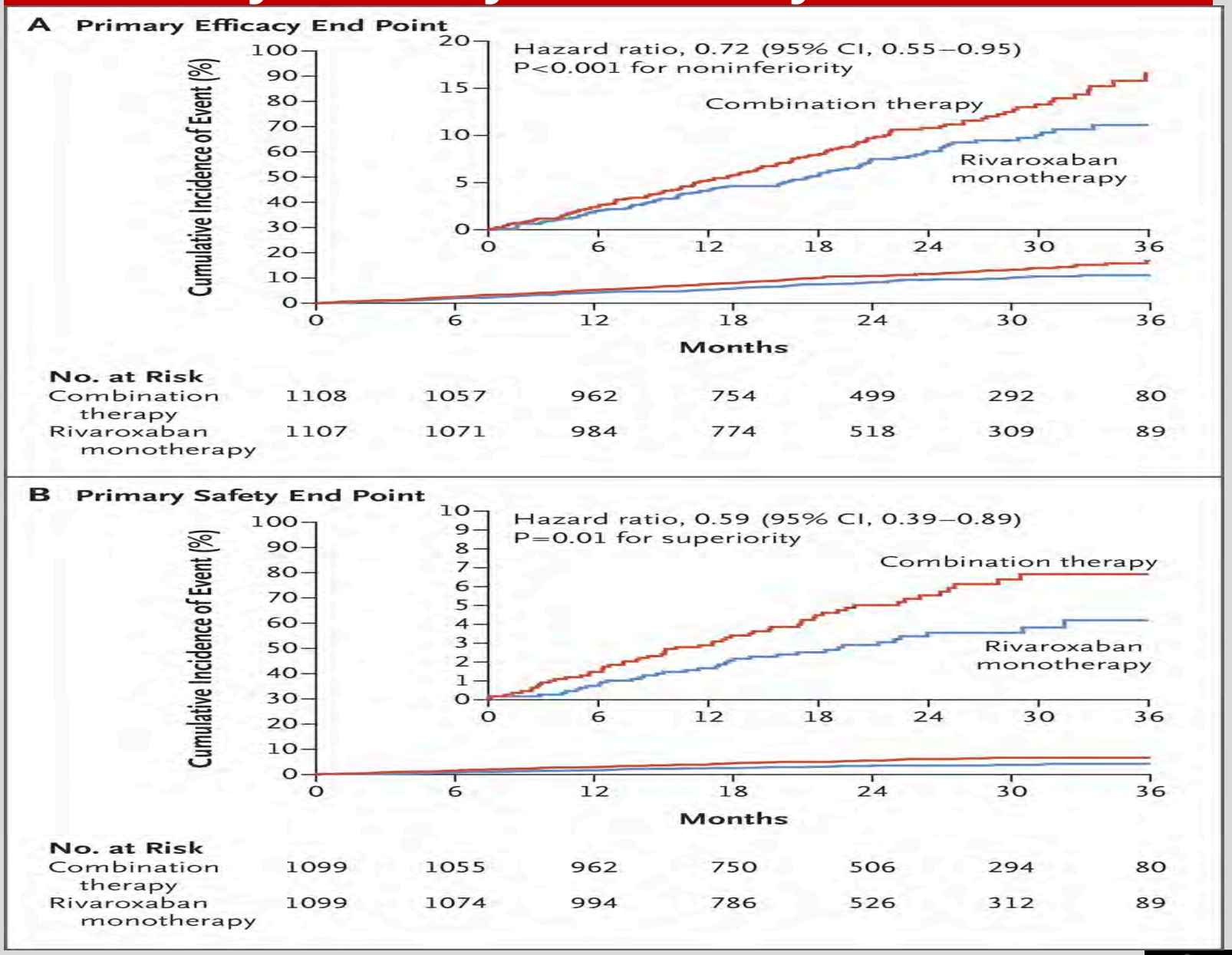
Thrombocytenaggregationshemmung bei elektiver PCI oder ACS und Vorhofflimmern



Ticagrelor oder Prasugrel sollte man nicht mit einem NOAK kombinieren

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Primary Efficacy and Safety End Points.



Yasuda S et al. N Engl J Med 2019;381:1103-1113

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Achtung: Take home message

Triple-Therapie nur für 1 Monat
Nach 1 Jahr nur noch DOAK/VKA

Die COMPASS Studie

Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease

bei Patienten mit KHK und einem hohen kardiovaskulären Risiko

N Engl J Med
Volume 377(14):1319-1330
October 5, 2017

PRIVATPRAXIS
Dr. Popp

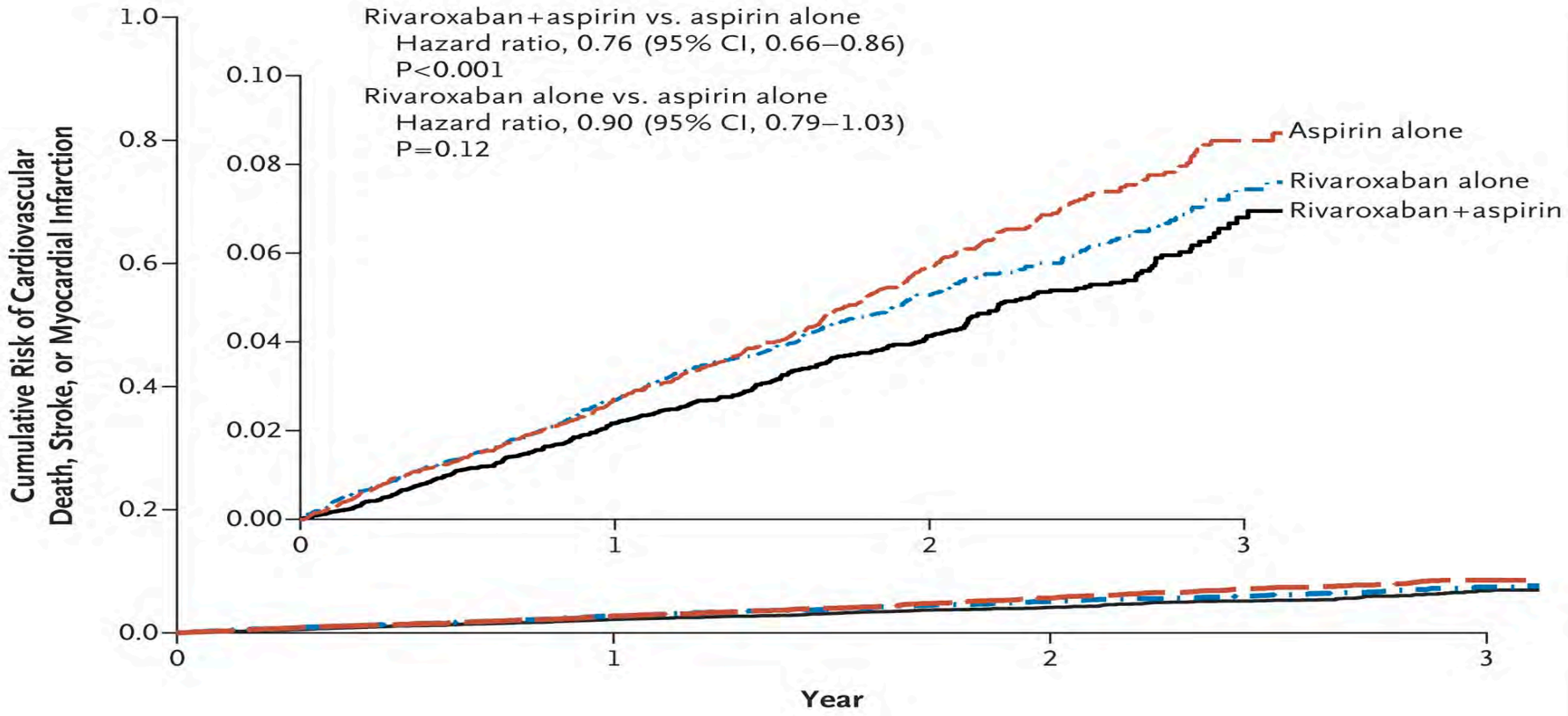
Rivaroxaban zur vaskulären Protektion
Der Indikationstext

Rivaroxaban, … + ASS, ist indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei …. Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusserkrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse.

N Engl J Med
Volume 377(14):1319-1330
October 5, 2017

Cumulative Incidence of the Primary Efficacy Outcome among Participants Receiving Rivaroxaban plus Aspirin, Rivaroxaban Alone, or Aspirin Alone.

N Engl J Med Volume 377(14):1319-1330 October 5, 2017



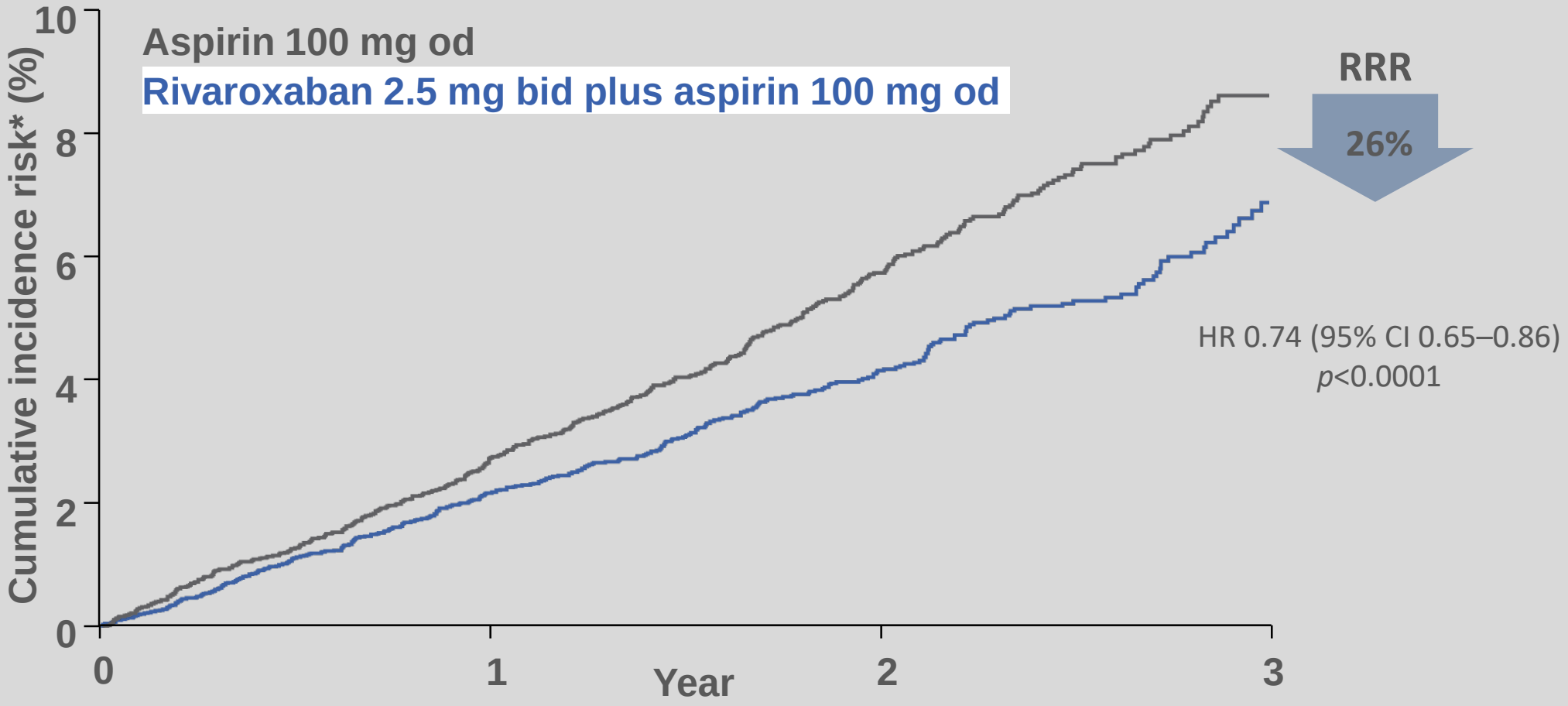
No. at Risk				
Aspirin alone	9126	7808	3860	669
Rivaroxaban alone	9117	7824	3862	670
Rivaroxaban+aspirin	9152	7904	3912	658

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Addition of Rivaroxaban 2.5 mg bid to Aspirin Significantly Reduced MACE

N Engl J Med Volume 377(14):1319-1330 October 5, 2017

Stroke/MI/CV death in patients with chronic CAD in COMPASS (n=24,824)



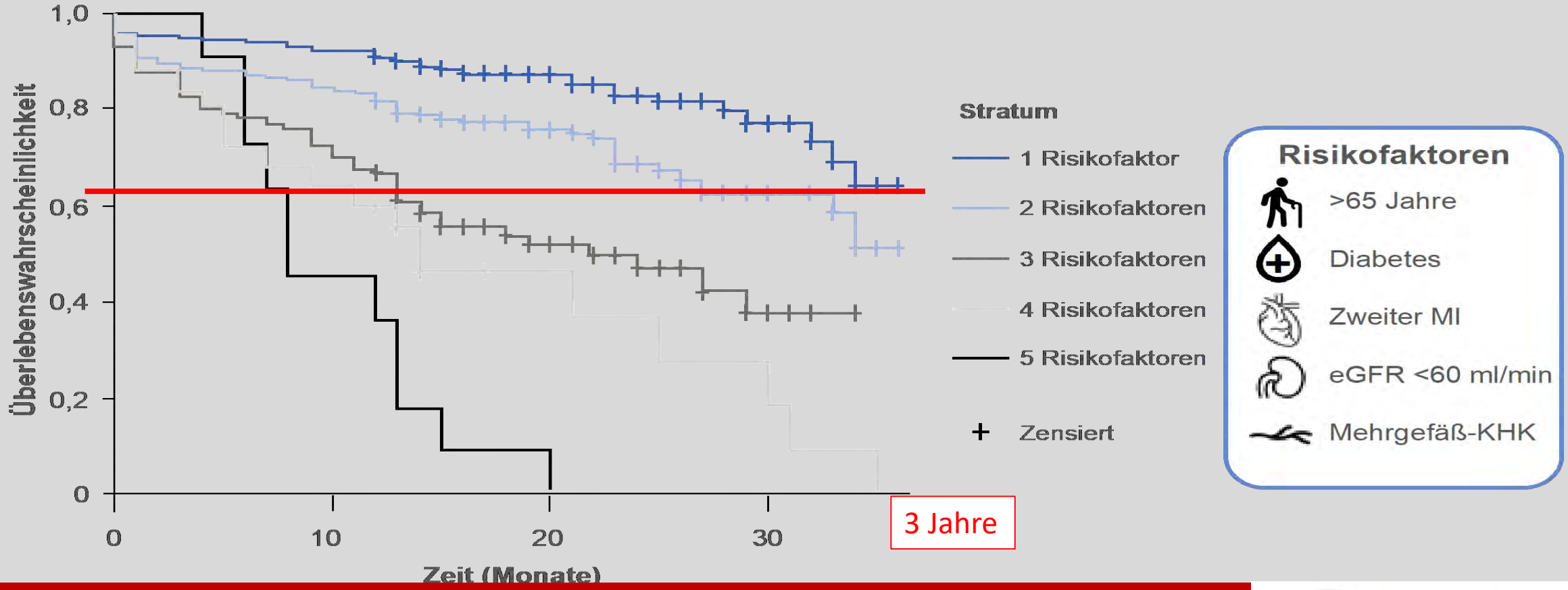
PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Patienten mit mehreren Komorbiditäten haben ein noch höheres MACE-Risiko und können von zusätzlicher Therapie profitieren

N Engl J Med Volume 377(14):1319-1330 October 5, 2017

Kumulative MACE-freie Überlebensrate je nach Anzahl der Risikofaktoren

MACE = major adverse cardiac events



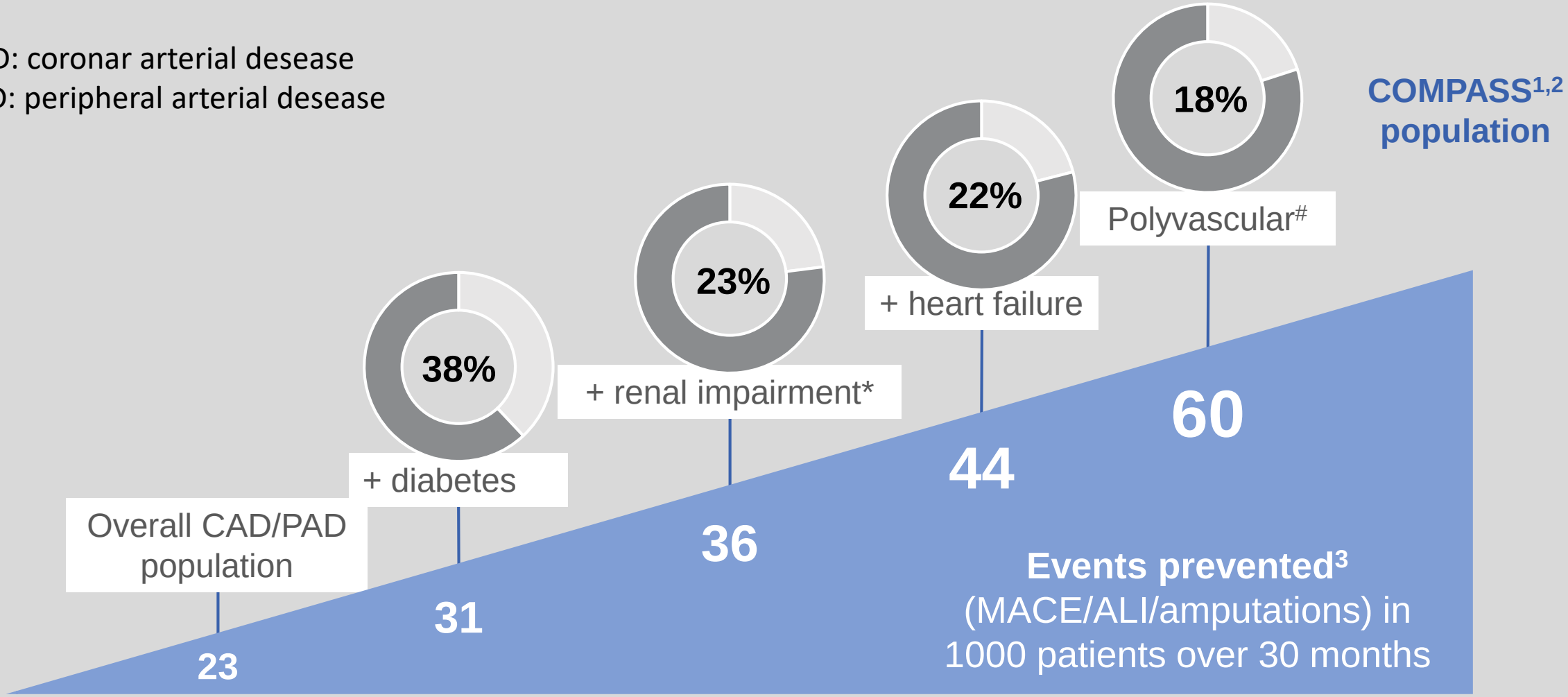
PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Patients at Higher CV Risk Benefit More from Rivaroxaban Vascular Dose 2.5 mg bid plus Aspirin

N Engl J Med Volume 377(14):1319-1330 October 5, 2017

CAD: coronar arterial desease
PAD: peripheral arterial desease

COMPASS[1,2] population

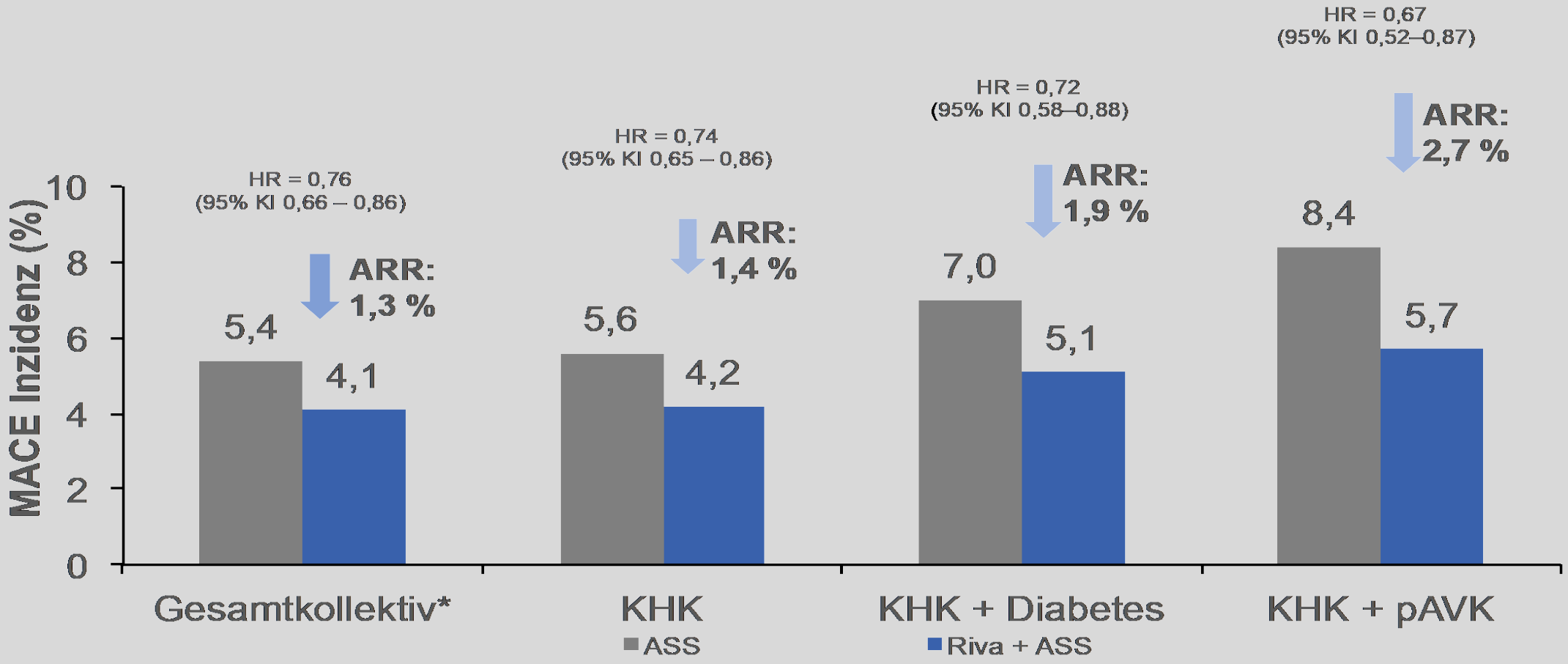


*eGFR <60 ml/min; #>2 vascular beds

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

KHK Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko zeigen einen größeren Nutzen

N Engl J Med Volume 377(14):1319-1330 October 5, 2017



*COMPASS Gesamtpopulation, 91% davon hatten eine KHK;

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Zusammenfassung

- Trotz leitliniengerechter Sekundärprävention besteht für Patienten mit KHK/pAVK ein hohes kardiovaskuläres Risiko.
- Rivaroxaban in vaskulärer Dosierung (2,5 mg 2x tägl.) plus ASS senkt signifikant den kombinierten Endpunkt - MI, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod - und ist dem bisherigen Standard ASS signifikant überlegen.
- Schwere Blutungen sind wie erwartet signifikant erhöht, lagen jedoch auf einem sehr niedrigen Niveau. Tödliche, intrakranielle und Blutungen in ein kritisches Organ sind jedoch nicht signifikant erhöht.
- Die Gesamtmortalität – das ultimative Therapieziel – ist gesenkt um 23% (p = 0,0012)
- Insbesondere bei Patienten mit Komorbiditäten, die ein besonders hohes KV-Risiko haben – erzielt die Zugabe der vaskulären Dosierung von Rivaroxaban zu ASS den absolut betrachtet größten Vorteil.

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK: koronare Herzkrankheit, MI: Myokardinfarkt, KV: kardiovaskulär

Achtung: Take home message

Rivaroxaban und ASS senken bei Pat. mit hohem kardiovasculären Risiko die Mortalität

Registerdaten: Perioperatives Management
Pausieren der DOAK – Kein Bridging

Beyer-Westendorf et al., European Heart J 2014, 35: 1888-1896

Table 4 Effectiveness and safety outcomes of 863 interventional or surgical procedures in NOAC patients at Day 30 ± 5 post-procedure, according to heparin bridging

Outcome at Day 30 ± 5 after procedure	Type of procedures	Procedures without heparin bridging (*N* = 606)	Procedures with heparin bridging (*N* = 257)	*P*-value no bridging vs. bridging
Major cardiovascular events, *n* (%; 95% CI)	Minimal	0 (0.0%; 0.0–0.6)	0 (0.0%; 0.0–1.4)	>0.999
	Minor	4 (0.7%; 0.2–1.7)	1 (0.4%; 0.0–2.1)	0.830
	Major	1 (0.2%; 0.0–0.9)	3 (1.2%; 0.2–3.4)	0.082
	All	5 (0.8%; 0.3–1.9)	4 (1.6%; 0.4–3.9)	0.265
Major bleeding, *n* (%; 95% CI)	Minimal	0 (0.0%; 0.0–0.6)	0 (0.0%; 0.0–1.4)	>0.999
	Minor	2 (0.3%; 0.0–1.2)	1 (0.4%; 0.0–2.1)	0.654
	Major	1 (0.2%; 0.0–0.9)	6 (2.3%; 0.9–5.0)	**0.004**
	All	3 (0.5%; 0.1–1.4)	7 (2.7%; 1.1–5.5)	**0.010**

Kein Heparin-Bridging erforderlich

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Thromboembolische Risikostratefizierung
nach Grunderkrankungen

Risiko hoch	Risiko mittel	Risiko niedrig
VTE < 3 Monate	VTE 3-12 Monate	VTE >12 Monate

VTE = venöse Thrombembolie, VF = Vorhofflimmern, MK = Mitralklappenersatz
AKE = Aortenklappenersatz

Thromboembolische Risikostratefizierung
nach Grunderkrankungen

Risiko hoch	Risiko mittel	Risiko niedrig
VTE < 3 Monate	VTE 3-12 Monate	VTE >12 Monate
VF CHADS2 > 4 o. Insult < 3 Mo	VF CHADS2 3/4 o. Insult > 3 Mo	VF CHADS2 ≤2 ohne Insult

VTE = venöse Thrombembolie, VF = Vorhofflimmern, MK = Mitralklappenersatz
AKE = Aortenklappenersatz

Thromboembolische Risikostratefizierung
nach Grunderkrankungen

Risiko hoch	Risiko mittel	Risiko niedrig
VTE < 3 Monate	VTE 3-12 Monate	VTE >12 Monate
VF CHADS2 > 4 o. Insult < 3 Mo	VF CHADS2 3/4 o. Insult > 3 Mo	VF CHADS2 ≤2 ohne Insult
MKE- o. nicht biskus. AKE		biskus. AKE

VTE = venöse Thrombembolie, VF = Vorhofflimmern, MK = Mitralklappenersatz
AKE = Aortenklappenersatz

Stratifizierung nach Blutungsrisiko

Op.´s mit geringerem Blutungsrisiko und geringerem Thromboserisiko	Op.´s mit höherem Blutungsrisiko und größerem Thromboserisiko
Diagnostische Endoskopie	Große Bauch-, Gefäßop.
Kataraktoperationen	Endoprothetik(Hüfte,Knie)
Dentalchirurgie/Zahnextr.	Lungenoperationen
Punktion kompr. Gefäße	ACVB, Herzklappen
Dematolog. Eingriffe	Neurochirurg. Eingriffe
Hernienchirurgie	Prostata-, Blasenresektionen

NOAK/DOAK bei Operationen ohne CKD

	Niedriges Blutungs-, Embolierisiko GFR > 50 Krea < 1,5	Hohes Blutungs-, Embolierisiko GFR > 50 Krea < 1,5
NOAK-Pause	1 Tag vor Op.	2 Tage vor Op.
NOAK-Wiederbeg.	1 Tag nach Op.	2 Tagen nach Op.
Niedriges TE-Risiko	Kein bridging	Kein bridging
Mittleres TE-Risiko	Kein bridging	Kein bridging NMH prophyl. halbe Dosis
Hohes TE-Risiko	Kein Bridging, aber am Op.-Tag halbe Dosis abends	Bridging NMH subther. halbe Dosis
Thromboseproph	nein	Ja

NOAK/DOAK bei Operationen mit CKD

	mäßiges Blutungs-, Embolierisiko GFR < 50 Krea < 1,5	Hohes Blutungs-, Embolierisiko GFR < 50 Krea > 1,5
NOAK-Pause	2 Tag vor Op.	3 Tage vor Op.
NOAK-Wiederbeg.	1 Tag nach Op.	2 Tagen nach Op.
Niedriges TE-Risiko	Kein bridging	Kein bridging
Mittleres TE-Risiko	Kein bridging	Kein bridging NMH prophyl. halbe Dosis
Hohes TE-Risiko	Kein Bridging, aber am Op.-Tag halbe Dosis abends	Bridging NMH subther. halbe Dosis
Thromboseproph	nein	Ja

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Umgang mit VKA bei Operationen

	Niedriges Blutungsrisiko	Hohes Blutungsrisiko
VKA-Pause	keine Pause INR <2,2	7 Tage vor Op.
VKA-Wiederbeginn	durchgehend	nach ? Tagen
Niedriges TE-Risiko	durchgehend Kein bridging	NMH (übl. Prophylaxe)
Mittleres TE-Risiko	durchgehend Kein bridging	NMH (übl. Prophylaxe)
Hohes TE-Risiko	durchgehend Kein Bridging	NMH subtherap.
Thrombose-prophylaxe	nein	Ja

Umgang mit DOAK bei cerebralen Insulten

	Lyseindikation ja	Lyseindikation nein	
DOAK	Pause	Pause	
	Lyse bei Einn. vor 12 Std. u. n. NF u. normale PPT, PTZ mit 0,6 mg KG	kein strukt. Defekt	strukt. Defekt
Niedriges TE-Risiko	Nach 24 Std. NMH prophyl.	DOAK n. 24 Std. weiter	NOAK oder NMH proph.
Mittleres TE-Risiko	Nach 24 Std. NMH prophyl.	DOAK n 24 Std. weiter	NOAK oder NMH proph.
Hohes TE-Risiko	Nach 12 Std. NMH subtherap.	DOAK n. 24 Std. weiter	1 Wo NOAK/ NMH therap.

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Achtung: Take home message

Heparinüberbrückung(bridging) nur bei Hochrisikopatienten

Die Aristophanes- Studie

Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients: The ARISTOPHANES Study

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944
doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232.

Effektivität und Verträglichkeit von oralen Antikoagulantien bei Patienten mit VHF

- **Retrospektive Beobachtungsstudie**
- **Gepoolte Daten von CMS Medicare und**
  - **MarketScan, PharMetrics, Optum und Humana**
- **Identifikationszeitraum: 01/01/2013–30/09/2015**

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

2 Jahre 9 Monate

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Effektivität und Verträglichkeit von oralen Antikoagulantien bei Patienten mit VHF

Ausschlusskriterien:

- **Patienten mit OAC innerhalb von 12 Monaten vor dem Indexdatum***
- **Herzklappenerkrankung**
- **VTE**
- **transientes VHF (Perikarditis, Hyperthyreose, Schilddrüsenerkrankung) oder Herzklappenersatz/Transplantat innerhalb von 12 Monaten vor dem Indexdatum***
- **Schwangerschaft während der Studienlaufzeit**
- **Hüft- oder Kniegelenksersatz-OP innerhalb von 6 Wochen vor dem Indexdatum***

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

Effektivität und Verträglichkeit von oralen Antikoagulantien bei Patienten mit VHF

Ergebnisse

- **Effektivitätsendpunkt:**
  - **Zeit bis zum ersten Schlaganfall/Systemischer Embolie (ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle, systemische Embolien)**
- **Verträglichkeitsendpunkt:**
  - **Zeit bis zur ersten schweren Blutung (gastrointestinale und intrakranielle Blutungen, andere schwere Blutungen)**

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Effektivität und Verträglichkeit von oralen Antikoagulantien bei Patienten mit VHF

Analyse

Eine Gesamtanzahl von 321.182 Patienten mit VHF wurde in die Studie eingeschlossen:

- **Apixaban (n = 63.484)**
- **Dabigatran (n = 27.571)**
- **Rivaroxaban (n = 103.477)**
- **Warfarin (n = 126.650)**

- **Propensity Score Matching (PSM) jeweils im Verhältnis 1:1**
- **Subgruppenanalysen innerhalb der Kohorte: Alter, Niereninsuffizienz und Dosierung* (Auswahl)**

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

Effektivität und Verträglichkeit von oralen Antikoagulantien bei Patienten mit VHF

Die Patienten wurden in folgende PSM Kohorten gruppiert:

- Apixaban–Warfarin (jeweils n = 57.929)
- Dabigatran–Warfarin (jeweils n = 26.838)
- Rivaroxaban–Warfarin (jeweils n = 83.007)
- Apixaban–Dabigatran (jeweils n = 27.096)
- Apixaban–Rivaroxaban (jeweils n = 62.619)
- Dabigatran–Rivaroxaban (jeweils n = 27.538)

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

Baseline-Charakteristika (Auswahl) nach PSM

	Apixaban–Warfarin		Dabigatran–Warfarin		Rivaroxaban–Warfarin	
	Apixaban (n = 57.929)	Warfarin (n = 57.929)	Dabigatran (n = 26.838)	Warfarin (n = 26.838)	Rivaroxaban (n = 83.007)	Warfarin (n = 83.007)
	Mittelwert/%	Mittelwert/%	Mittelwert/%	Mittelwert/%	Mittelwert/%	Mittelwert/%
Alter	74.3	74,2	71,9	72,0	74,4	74,4
Geschlecht						
Männlich	54,1%	53,8%	58,8%	58,6%	55,1%	55,1%
Baseline Komorbidität						
CHA_2DS_2-VASc-Score	3,7	3,7	3,4	3,4	3,7	3,7
HAS-BLED-Score*	3,0	3,0	2,7	2,7	2,9	2,9
Kongestive Herzinsuffizienz	28,5%	28,9%	24,5%	24,8%	27,8%	27,9%
Diabetes Mellitus	34,8%	34,7%	35,0%	35,1%	35,8%	35,7%
Nierenerkrankung	23,0%	23,3%	16,2%	16,6%	20,4%	20,6%
Schlaganfall/Syst. Embolie	12,1%	12,3%	10,1%	10,3%	11,7%	11,9%
Periphere Gefäßerkrankung	19,3%	20,3%	15,6%	16,9%	19,0%	19,5%
Koronare Herzkrankheit	46,2%	45,5%	40,5%	39,7%	44,3%	44,1%
Dosis der Indexverschreibung						
Standarddosis†	77,5%		84,6%		72,1%	
Niedrige Dosis‡	22,5%		15,4%		27,9%	
Follow-up Periode (in Tagen)	200,4	246,9	236,4	246,1	246,9	250,5
Median	135	158	130	156	153	160

*Da der INR-Wert in der Datenbank nicht verfügbar war, wurde ein HAS-BLED-Score kalkuliert im Bereich von 0 bis 9.

†Standarddosis: 5 mg Apixaban, 150 mg Dabigatran, 20 mg Rivaroxaban. ‡Niedrige Dosis: 2,5 mg Apixaban, 75 mg Dabigatran, 10 mg oder 15 mg Rivaroxaban. Insgesamt erhielten 4.510 Patienten in der Rivaroxaban–Warfarin-Kohorte

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Baseline-Charakteristika (Auswahl) nach PSM

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

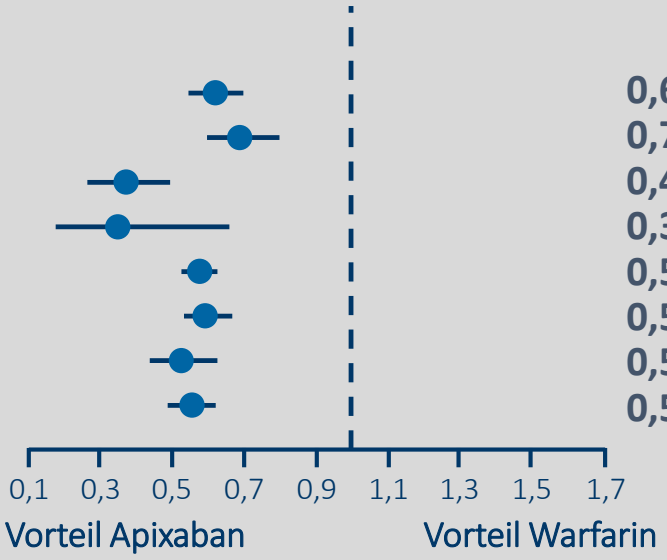
	Apixaban–Dabigatran		Apixaban–Rivaroxaban		Dabigatran–Rivaroxaban	
	Apixaban (n = 27.096)	Dabigatran (n = 27.096)	Apixaban (n = 62.619)	Rivaroxaban (n = 62.619)	Dabigatran (n = 27.538)	Rivaroxaban (n = 27.538)
	Mittelwert/%	Mittelwert/%	Mittelwert/%	Mittelwert/%	Mittelwert/%	Mittelwert/%
Alter	71,7	71,6	73,1	72,9	71,4	71,4
Geschlecht						
Männlich	59,3%	59,1%	55,2%	54,8%	59,5%	59,8%
Baseline Komorbidität						
CHA_2DS_2-VASc-Score	3,3	3,3	3,5	3,5	3,3	3,3
HAS-BLED-Score*	2,6	2,7	2,9	2,8	2,6	2,6
Kongestive Herzinsuffizienz	23,6%	24,1%	26,6%	26,1%	23,9%	23,9%
Diabetes Mellitus	33,6%	34,2%	33,5%	32,9%	34,4%	34,7%
Nierenerkrankung	16,1%	16,0%	20,9%	20,8%	15,8%	15,9%
Schlaganfall/Syst. Embolie	9,7%	9,9%	11,2%	11,0%	9,8%	10,0%
Periphere Gefäßerkrankung	15,6%	15,5%	18,1%	18,4%	15,3%	16,2%
Koronare Herzkrankheit	39,7%	40,1%	44,6%	43,5%	39,8%	39,8%
Dosis der Indexverschreibung						
Standarddosis†	83,2%	84,8%	79,3%	73,3%	85,0%	76,7%
Niedrige Dosis‡	16,8%	15,2%	20,7%	26,7%	15,0%	23,3%
Follow-up Periode (in Tagen)	198,9	235,5	198,6	240,1	234,6	241,2
Median	133	130	133	149	128	149

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Ergebnisse: Apixaban vs. Warfarin

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

	Apixaban	Warfarin	Hazard Ratio (95% KI)
	Anzahl der Ereignisse/(Ereignisrate per 100 Personenjahre)		
Schlaganfall/Syst. Embolie	438 (1,36)	820 (2,08)	0,61 (0,54–0,69)
ischämisch	353 (1,10)	577 (1,46)	0,70 (0,61–0,80)
hämorrhagisch	76 (0,24)	213 (0,54)	0,42 (0,32–0,54)
systemische Embolie	15 (0,05)	45 (0,11)	0,39 (0,22–0,70)
Schwere Blutungen	1.145 (3,58)	2.282 (5,84)	0,58 (0,54–0,62)
gastrointestinal	573 (1,78)	1.101 (2,79)	0,59 (0,54–0,66)
intrakraniell	165 (0,51)	363 (0,91)	0,54 (0,45–0,65)
andere Blutungen	474 (1,48)	971 (2,46)	0,56 (0,50–0,62)



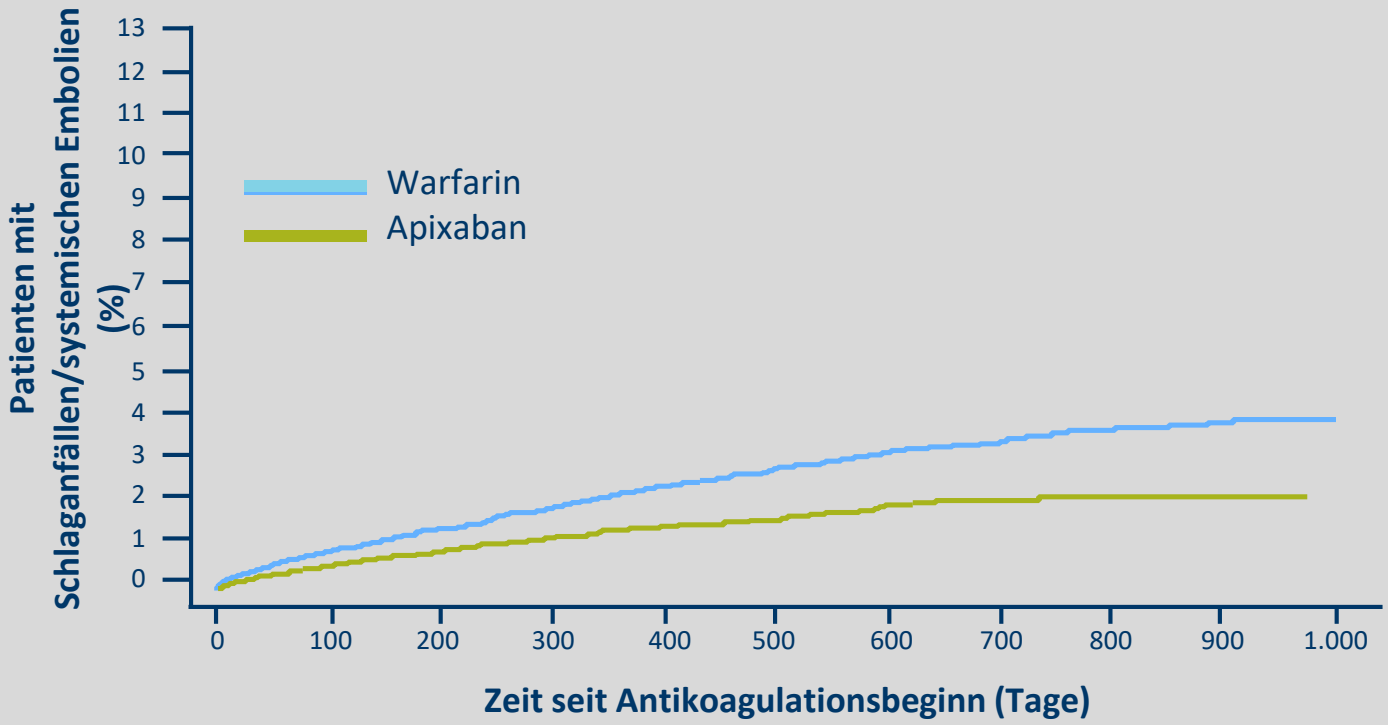
Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

KI: Konfidenz Intervall

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Schlaganfälle/Systemische Embolien

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



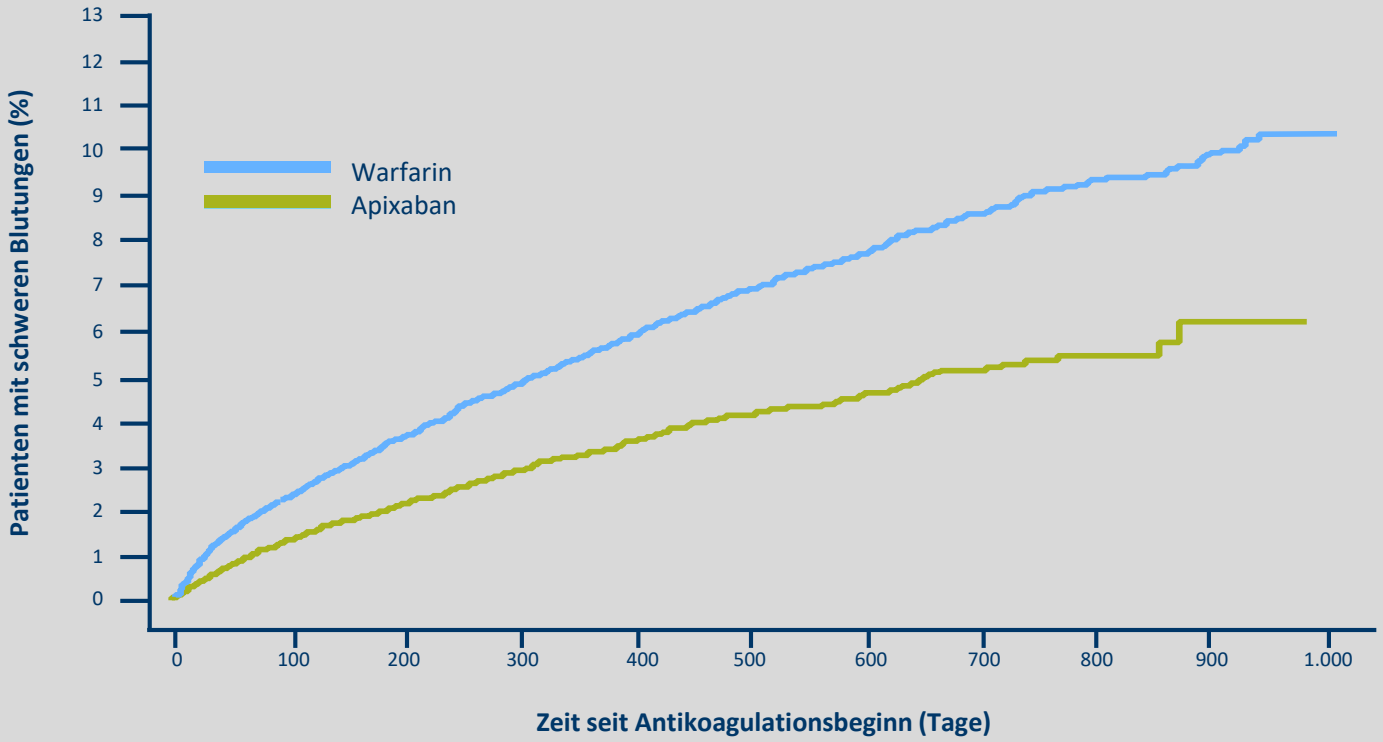
Anzahl Patienten unter Risiko

Warfarin	57.929	35.691	21.097	12.563	8.006	5.067	2.994	1.444	574	81	0
Apixaban	57.929	39.612	24.415	16.402	11.607	8.446	6.039	3.911	2.301	1.096	50

Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

Schwere Blutungen

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



Anzahl Patienten unter Risiko

Warfarin	57.929	35.516	20.993	12.504	7.963	5.033	2.967	1.426	569	80	0
Apixaban	57.929	39.341	24.187	16.219	11.469	8.333	5.945	3.838	2.252	1.096	50

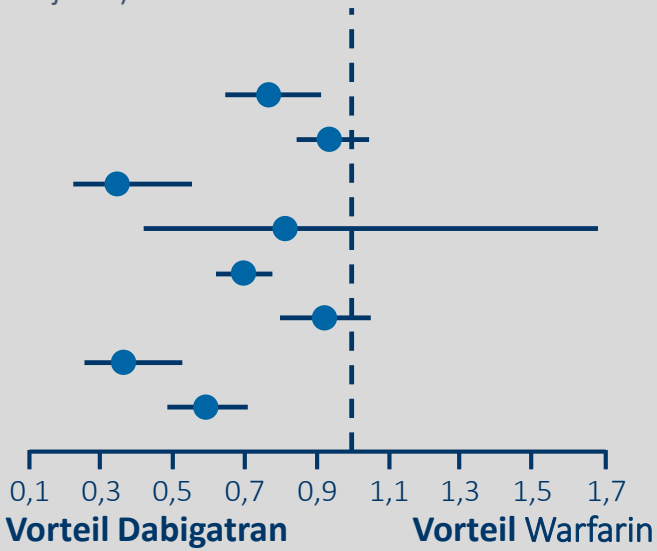
Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Ergebnisse: Dabigatran vs. Warfarin

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

	Dabigatran	Warfarin	Hazard Ratio (95% KI)
	Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate per 100 Personenjahre)		
Schlaganfall/Syst. Embolie	259 (1,48)	338 (1,85)	0,80 (0,68–0,94)
ischämisch	218 (1,24)	244 (1,34)	0,93 (0,77–1,12)
hämorrhagisch	29 (0,16)	83 (0,45)	0,36 (0,24–0,56)
systemische Embolie	12 (0,07)	16 (0,09)	0,78 (0,37–1,65)
Schwere Blutungen	624 (3,57)	887 (4,90)	0,73 (0,66–0,81)
gastrointestinal	370 (2,11)	420 (2,30)	0,92 (0,80–1,05)
intrakraniell	68 (0,39)	157 (0,86)	0,45 (0,34–0,60)
andere Blutungen	235 (1,34)	368 (2,02)	0,66 (0,56–0,78)

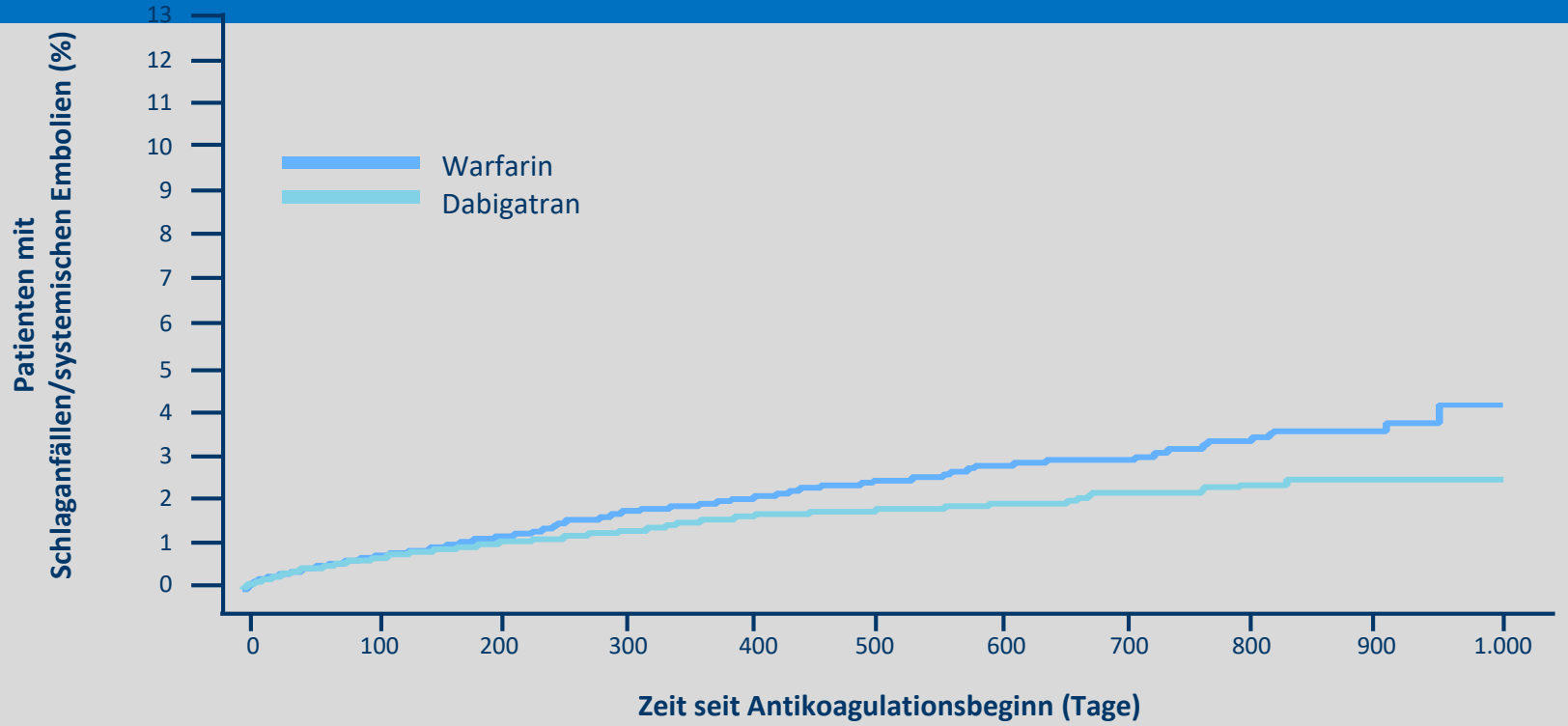


Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

KI: Konfidenz Intervall

Schlaganfälle/Systemische Embolien

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



Anzahl Patienten unter Risiko

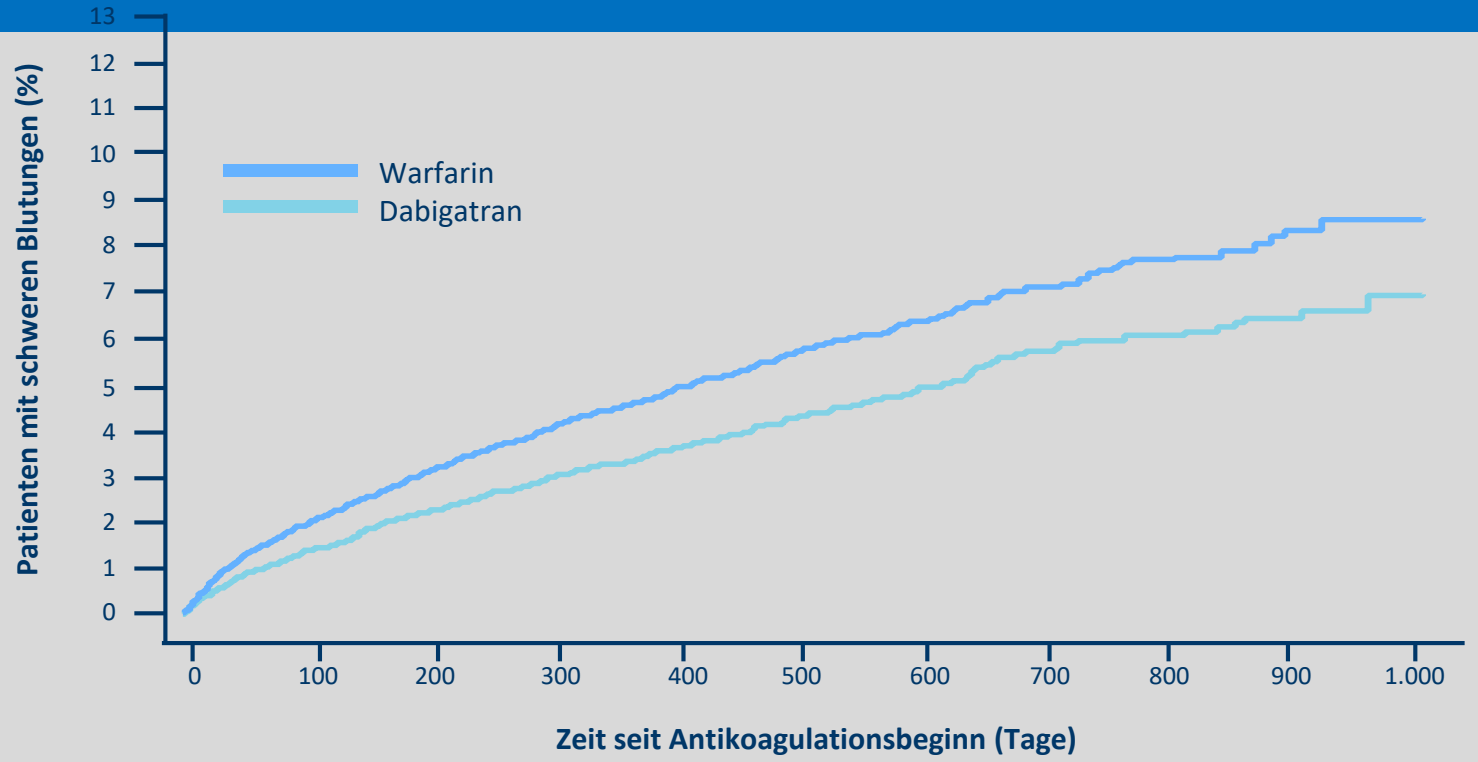
Warfarin	26.838	16.288	10.324	7.187	5.277	3.980	2.906	1.959	1.217	638	22
Dabigatran	26.838	18.379	11.246	7.558	5.328	3.890	2.812	1.800	1.026	494	25

Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Schwere Blutungen

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



Anzahl Patienten unter Risiko

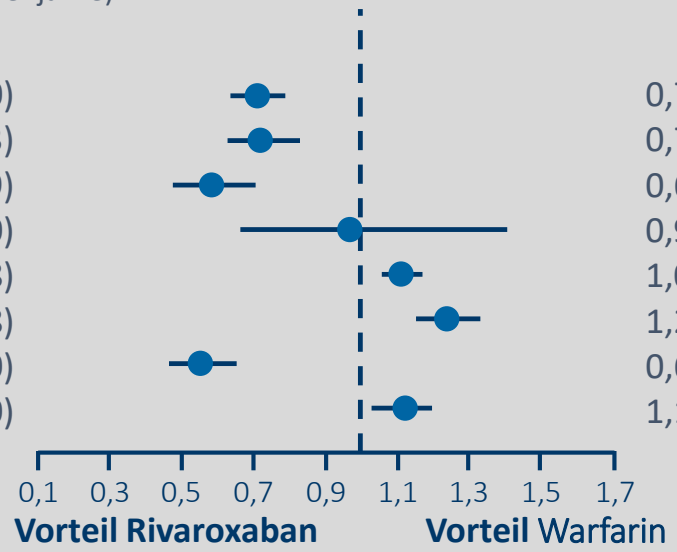
Warfarin	26.838	16.242	10.294	7.158	5.255	3.960	2.888	1.942	1.207	630	22
Dabigatran	26.838	18.267	11.159	7.505	5.286	3.850	2.777	1.772	1.011	484	25

Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

Ergebnisse: Rivaroxaban vs. Warfarin

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

	Rivaroxaban	Warfarin	Hazard Ratio (95% KI)
	Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate per 100 Personenjahre)		
Schlaganfall/Syst. Embolie	849 (1,50)	1.145 (2,00)	0,75 (0,69–0,82)
ischämisch	618 (1,09)	824 (1,43)	0,76 (0,69–0,85)
hämorrhagisch	184 (0,32)	284 (0,49)	0,66 (0,55–0,79)
systemische Embolie	54 (0,09)	57 (0,10)	0,96 (0,66–1,40)
Schwere Blutungen	3.235 (5,76)	3.063 (5,38)	1,07 (1,02–1,13)
gastrointestinal	1.813 (3,21)	1.480 (2,58)	1,25 (1,16–1,34)
intrakraniell	329 (0,58)	519 (0,90)	0,64 (0,56–0,74)
andere Blutungen	1.362 (2,41)	1.264 (2,20)	1,10 (1,02–1,18)



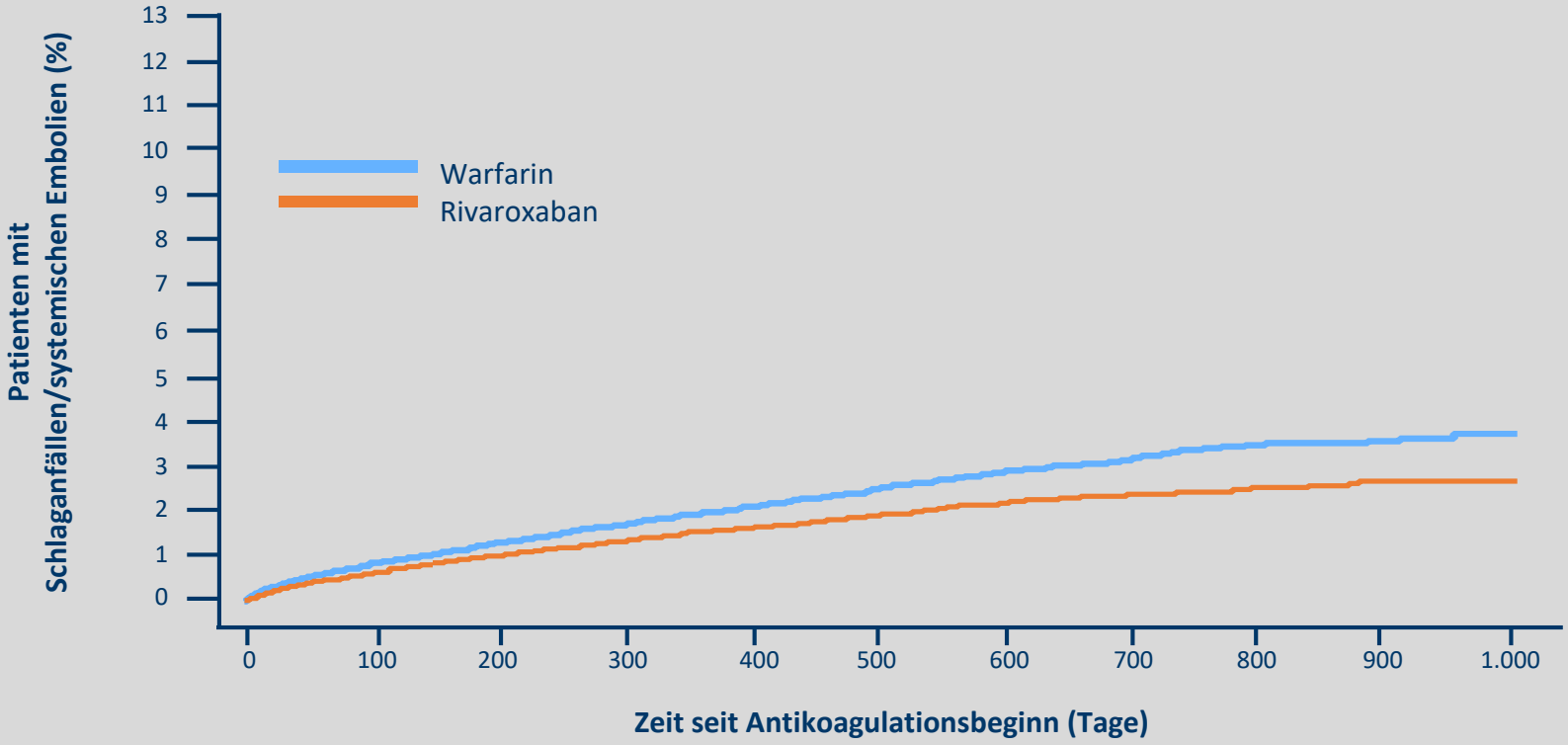
Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

KI: Konfidenz Intervall

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Schlaganfälle/Systemische Embolien

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



Anzahl Patienten unter Risiko

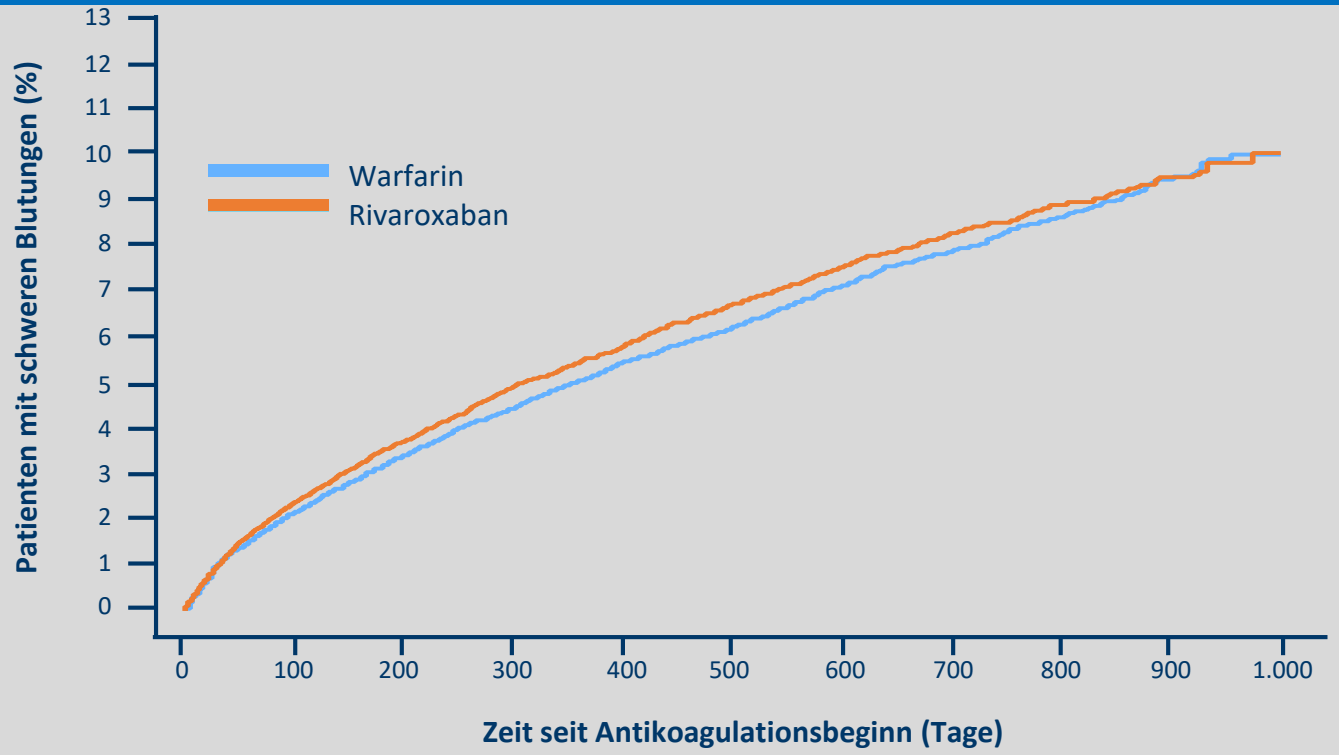
Warfarin	83.007	53.126	35.112	24.360	17.641	12.822	9.067	5.885	3.517	1.540	46
Rivaroxaban	83.007	57.304	35.412	23.959	17.079	12.476	8.958	5.853	3.471	1.680	75

Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Schwere Blutungen

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



Anzahl Patienten unter Risiko

Warfarin	83.007	52.605	34.791	24.118	17.428	12.670	8.953	5.811	3.476	1.520	45
Rivaroxaban	83.007	56.916	35.133	23.744	16.895	12.341	8.836	5.765	3.418	1.644	73

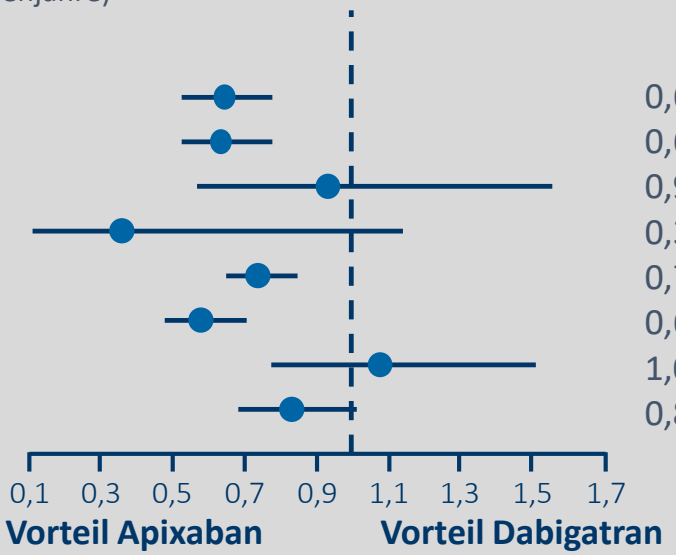
Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Ergebnisse: Apixaban vs. Dabigatran

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

	Apixaban	Dabigatran	Hazard Ratio (95% KI)
	Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate per 100 Personenjahre)		
Schlaganfall/Syst. Embolie	163 (1,09)	258 (1,46)	0,69 (0,56–0,84)
ischämisch	136 (0,91)	217 (1,23)	0,68 (0,55–0,84)
hämorrhagisch	24 (0,16)	29 (0,16)	0,91 (0,53–1,55)
systemische Embolie	4 (0,03)	12 (0,07)	0,37 (0,12–1,16)
Schwere Blutungen	426 (2,86)	623 (3,54)	0,77 (0,68–0,87)
gastrointestinal	215 (1,44)	369 (2,09)	0,65 (0,55–0,77)
intrakraniell	63 (0,42)	68 (0,38)	1,06 (0,74–1,51)
andere Blutungen	175 (1,17)	235 (1,33)	0,84 (0,69–1,02)



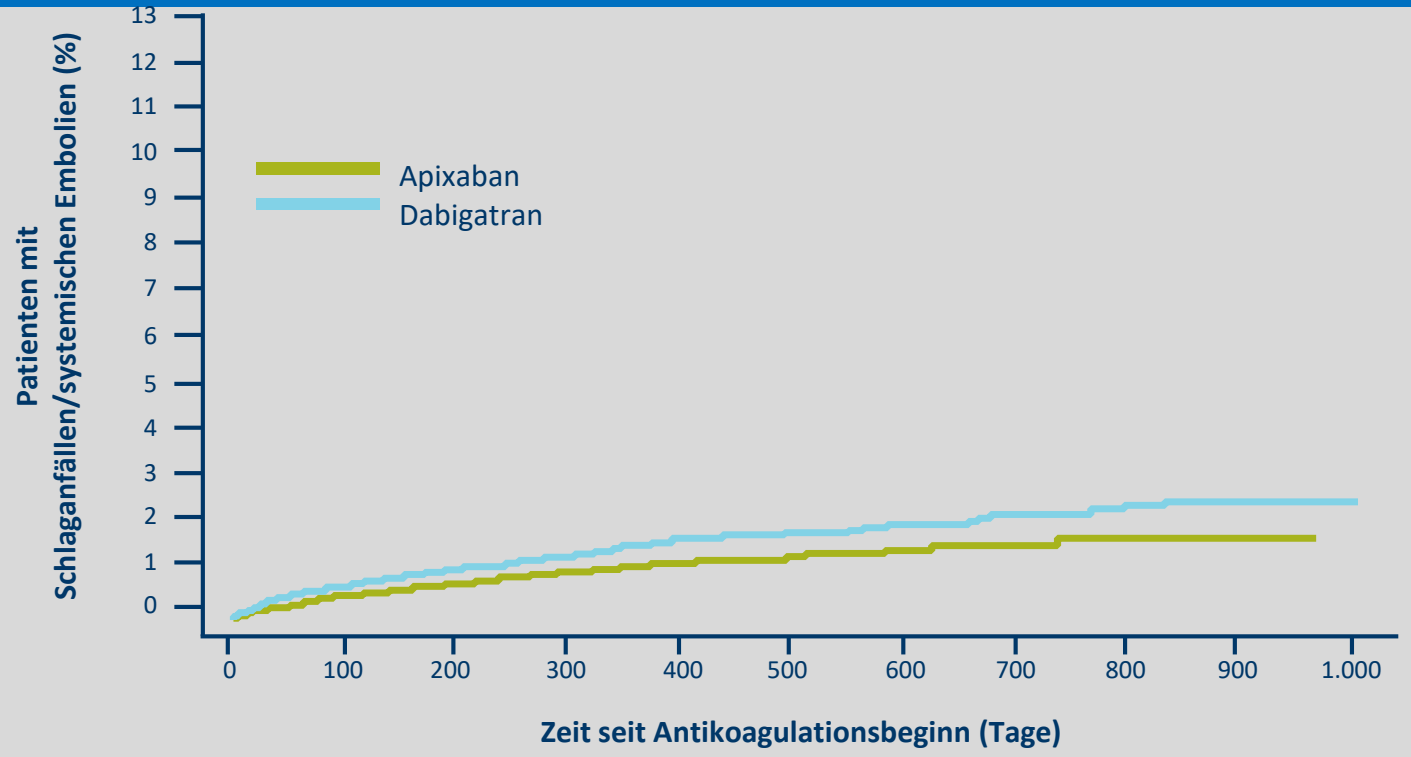
Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

KI: Konfidenz Intervall

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Schlaganfälle/Systemische Embolien

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



Anzahl Patienten unter Risiko

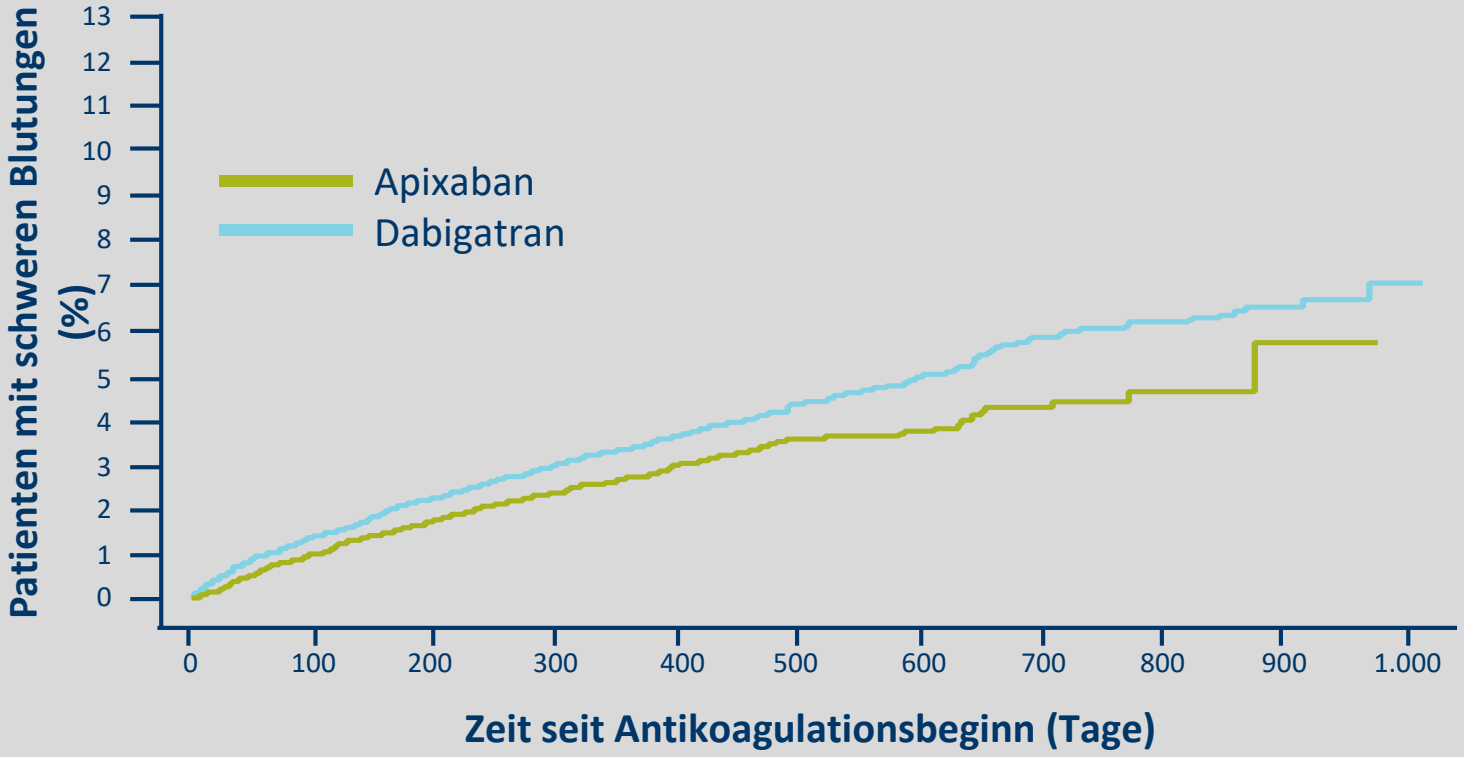
Apixaban	27.096	16.514	9.727	5.843	3.703	2.369	1.390	678	256	32	0
Dabigatran	27.096	16.423	10.378	7.217	5.290	3.986	2.902	1.960	1.218	639	22

Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Schwere Blutungen

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



Anzahl Patienten unter Risiko

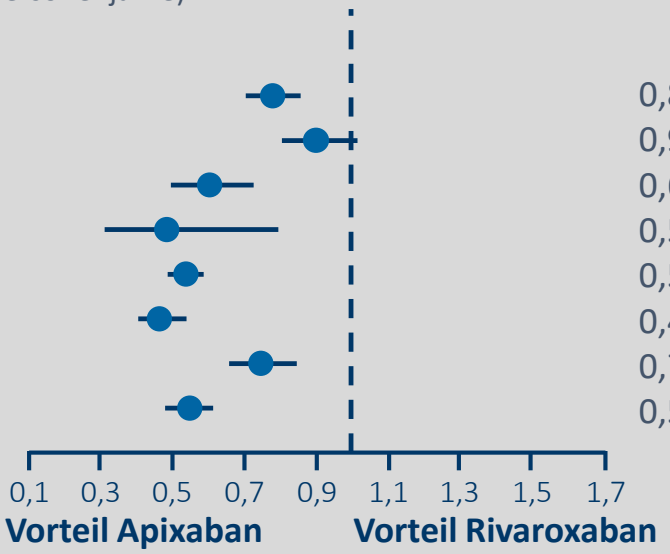
Apixaban	27.096	16.469	9.686	5.824	3.689	2.356	1.379	670	253	32	0
Dabigatran	27.096	16.376	10.348	7.188	5.268	3.966	2.884	1.943	1.208	631	22

Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

Ergebnisse: Apixaban vs. Rivaroxaban

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

	Apixaban	Rivaroxaban	Hazard Ratio (95% KI)
	Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate per 100 Personenjahre)		
Schlaganfall/Syst. Embolie	444 (1,29)	622 (1,50)	0,80 (0,71–0,91)
ischämisch	356 (1,03)	447 (1,07)	0,90 (0,78–1,03)
hämorrhagisch	76 (0,22)	146 (0,35)	0,60 (0,45–0,79)
systemische Embolie	17 (0,05)	38 (0,09)	0,50 (0,28–0,89)
Schwere Blutungen	1.167 (3,40)	2.386 (5,79)	0,55 (0,51–0,59)
gastrointestinal	585 (1,70)	1.345 (3,25)	0,49 (0,44–0,54)
intrakraniell	167 (0,48)	250 (0,60)	0,78 (0,64–0,95)
andere Blutungen	485 (1,41)	978 (2,35)	0,56 (0,50–0,62)

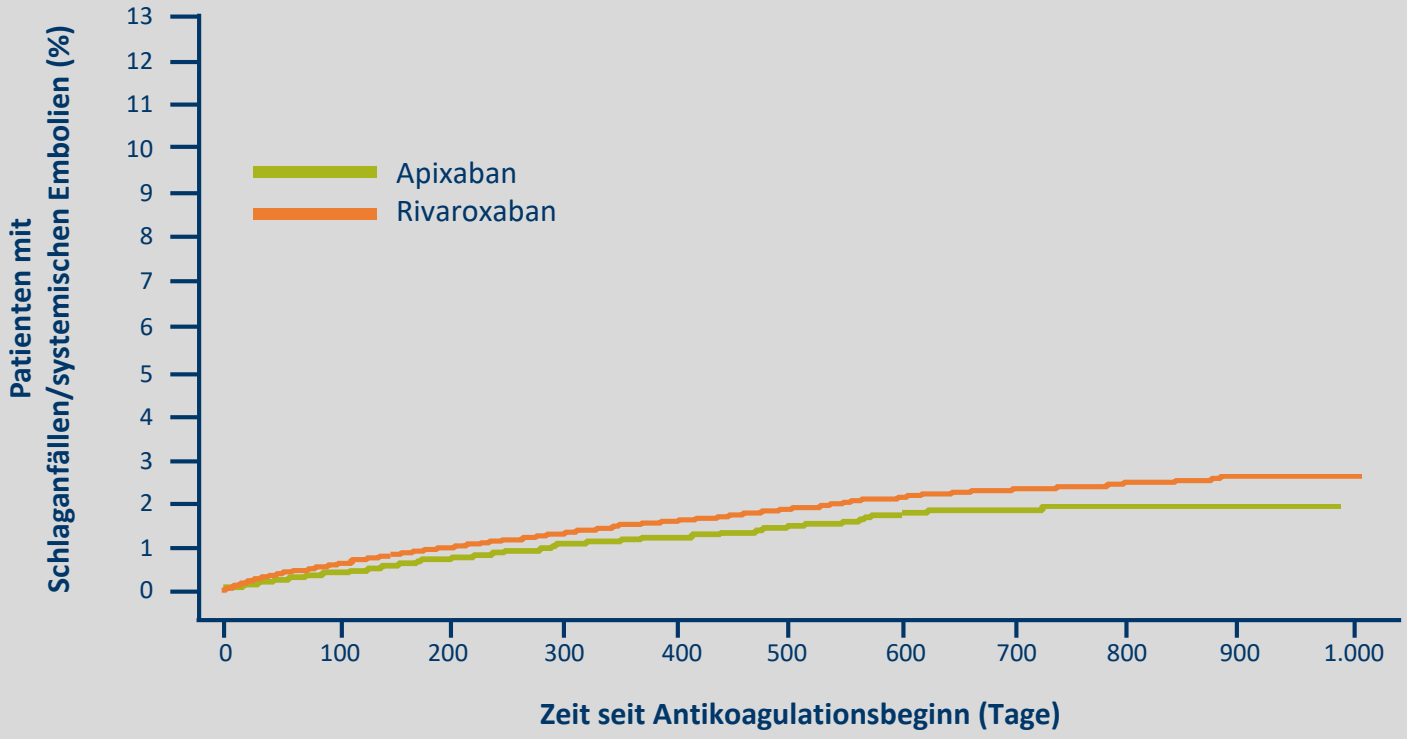


Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

KI: Konfidenz Intervall

Schlaganfälle/Systemische Embolien

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



Anzahl Patienten unter Risiko

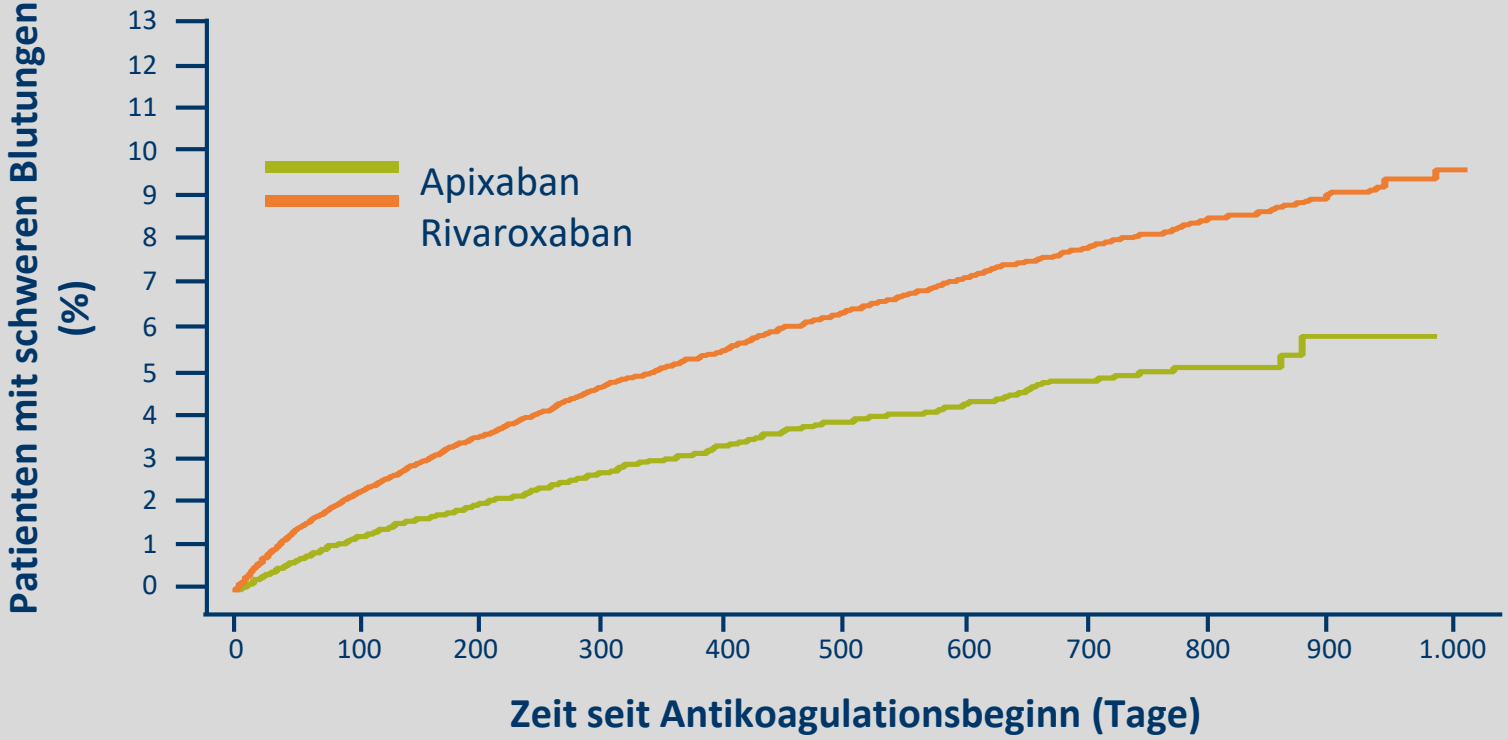
Apixaban	62.619	38.329	22.487	13.386	8.511	5.370	3.164	1.532	608	87	0
Rivaroxaban	62.619	39.534	25.754	17.663	12.671	9.097	6.317	4.083	2.453	1.086	27

Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Schwere Blutungen

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



Anzahl Patienten unter Risiko

Apixaban	62.619	38.142	22.381	13.324	8.466	5.337	3.136	1.513	603	86	0
Rivaroxaban	62.619	39.158	25.545	17.517	12.547	8.996	6.239	4.036	2.427	1.072	25

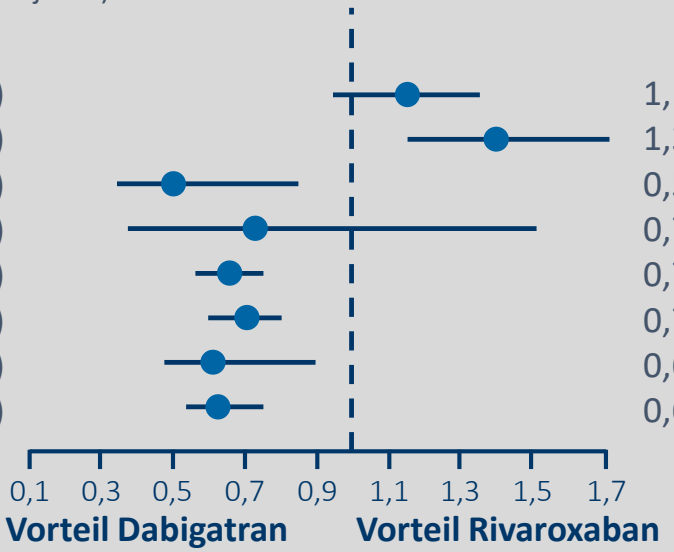
Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Ergebnisse: Dabigatran vs. Rivaroxaban

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

	Dabigatran	Rivaroxaban	Hazard Ratio (95% KI)
	Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate per 100 Personenjahre)		
Schlaganfall/Syst. Embolie	259 (1,45)	231 (1,26)	1,15 (0,96–1,37)
ischämisch	218 (1,22)	163 (0,89)	1,37 (1,12–1,68)
hämorrhagisch	29 (0,16)	54 (0,29)	0,55 (0,35–0,87)
systemische Embolie	12 (0,07)	17 (0,09)	0,72 (0,35–1,51)
Schwere Blutungen	627 (3,52)	922 (5,06)	0,70 (0,63–0,77)
gastrointestinal	371 (2,08)	515 (2,81)	0,74 (0,65–0,84)
intrakraniell	68 (0,38)	104 (0,56)	0,67 (0,50–0,91)
andere Blutungen	237 (1,32)	378 (2,06)	0,64 (0,55–0,76)

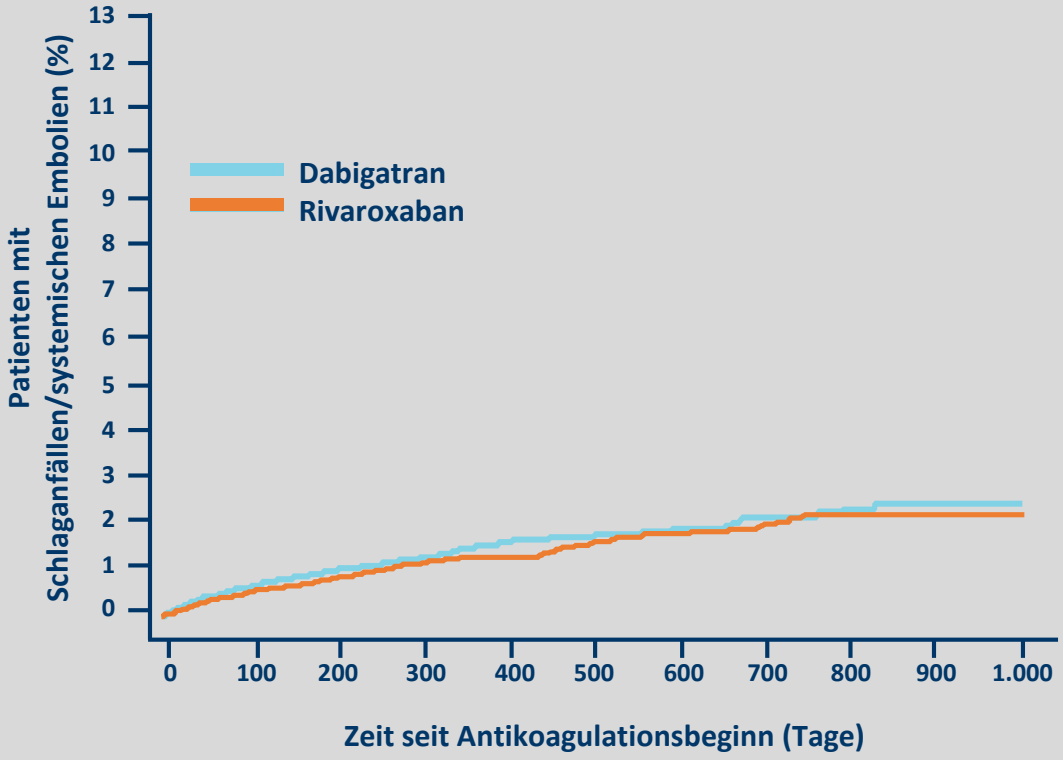


Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

KI: Konfidenz Intervall

Schlaganfälle/Systemische Embolien

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



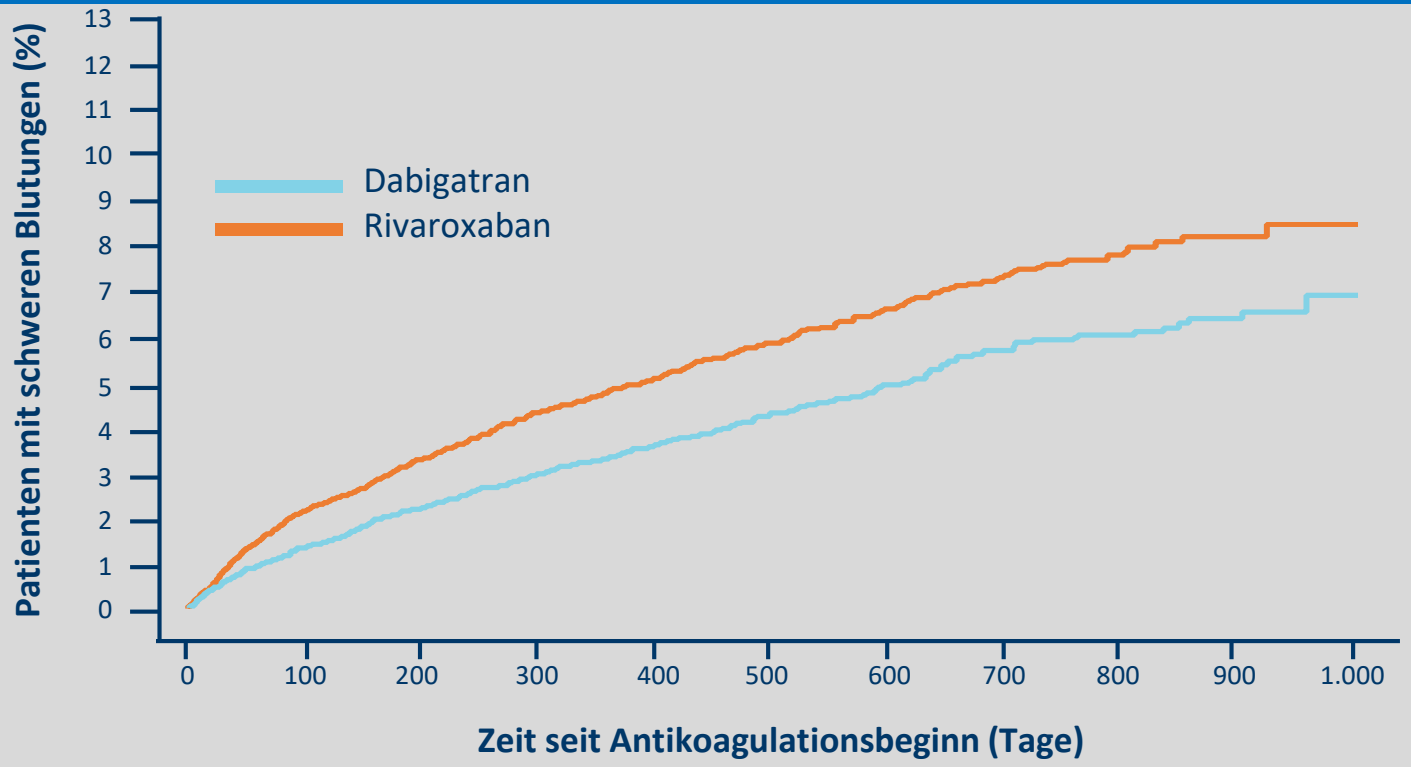
Anzahl Patienten unter Risiko

Dabigatran	27.538	16.637	10.500	7.292	5.341	4.024	2.931	1.973	1.225	642	22
Rivaroxaban	27.538	17.385	11.378	7.834	5.648	4.031	2.820	1.816	1.082	472	11

Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

Schwere Blutungen

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



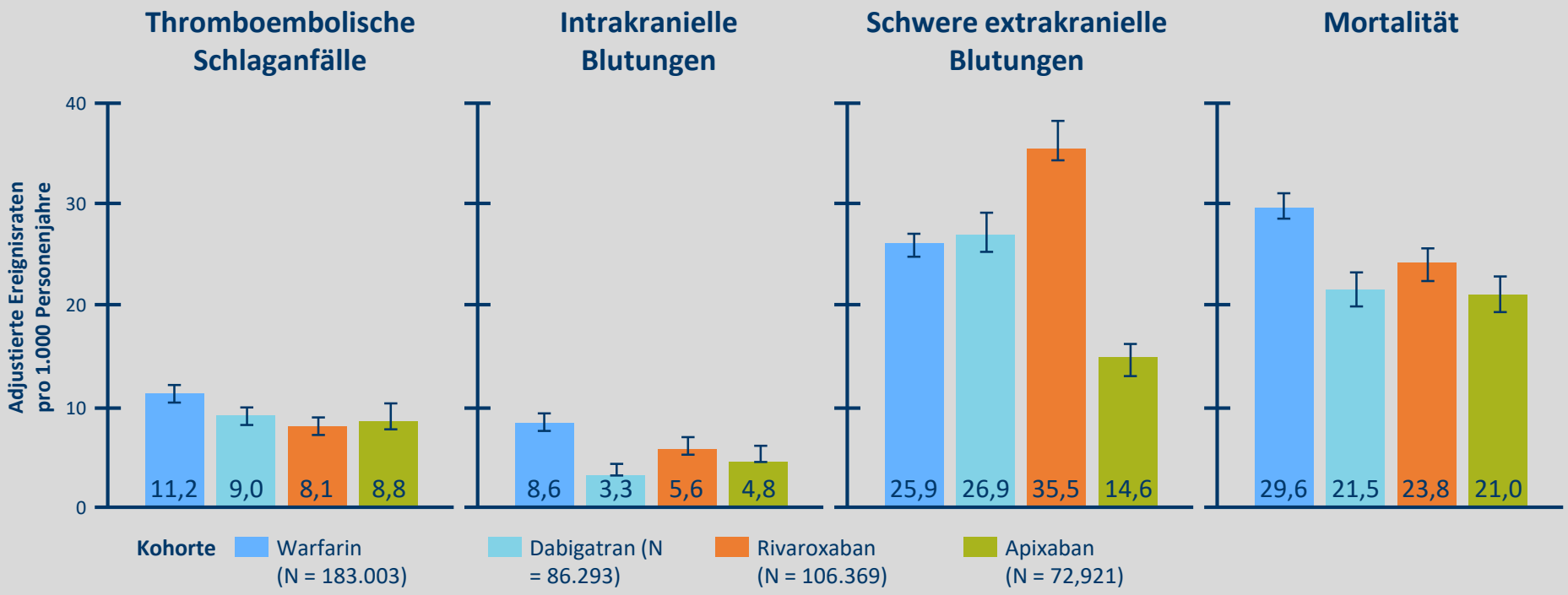
Anzahl Patienten unter Risiko

Dabigatran	27.538	16.591	10.471	7.263	5.319	4.004	2.913	1.956	1.215	634	22
Rivaroxaban	27.538	17.240	11.282	7.767	5.592	3.984	2.780	1.791	1.068	467	10

Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

Vergleich von Schlaganfällen, Blutungen und Mortalität bei älteren VHF-Patienten, die mit OACs behandelt wurden

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

*gewichtete Kohortengrößen werden gezeigt

OAC: Orale Antikoagulantien, NOAC: Nicht-Vitamin K abhängiges orales Antikoagulans, VHF: Nicht-valvuläres Vorhofflimmern

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Subgruppenanalyse: Niereninsuffizienz D vs .M

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

DOAK/NOAK

WARFARIn

Schlaganfälle / Systemische Embolien

Subgruppe	Apixaban vs. Warfarin HR (95% KI)	Dabigatran vs. Warfarin HR (95% KI)	Rivaroxaban vs. Warfarin HR (95% KI)
Niereninsuffizienz			
Nein	0,59 (0,51–0,68)	0,87 (0,72–1,05)†*	0,75 (0,67–0,83)
Ja	0,66 (0,55–0,81)	0,62 (0,45–0,86)†*	0,77 (0,66–0,91)
Dosierung			
Niedrig	0,62 (0,50–0,77)	1,30 (0,92–1,82)‡	0,87 (0,75–1,01)
Standard	0,68 (0,59–0,80)	0,85 (0,70–1,05)	0,76 (0,67–0,86)

Schwere Blutungen

Subgruppe	Apixaban vs. Warfarin HR (95% KI)	Dabigatran vs. Warfarin HR (95% KI)	Rivaroxaban vs. Warfarin HR (95% KI)
Niereninsuffizienz			
Nein	0,60 (0,55–0,66)	0,73 (0,65–0,83)†	1,12 (1,06–1,19)*
Ja	0,55 (0,49–0,61)	0,71 (0,60–0,85)†	1,01 (0,93–1,09)*
Dosierung			
Niedrig	0,57 (0,50–0,65)	0,89 (0,73–1,09)‡	1,11 (1,02–1,20)
Standard	0,64 (0,59–0,70)	0,72 (0,63–0,81)	1,11 (1,04–1,18)

Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

Grafiken adaptiert nach Lip et al.

*Signifikante Interaktionen wurden gefunden. †Alter wurde in das Modell eingeschlossen, weil es nach PSM für Dabigatran und Warfarin Patienten mit Nierenerkrankung nicht ausgeglichen war.
‡Charlson-Komorbiditäts-Index, Anämie und Gerinnungsstörungen wurden in das Model eingeschlossen, weil sie nach PSM zwischen 75 mg Dabigatran and Warfarin Patienten nicht ausgeglichen waren.
CCI: Charlson Comorbidity Index, KI: Konfidenz Intervall, HR: Hazard Ratio, NOAC: Nicht-Vitamin K abhängiges orales Antikoagulans, PSM: Propensity Score Matching

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

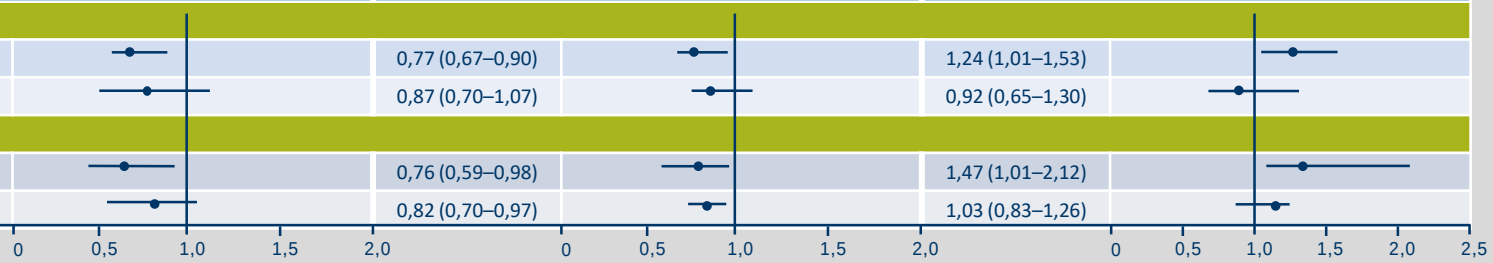
Subgruppenanalyse: Niereninsuffizienz D vs D

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

DOAK/NOAK

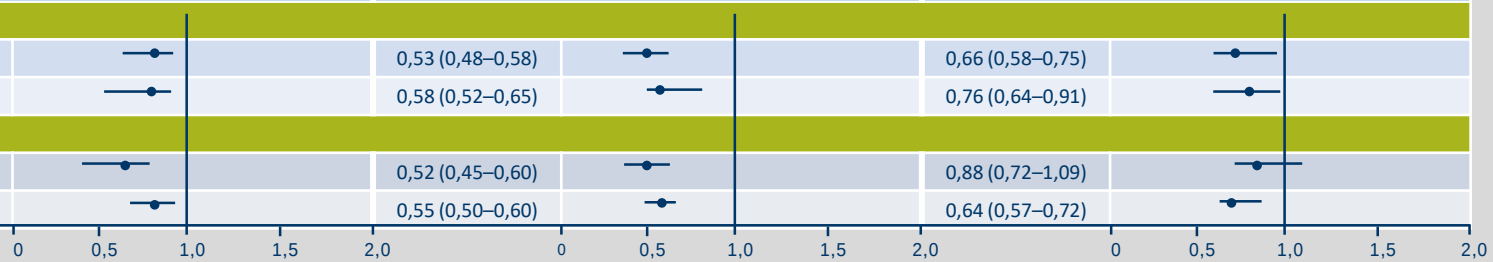
Schlaganfälle / Systemische Embolien

Subgruppe	Apixaban vs. Dabigatran HR (95% KI)	Apixaban vs. Rivaroxaban HR (95% KI)	Dabigatran vs. Rivaroxaban HR (95% KI)
Niereninsuffizienz			
Nein	0,67 (0,54–0,85)	0,77 (0,67–0,90)	1,24 (1,01–1,53)
Ja	0,74 (0,50–1,10)	0,87 (0,70–1,07)	0,92 (0,65–1,30)
Dosierung			
Niedrig	0,64 (0,42–0,97)	0,76 (0,59–0,98)	1,47 (1,01–2,12)
Standard	0,79 (0,62–1,01)	0,82 (0,70–0,97)	1,03 (0,83–1,26)



Schwere Blutungen

Subgruppe	Apixaban vs. Dabigatran HR (95% KI)	Apixaban vs. Rivaroxaban HR (95% KI)	Dabigatran vs. Rivaroxaban HR (95% KI)
Niereninsuffizienz			
Nein	0,79 (0,68–0,92)	0,53 (0,48–0,58)	0,66 (0,58–0,75)
Ja	0,72 (0,58–0,90)	0,58 (0,52–0,65)	0,76 (0,64–0,91)
Dosierung			
Niedrig	0,60 (0,46–0,79)	0,52 (0,45–0,60)	0,88 (0,72–1,09)
Standard	0,85 (0,73–0,99)	0,55 (0,50–0,60)	0,64 (0,57–0,72)



Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

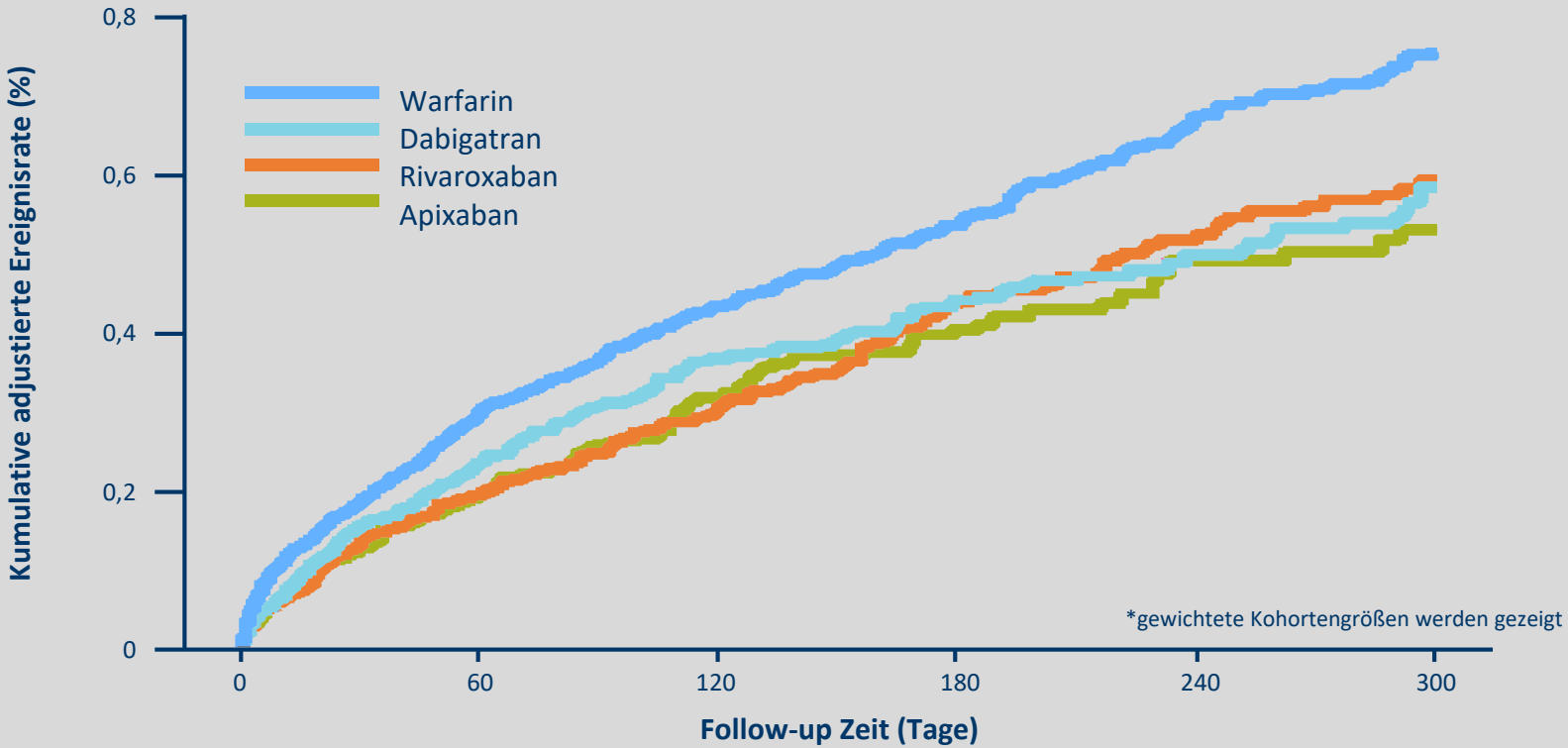
DOAK/NOAK

Grafiken adaptiert nach Lip et al.
*Signifikante Interaktionen wurden gefunden. KI: Konfidenz Intervall, HR: Hazard Ratio, NOAC: Nicht-Vitamin K abhängiges orales Antikoagulans

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Thromboembolische Schlaganfälle

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



Warfarin	183.003	119.051	58.261	41.797	27.869	20.091
Dabigatran	86.293	46.264	24.764	18.037	12.570	9.387
Rivaroxaban	106.369	61.124	35.676	25.738	18.068	13.399
Apixaban	72.921	38.260	20.583	13.562	8.589	5.679

Gewichtete Anzahl unter Risiko

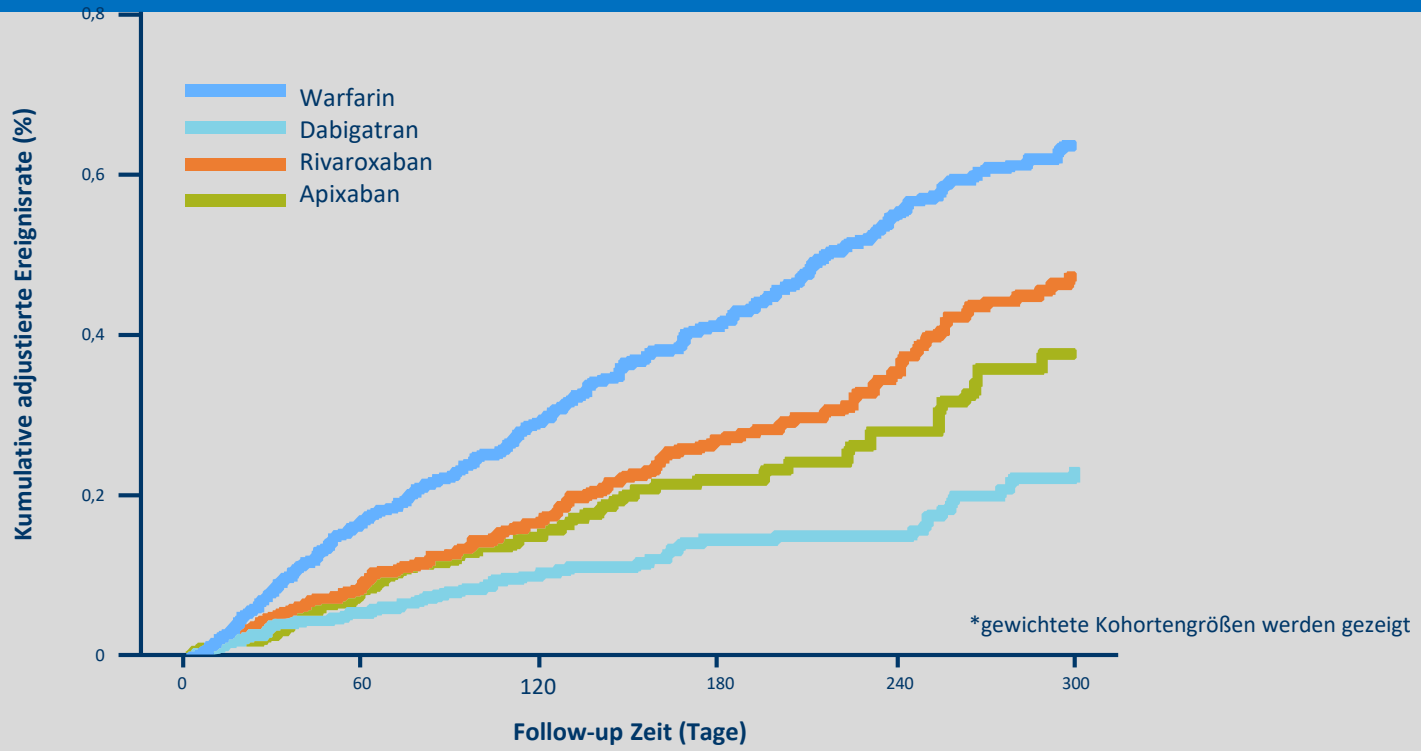
Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

OAC: Orale Antikoagulantien, NOAC: Nicht-Vitamin K abhängiges orales Antikoagulans, VHF: Nicht-valvuläres Vorhofflimmern

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Intrakranielle Blutungen

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



Warfarin	183.003	119.051	58.261	41.797	27.869	20.091
Dabigatran	86.293	46.264	24.764	18.037	12.570	9.387
Rivaroxaban	106.369	61.124	35.676	25.738	18.068	13.399
Apixaban	72.921	38.260	20.583	13.562	8.589	5.679

Gewichtete Anzahl unter Risiko

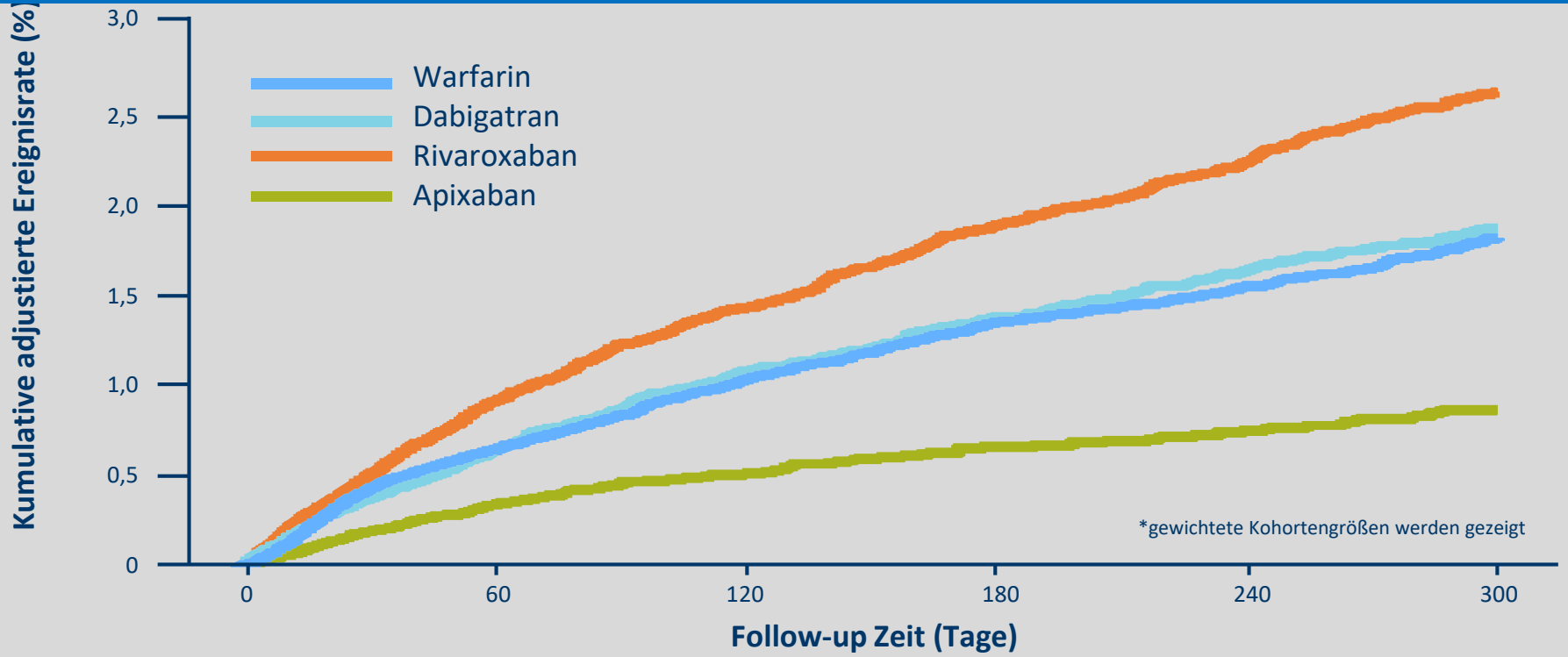
Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

OAC: Orale Antikoagulantien, NOAC: Nicht-Vitamin K abhängiges orales Antikoagulans, VHF: Nicht-valvuläres Vorhofflimmern

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Schwere extrakranielle Blutungen

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



Warfarin	183.003	119.051	58.261	41.797	27.869	20.091
Dabigatran	86.293	46.264	24.764	18.037	12.570	9.387
Rivaroxaban	106.369	61.124	35.676	25.738	18.068	13.399
Apixaban	72.921	38.260	20.583	13.562	8.589	5.679

Gewichtete Anzahl unter Risiko

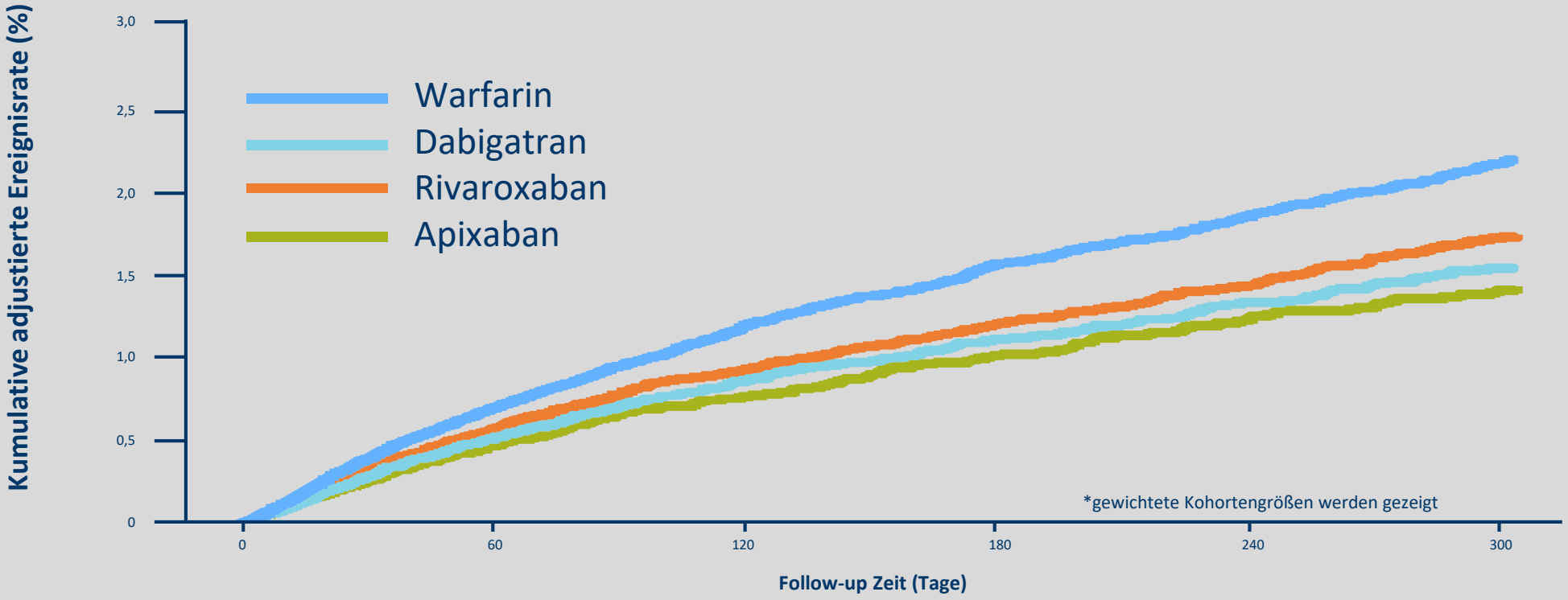
Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

OAC: Orale Antikoagulantien, NOAC: Nicht-Vitamin K abhängiges orales Antikoagulans, VHF: Nicht-valvuläres Vorhofflimmern

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Mortalität

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944



Warfarin	183.003	119.585	58.458	41.904	27.938	20.142
Dabigatran	86.293	46.444	24.845	18.084	12.592	9.404
Rivaroxaban	106.369	61.467	35.792	25.825	18.121	13.428
Apixaban	72.921	38.369	20.616	13.580	8.603	5.685

Gewichtete Anzahl unter Risiko

Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

OAC: Orale Antikoagulantien, NOAC: Nicht-Vitamin K abhängiges orales Antikoagulans, VHF: Nicht-valvuläres Vorhofflimmern

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Zusammenfassung

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

Schlussfolgerung der Autoren

- **In der bisher größten bekannten Beobachtungsstudie von NOACs*,† zeigte diese Studie, dass NOACs* mit einer niedrigeren Rate von Schlaganfällen/Systemischen Embolien assoziiert waren und variablen Vergleichsraten von schweren Blutungen gegenüber Warfarin.**

- **Zusätzlich stellte ein Set von Subgruppenanalysen weitere Evidenzen von wichtigen Unterschieden in Subgruppen von Patienten mit VHF dar.**

Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

*Edoxaban wurde nicht in die Studie eingeschlossen, aufgrund der jüngsten FDA-Zulassung von 2015 und des geringen Stichprobenumfangs (n = 175).
†Diese Aussage ist aus der selben Zeit wie die Publikation.
NOAC: Nicht-Vitamin K abhängiges orales Antikoagulans, VHF: Nicht-valvuläres Vorhofflimmern.

Achtung: Take home message

NOAK`s sind den VKA bei Verhinderung von SSE und von Blutungen überlegen

Limitationen

Lip et al., Stroke 2018; 49:2933–2944

- Beobachtungsstudien zeigen nur Assoziationen zwischen Variablen, keine Kausalität.
- Die Definitionen der Endpunkte unterscheiden sich teilweise von denen der RCTs und sind mittels ICD-9-Code erhoben.
- Die Ergebnisse treffen unter Umständen nur auf die in der jeweiligen Datenbank erfasste Population zu.
- Wie bei jeder Versicherungsdatenbank besteht die Möglichkeit für Kodierungsfehler und fehlende Daten.
- Ein(e) Adjustierung/Matching ist nur für die bekannten demografischen und klinischen Baseline-Charakteristika möglich; für potenzielle nicht beobachtbare Confounder (Störgrößen wie z.B. Arztpraxistyp, vertraglich vereinbarte Gesundheitsversorgung) kann nicht adjustiert werden.
- Bestimmte spezifische Patientenmerkmale wie z. B. Laborparameter (INR, GFR …) sind nicht verfügbar. Daher kann nicht nachvollzogen werden, ob die Dosisreduktionskriterien für die NOACs eingehalten wurden oder ob die VKA-Patienten optimal eingestellt waren.

Die Hokusai Studie

Original Article

Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

Gary E. Raskob, Ph.D., Nick van Es, M.D., Peter Verhamme, M.D., Marc Carrier, M.D., Marcello Di Nisio, M.D., David Garcia, M.D., Michael A. Grosso, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Michael J. Kovacs, M.D., Michele F. Mercuri, M.D., Guy Meyer, M.D., Annelise Segers, M.D., Minggao Shi, Ph.D., Tzu-Fei Wang, M.D., Erik Yeo, M.D., George Zhang, Ph.D., Jeffrey I. Zwicker, M.D., Jeffrey I. Weitz, M.D., Harry R. Büller, M.D., for the Hokusai VTE Cancer Investigators

N Engl J Med
Volume 378(7):615-624
February 15, 2018

Vor Hokusai Studie

Randomized, controlled trials comparing low-molecular-weight heparin with warfarin for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer showed that the rate of bleeding was similar with the two treatments, but the

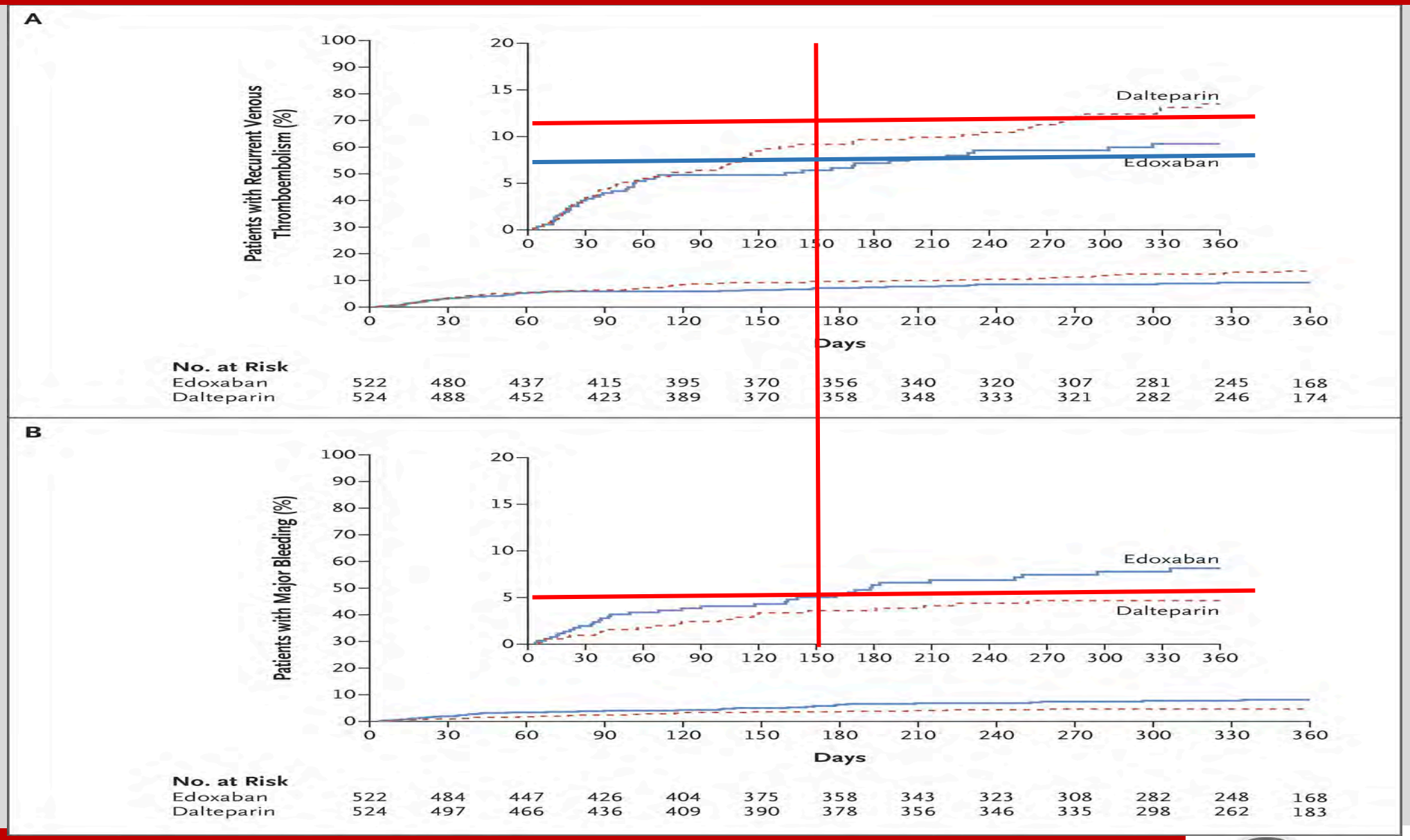
Rate of recurrent venous thromboembolism was approx. 11 % with warfarin and 7 % with NMH

these results, practice guidelines recommend long-term low-molecular-weight heparin therapy for patients with cancer who have venous thromboembolism. However, low-molecular-weight heparin therapy is far from ideal, because many patients do not wish to receive daily injections over the long term.[4,5]

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Die Hokusai Studie

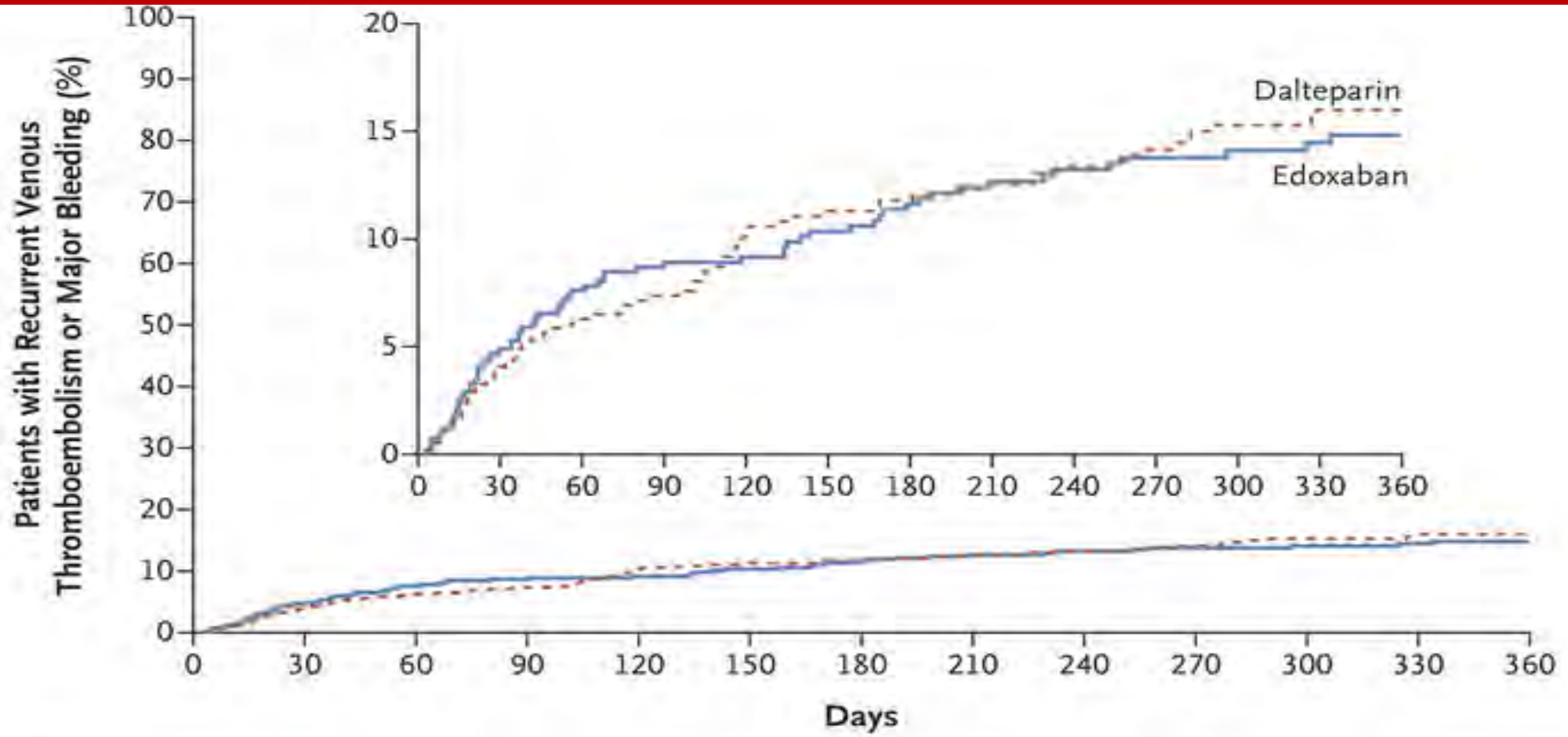
N Engl J Med Volume 378(7):615-624 February 15, 2018



PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Die Hokusai Studie

N Engl J Med Volume 378(7):615-624 February 15, 2018



No. at Risk													
Edoxaban	522	472	429	407	388	360	345	328	310	295	270	237	161
Dalteparin	524	485	449	420	385	364	352	340	324	313	276	241	171

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Original Article

Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer AVERT-Studie

Marc Carrier, M.D., Karim Abou-Nassar, M.D., Ranjeeta Mallick, Ph.D., Vicky Tagalakis, M.D., Sudeep Shivakumar, M.D., Ariah Schattner, M.D., Philip Kuruvilla, M.D., Danny Hill, M.D., Silvana Spadafora, M.D., Katerine Marquis, M.D., Mateya Trinkaus, M.D., Anna Tomiak, M.D., Agnes Y.Y. Lee, M.D., Peter L. Gross, M.D., Alejandro Lazo-Langner, M.D., Robert El-Maraghi, M.D., Glenwood Goss, M.D., Gregoire Le Gal, M.D., David Stewart, M.D., Timothy Ramsay, Ph.D., Marc Rodger, M.D., Debra Witham, B.Sc.N., Philip S. Wells, M.D., for the AVERT Investigators

- **Patients receiving cancer treatment who had an intermediate-to-high risk of venous thromboembolism were randomly assigned to apixaban or placebo for 6 months.**
- **VTE was noted in 4.2% of patients receiving apixaban and 10.2% of those receiving placebo, a significant difference.**
- **Major bleeding occurred in 3.5% of patients with apixaban and in 1.8% with placebo.**

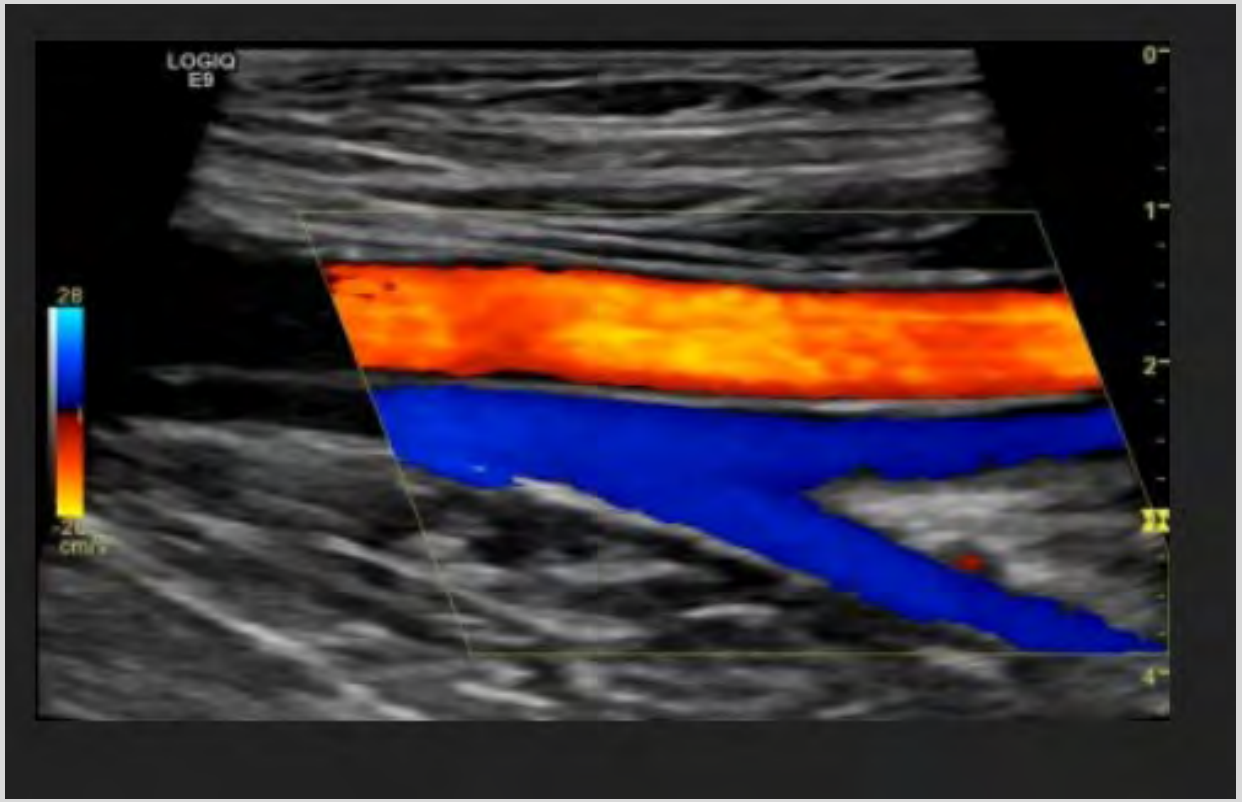
N Engl J Med
Volume 380(8):711-719
February 21, 2019

Achtung: Take home message

NOAK sind NMH bei tumorassoz. VTE nicht unterlegen

Farbkodierte Duplexsonographie Beinvenen

Einfach
Schnell
Zuverlässig
Nebenwirkungsfrei
Kostengünstig



NOAK: Initiale Therapie Thrombose- Lungenembolie

Switching: *RECOVER + RECOVER II:* *Dabigatran vs. Warfarin*

NMH s.c. → Dabigatran 2 x 150mg oral → 6 Monate

1 Woche

RE-COVER:
Schulman S et al.
New Engl J Med 2009;
361:2342-52
RE-COVER II:
Schulman S et al.
Lancet 2013.

Switching: *HOKUSAI:* *Edoxaban vs. Warfarin*

NMH s.c. → Edoxaban 1 x 60mg → 3 – 12 Monate

1 Woche

Edoxaban 1 x 30mg: Krea-Clearance
30-50ml/min oder Körpergewicht < 60kg

The HOKUSAI-VTE investigators
New Engl J Med. 2013;
369: 1406-1415

Monotherapie: *EINSTEIN PE + DVT:* *Rivaroxaban vs. Warfarin*

Rivaroxaban oral → Rivaroxaban 1 x 20mg → 3 – 12 Monate

2x15mg: 3 Wochen

EINSTEN-DVT:
The EINSTEIN Investigators
New England J Med 2010;
363: 2499-2510
EINSTEIN-PE:
The EINSTEIN Investigators
New England J Med 2012;
366: 1287-97

Monotherapie: *AMPLIFY:* *Apixaban vs. Warfarin*

Apixaban oral → Apixaban 2 x 5mg → 6 Monate

2x10mg: 1 Woche

AMPLIFY:
Agnelli G. et al.
New England J Med 2013:
369:799-808

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

NOAK: Initiale Therapie Thrombose- Lungenembolie

[redacted]

Monotherapie: *EINSTEIN PE + DVT: Rivaroxaban vs. Warfarin*

Rivaroxaban oral → Rivaroxaban 1 x 20mg → 3 – 12 Monate

2x15mg: 3 Wochen

Monotherapie: *AMPLIFY: Apixaban vs. Warfarin*

Apixaban oral → Apixaban 2 x 5mg → 6 Monate

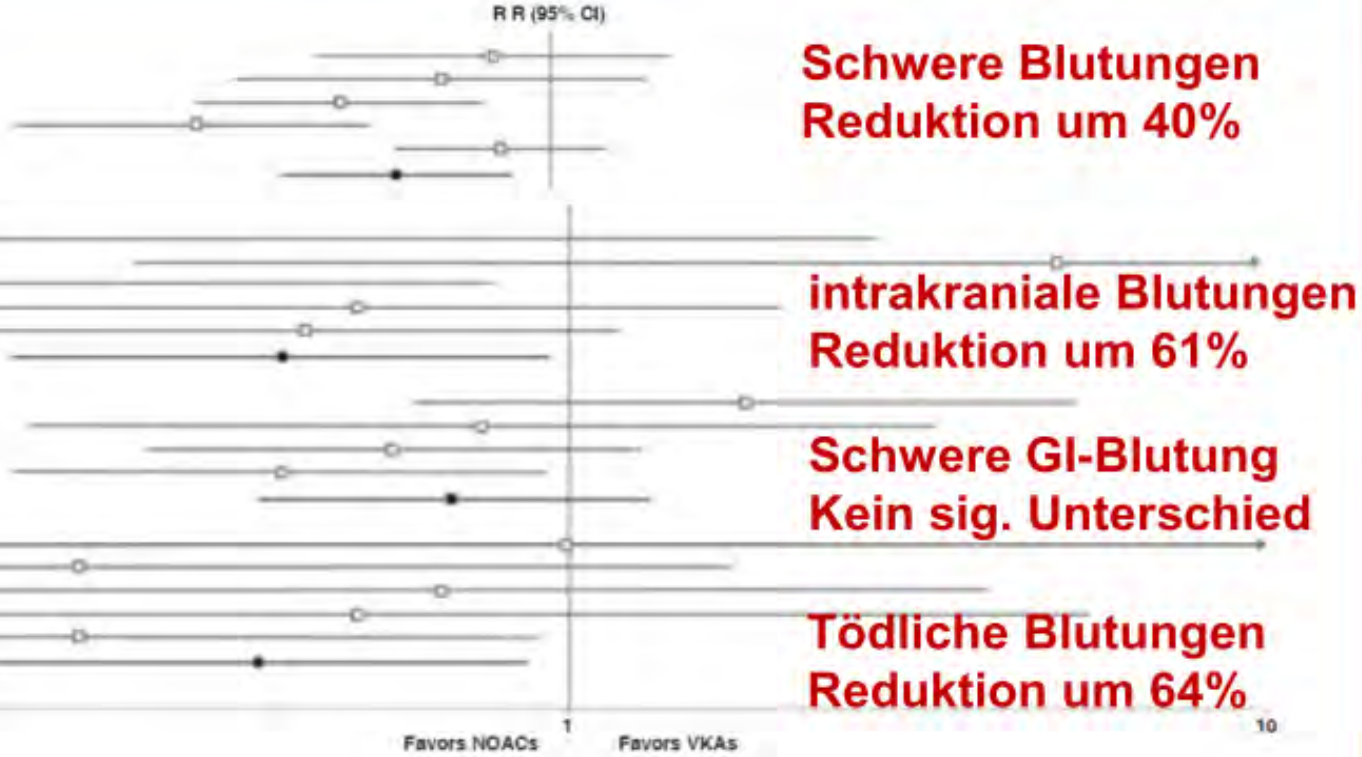
2x10mg: 1 Woche

EINSTEN-DVT:
The EINSTEIN Investigators
New England J Med 2010;
363: 2499-2510
EINSTEIN-PE:
The EINSTEIN Investigators
New England J Med 2012;
366: 1287-97

AMPLIFY:
Agnelli G. et al.
New England J Med 2013:
369:799-808

NOAK: Initiale Sekundärprävention Blutungen

Outcome Study	RR	Lower limit	Upper limit	Weight (%)
Major bleeding				
Re-Cover (dabigatran)	0.83	0.46	1.49	18.2
Einstein-DVT (rivaroxaban)	0.70	0.35	1.38	15.9
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.50	0.31	0.80	21.8
Amplify (apixaban)	0.31	0.17	0.55	18.6
Hokusai (edoxaban)	0.85	0.60	1.21	25.5
Subtotal (I^2 = 62%, P = 0.03)	**0.60**	**0.41**	**0.88**	**100**
Non-fatal intracranial bleeding				
Re-Cover (dabigatran)	0.14	0.01	2.75	8.0
Einstein-DVT (rivaroxaban)	4.98	0.24	103.65	7.7
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.10	0.01	0.78	15.3
Amplify (apixaban)	0.50	0.13	2.01	28.3
Hokusai (edoxaban)	0.42	0.15	1.18	40.8
Subtotal (I^2 = 20%, P = 0.29)	**0.39**	**0.16**	**0.94**	**100**
Major gastrointestinal bleeding				
Re-Cover (dabigatran)	1.79	0.60	5.33	22.9
Einstein-DVT (rivaroxaban)	0.75	0.17	3.33	14.5
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.56	0.25	1.27	32.4
Amplify (apixaban)	0.39	0.16	0.93	30.1
Subtotal (I^2 = 37%, P = 0.19)	**0.68**	**0.36**	**0.30**	**100**
Fatal bleeding				
Re-Cover (dabigatran)	0.99	0.06	15.68	10.3
Einstein-DVT (rivaroxaban)	0.20	0.02	1.70	17.1
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.66	0.11	3.97	24.7
Amplify (apixaban)	0.50	0.05	5.54	13.7
Hokusai (edoxaban)	0.20	0.04	0.91	34.2
Subtotal (I^2 = 0%, P = 0.75)	**0.36**	**0.15**	**0.87**	**100**



Schwere Blutungen
Reduktion um 40%

intrakraniale Blutungen
Reduktion um 61%

Schwere GI-Blutung
Kein sig. Unterschied

Tödliche Blutungen
Reduktion um 64%

Mit DOAK im Vergleich zu Warfarin signifikant weniger schwere Blutungen, intrakraniale Blutungen und tödliche Blutungen

NNT: 56 (Verhinderung einer klinisch relevanten, nicht schweren Blutung)
- 1111 (Verhinderung einer tödlichen Blutung)

CAVE: Es existieren keine direkten Vergleichsstudien, daher können keine Vergleiche zwischen den Präparaten gezogen werden.

Sekundärprävention nach Thromboembolie
Wie lange antikoagulieren?

3 Monate

Erstthrombose jeder Lokalisation bei transientem Risikofaktor

Bei distaler spontaner Thrombose (2B)

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Sekundärprävention nach Thrombembolie

VASA 2010, Vol 39, S/78: 1- 39

3 Monate	> 3 Monate – zeitlich unbegrenzt
Erstthrombose jeder Lokalisation bei transientem Risikofaktor	Erstthrombose prox. mit nicht transienten RF
Bei distaler spontaner Thrombose (2B)	Bei proximaler spontaner Thrombose(1A)

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

AWMF Interdisziplinäre S2k – Leitlinie

Registernummer 065 – 002
VASA 2016; 45: S/90

Dauer Antikoagulation:

Nach 3 bis 6 Monaten soll eine Entscheidung über Beendigung oder Fortführung der Antikoagulation getroffen werden.

Mögliche Entscheidungskriterien:

Entscheidungskriterien für Antikoagulation

Kriterium	Für fortgesetzte Therapie	Gegen fortges. Therapie
Risikofaktor	fortbestehend	passager
Genese	unklar, spontan	getriggert
Rezidiv	ja	nein
Blutungsrisiko	Gering	Hoch
Einstellungsqualität	Gut	Schlecht
D-Dimer hoch Ende Ther.	Erhöht	Normal
Residualthrombus	Vorhanden	Fehlend
Geschlecht	Mann	Frau
Thrombusausdehnung	Langstreckig	Kurzstreckig
Thrombuslokalisation	Proximal	Distal
Schwere Thrombophilie	Ja	Nein
Patientenpräferenz	Dafür	dagegen

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

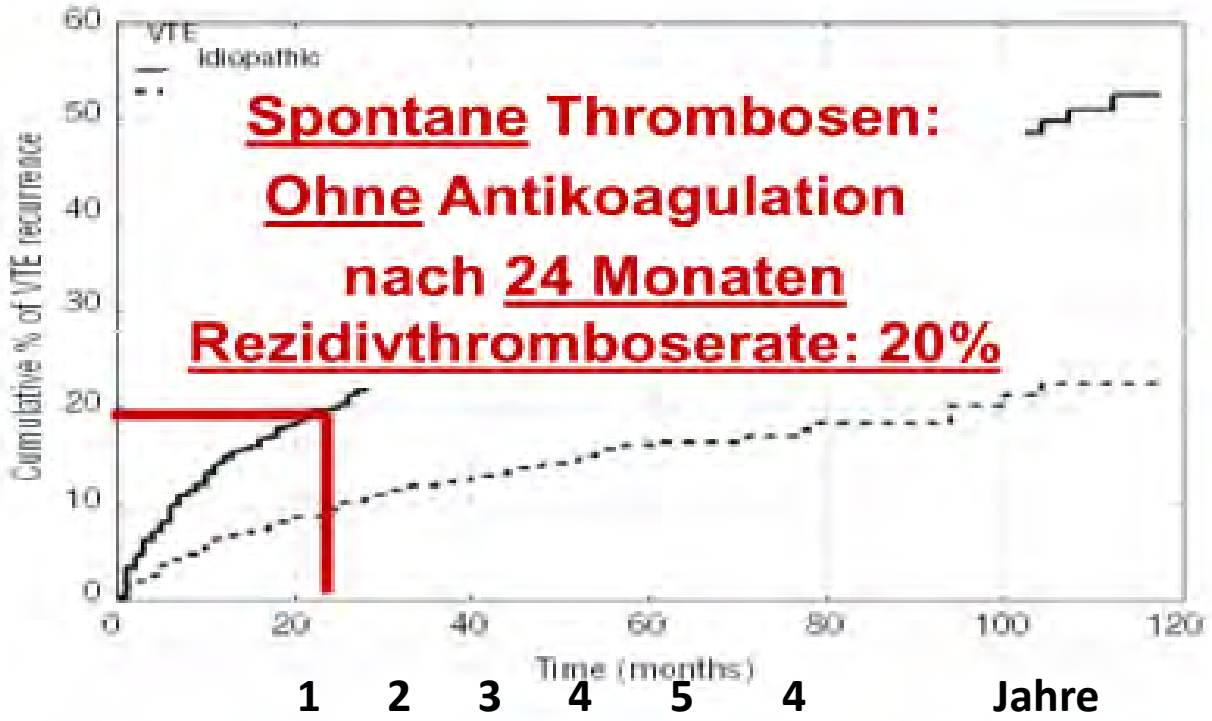
Sekundärprävention nach Thrombembolie

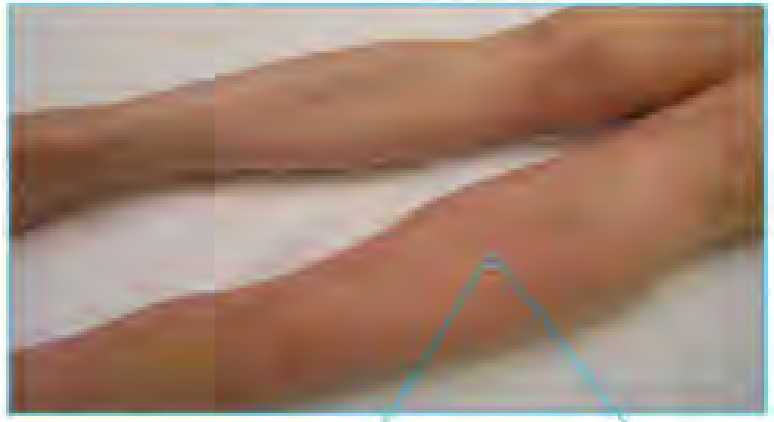
VASA 2010, Vol 39, S/78: 1- 39

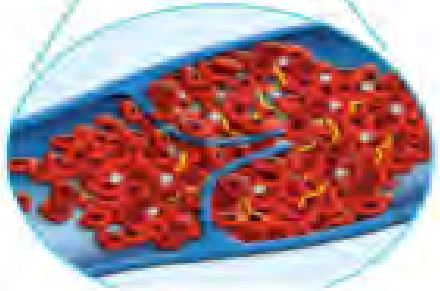
3 Monate	> 3 Monate – zeitlich unbegrenzt	Zeitlich unbegrenzt
Erstthrombose bei *transientem* Risikofaktor (1A) *-Bei distaler spontaner* Thrombose (2B)	**Erstthrombose prox. mit nicht transienten RF** **Bei proximaler spontaner Thrombose(1A)**	➢Thromboserezidive bei spontaner Genese (1A) ➢Aktive Krebserkrankung (3-6 Monate NMH: 1A, danach

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Risiko für venöse Rezidivthrombose spontan und proximal



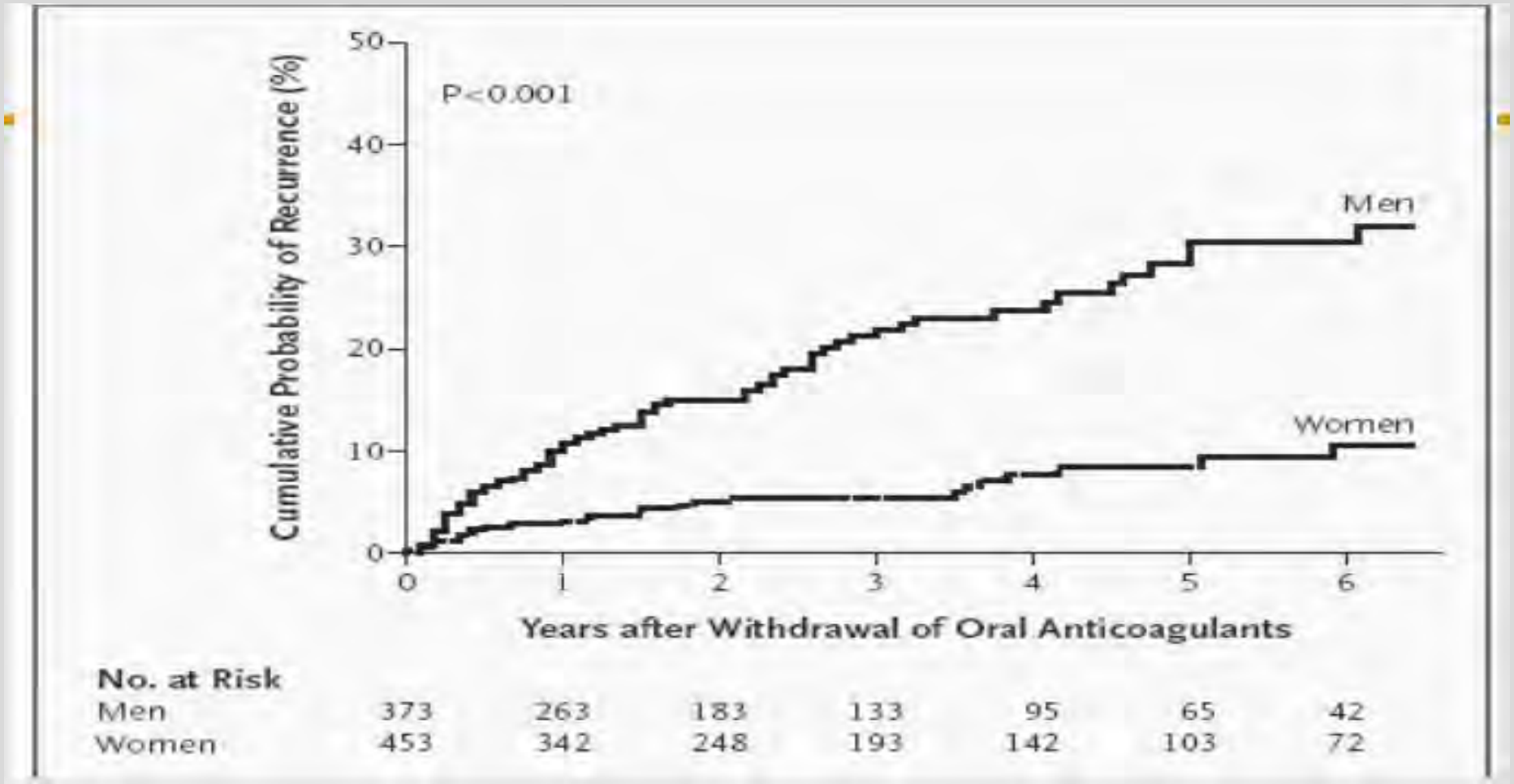




Spontane Thrombosen: daher Indikation zur Langzeitantikoagulation > 6 Monate („prolongierte Sekundärprävention“)

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Thrombose-Rezidiv-Risiko bei Frauen und Männern



Kyrle et al. NEJM. 2004, 350(25): 2558 – 2463

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Sekundärprävention nach Thromboembolie

RESONATE:	***Dabigatran vs Placebo***	**6 Monate**	Schulman et al, N Engl J Med 2013; 368: 709-718
Initialtherapie.	**Dabigatran 2 x 150mg oral**		
EINSTEIN-Extension:	***Rivaroxaban vs. Placebo***	**6 - 12 Monate**	The EINSTEIN Investigators *New England J Med* 2010; 363: 2499-2510
Initialtherapie.	**Rivaroxaban 1 x 20mg oral**		
AMPLIFY-Extension:	***Apixaban vs. Placebo***	**12 Monate**	Agnelli et al, N Engl J Med 2013; 368: 699-708
Initialtherapie.	**Apixaban 2 x 5mg oder 2 x 2,5mg**		
REMEDY:	***Dabigatran vs. Warfarin***	**18 Monate**	Schulman S et al. N Engl J Med 2013; 368:709-18
Initialtherapie.	**Dabigatran 2 x 150mg oral**		

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Sekundärprävention nach Thromboembolie

N= 2486: randomisierte, doppelblinde placebo-kontrollierte Überlegenheitsstudie

6 - 12 Monate VKA*
nach 1. venöser Thrombose

R

- **Apixaban 2x2,5mg oral (Prophylaxedosis)**
- **Apixaban 2x5 mg oral (Therapiedosis)**
- **Placebo**

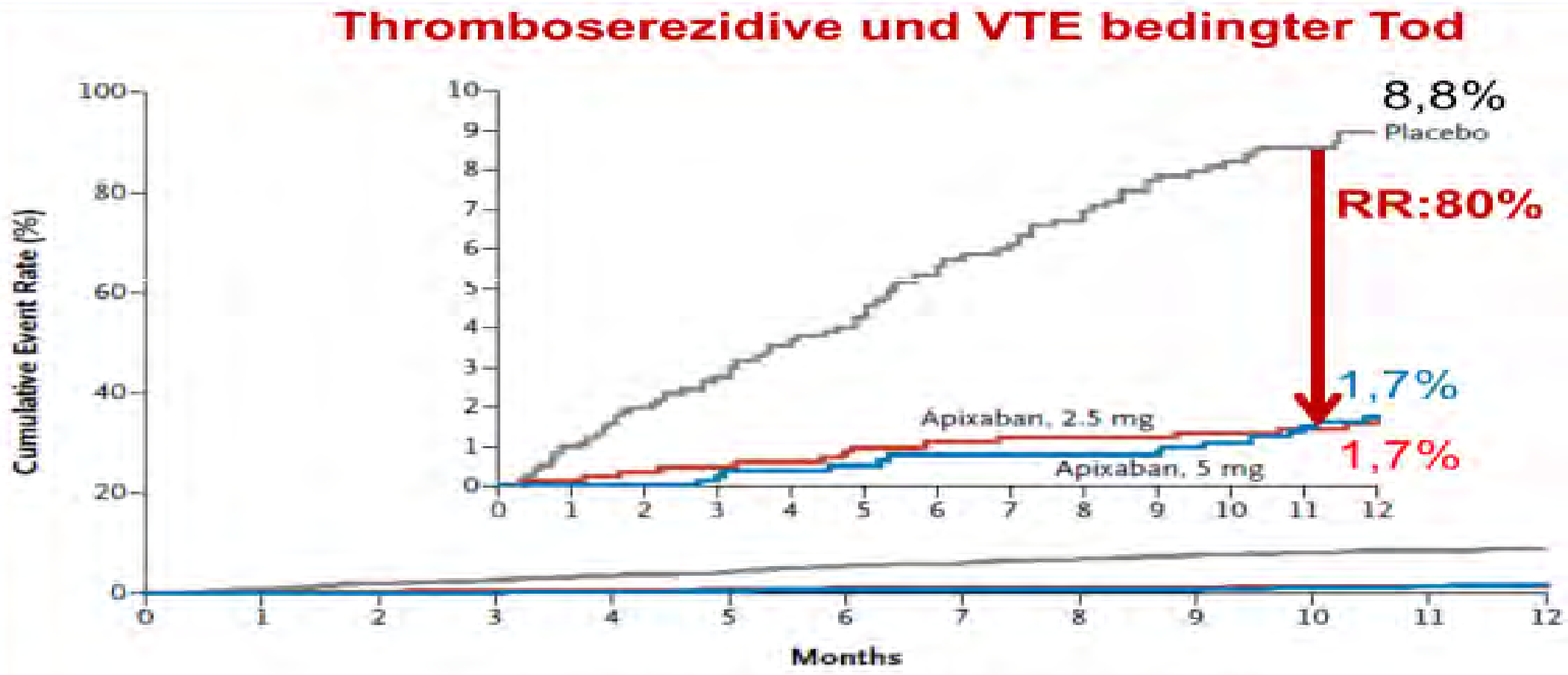
*Vorbehandlung mit Apixaban
im Rahmen der AMPLIFY-Studie möglich

Behandlungsdauer: 12 Monate

Primärer Endpunkt: Inzidenz von Rezidivthrombosen und Tod

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

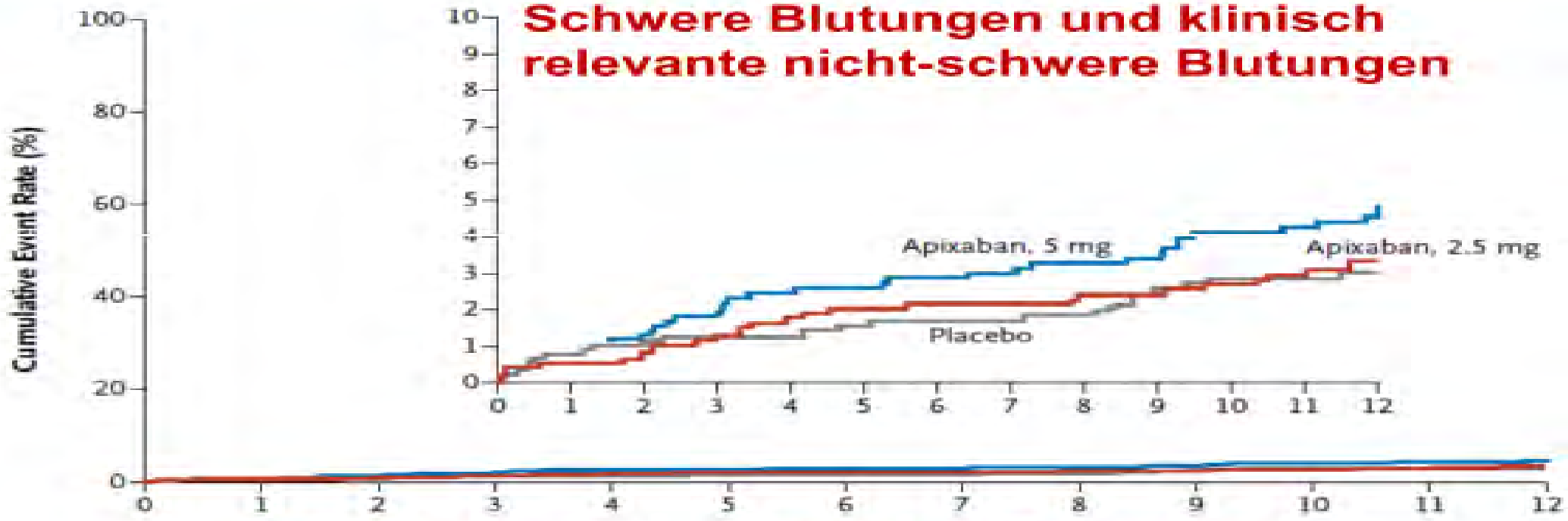
AMPLIFY-EXTENSION-Studie
Effektivität



Agnelli et al, *N Engl J Med* 2013 2013; 368(8), 699-708

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

AMPLIFY-EXTENSION-Studie
Sicherheit



Blutungen in den Apixaban-Gruppen: schwere/klinisch relevante Blutungen waren nicht signifikant höher als in der Placebogruppe

Overall Mortality and VTE-Mortality NOAK versus VKA

Sixteen RCT (12,458 patients) were included.

DOACs were associated with a reduction in overall mortality

(risk ratio, 0.48; 95% CI, 0.27-0.86; *P* = .01)

and VTE-related (RR, 0.36; 95% CI, 0.15-0.89; *P* = .03) mortality, whereas VKAs were not (*P* > .50).

Although VKAs and DOACs similarly prevented recurrent VTE, only VKAs were associated with an increased risk of major bleeding (RR, 2.67; 95% CI, 1.28-5.60; *P* < .01), resulting in an improved net clinical benefit for DOACs (RR, 0.25 [95% CI, 0.16-0.39; *P* < .01] vs 0.46 [95% CI, 0.30-0.72; *P* < .01]; *P*interaction = .05).

Conclusions

DOACs for extended anticoagulation were associated with a significant reduction in overall mortality compared with observation alone.

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Achtung: Take home message

VKA verhindern wie die DOAK`s Rezidivthrombosen, gehen aber mit einer erhöhten Blutungsrate einher

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Postoperativer Einsatz von NMH und DOAK`s

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Apixaban *Trials in Major Orthopedic Surgery*

- **Apixaban**
  - **ADVANCE-1: Apixaban 2.5 mg twice daily vs enoxaparin 30 mg every 12 hours for 10 to 14 days, TKR[a]**
  - **ADVANCE-2: Apixaban 2.5 mg twice daily vs enoxaparin 40 mg daily for 10 to 14 days, TKR[b]**
  - **ADVANCE-3: Apixaban 2.5 mg twice daily vs enoxaparin 40 mg daily every 24 hours for 5 weeks, THR[c]**

a. Lassen MR, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:594-604[19]; b. Lassen MR, et al. *Lancet* 2010;375:807-815[20]; c. Lassen MR, et al. *N Engl J Med* 2010;363:2487-2498. [21]

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Apixaban *Pooled Results of ADVANCE-2 and ADVANCE-3*

- **N = 8464 patients undergoing TKR (ADVANCE-2) and THR (ADVANCE-3)**

Efficacy	**Apixaban**	**Enoxaparin**	**Risk Difference (95% CI)**	***P***
Major VTE, %	0.7	1.5	−0.8 (−1.2 to −0.3)	.001
Safety				
Major bleeding, %	0.7	0.8	−0.02 (−0.4 to 0.4)	--
CRNM bleeding, %	3.6	4.2	−0.6 (−1.4 to 0.3)	--

Raskob GE, et al. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:257-264.[22]

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Rivaroxaban *Trials in Major Orthopedic Surgery*

- **Rivaroxaban**
  - **RECORD1: Rivaroxaban 10 mg daily vs enoxaparin 40 mg daily for 5 weeks, THR[a]**
  - **RECORD2: Rivaroxaban 10 mg daily for 5 weeks vs enoxaparin 40 mg daily for 10 to 14 days, THR[b]**
  - **RECORD3: Rivaroxaban 10 mg vs enoxaparin 40 mg daily for 13 to 17 days, TKR[c]**
  - **RECORD4: Rivaroxaban 10 mg daily vs enoxaparin 30 mg every 12 hours for 17 days, TKR[d]**

a. Eriksson BI, et al. *N Engl J Med*. 2008;358:2765-2775[23]; b. Kakkar AK, et al. *Lancet.* 2008;372:31-39[24] ; c. Lassen MR, et al. *N Engl J Med*. 2008;358:2776-2786[25]; d. Turpie AG, et al. *Lancet*. 2009;373:1673-1680.[26]

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Rivaroxaban *RECORD1-RECORD4: Pooled Analysis*

N = 12,729	Rivaroxaban, %	Enoxaparin, %	HR (95% CI)	*P*
Primary Efficacy End Point				
Composite of symptomatic VTE + all-cause mortality	0.5	1.0	0.48 (0.30-0.76)	.001
Symptomatic VTE	0.39	0.84	0.46 (0.27-0.76)	--
PE	0.11	0.26	0.44 (0.15-1.12)	--
All-cause mortality	0.10	0.16	0.60 (0.18-1.82)	--
Bleeding Events				
Major bleeding	0.3	0.2	1.62 (0.77-3.53)	.23
Major + CRNM bleeding	2.8	2.5	1.17 (0.93-1.46)	.19
Any bleeding	6.6	6.2	1.07 (0.92-1.24)	.38

Turpie AG. et al. *Thromb Haemost*. 2011;105:444-453.[27]

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Achtung: Take home message

Nach gr. orthopäd. Op. NMH absetzen und auf Apixaban/Rivaroxaban umstellen
doppelt so effektiv und halb so teuer
mehr Patientenkomfort und weniger Abfall

Aus der Tiefe zur Oberfläche

Fakten zu oberflächlicher Venenthrombose

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Fakten zu oberflächlicher Venenthrombose

Leicht klinisch zu diagnostizieren, aber nur mit Duplex ist Aussage über Übergreifen auf das tiefe System möglich (in ca 15 -20 %)

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Fakten zu oberflächlicher Venenthrombose

Leicht klinisch zu diagnostizieren, aber nur mit Duplex ist Aussage über Übergreifen auf das tiefe System möglich (in ca 15 -20 %)

Für die Therapie mit NMH nur mäßige Evidenz mit kleinen wenig aussagekräftige Studien

Fakten zu oberflächlicher Venenthrombose

Leicht klinisch zu diagnostizieren, aber nur mit Duplex ist Aussage über Übergreifen auf das tiefe System möglich (in ca 15 -20 %)

Für die Therapie mit NMH nur mäßige Evidenz mit kleinen wenig aussagekräftige Studien

Für Fondaparinux ausreichende Evidenz mit CALISTO-Studie 2,5 mg sc. CALISTO NEJM 363;13 Sept. 23 2010

Fakten zu oberflächlicher Venenthrombose

Leicht klinisch zu diagnostizieren, aber nur mit Duplex ist Aussage über Übergreifen auf das tiefe System möglich (in ca 15 -20 %)

Für die Therapie mit NMH nur mäßige Evidenz mit kleinen wenig aussagekräftige Studien

Für Fondaparinux ausreichende Evidenz mit CALISTO-Studie 2,5 mg sc. CALISTO NEJM 363;13 Sept. 23 2010

Vorteile von Fondaparinux sind die Einmalgabe, starre Dosis, keine Interaktionen, keine HIT

Fakten zu oberflächlicher Venenthrombose

Leicht klinisch zu diagnostizieren, aber nur mit Duplex ist Aussage über Übergreifen auf das tiefe System möglich (in ca 15 -20 %)

Für die Therapie mit NMH nur mäßige Evidenz mit kleinen wenig aussagekräftige Studien

Für Fondaparinux ausreichende Evidenz mit CALISTO-Studie 2,5 mg sc. CALISTO NEJM 363;13 Sept. 23 2010

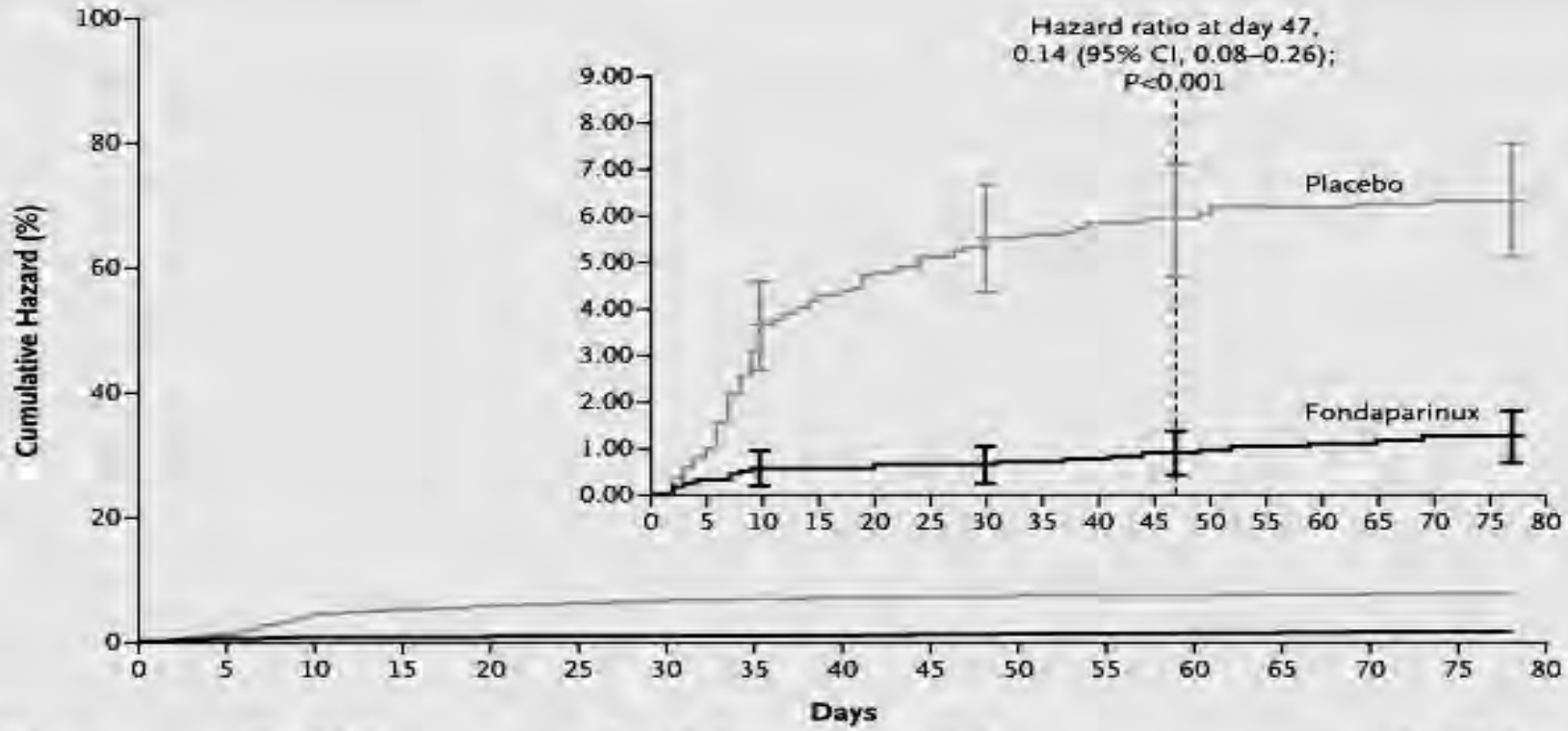
Vorteile von Fondaparinux sind die Einmalgabe, starre Dosis, keine Interaktionen, keine HIT – Preis identisch

2,5 mg Fondaparinux reduzieren Thrombembolien gegen-über Placebo um 85 %

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Fakten zu oberflächlicher Venenthrombose

CALISTO NEJM 363;13 Sept. 23 2010



No. at Risk	Day 10±2	Day 30±2	Day 45±2	Day 75±2
Placebo	1437	1399	1388	1330
Fondaparinux	1483	1477	1468	1410

Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of the Probability of the Primary Efficacy Outcome, According to Study Group.
The primary efficacy outcome was a composite of death from any cause, symptomatic pulmonary embolism, symptomatic deep-vein thrombosis, or symptomatic extension to the saphenofemoral junction or symptomatic recurrence of superficial-vein thrombosis. Data from patients who were lost to follow-up were censored at the time of the last contact. I bars indicate 95% confidence intervals.

Fakten zu oberflächlicher Venenthrombose
Persönliches Vorgehen

Fondaparinux 2,5 mg sc. ist eigentlich Standard, aber mit der Notwendigkeit subcutaner Injektionen und Müll verbunden
NMH ist „off label“ und ebenfalls mit Müll verbunden

Apixaban 2 x 2,5 mg und Rivaroxaban 1 x 10 mg sind in der Lage Rezidive von TVT mit um 80 % gegenüber Placebo zu verhindern, aber off label

Zeitliche Begrenzung der Therapie auf 10 Tage und bei klinischer Rückbildungstendenz u/o fehlender duplexsonographischer Progredienz Beendigung der Therapie

Preisvergleich NWH, Fondaparinux, NOAK Tagestherapiekosten

Substanz / Indikation	NMH	Fondaparinux	NOAK (Apixaban)	NOAK (Rovaroxaban)
Prophyl. Preis Dosis Applikation	6 € 1 x 40 mg sc	6 € 1 x 2,5 mg sc	3,6 € 2 x 2,5 mg oral	4,2 € 1x10 mg oral
Therapie Preis Dosis	15 € 2 x 60 mg sc	17 € 1 x 7,5 mg sc	3,6 € 2 x 5 mg oral	4,2 € 1x10 mg oral

Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit

Sie können jetzt aufwachen

01.02.2020 Vortrag unter www.praxis-dr-popp.de

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Welche Aussage ist falsch?

a)	☐	Grundsätzlich sollte auf ein periop. Bridging verzichtet werden
b)	☐	Nur bei hohem thromboembolischem Risiko ist ein bridging sinnvoll
c)	☐	Lyse bei cerebralem Insult und DOAK-einnahme ist problemlos möglich
d)	☐	Ein erhöhtes thromboembolisches Risisko liegt bei TBVT < 3 Monaten, MKE, CHAD2VASC2 > 4, ischämischer Insult < 3 Monate vor
e)	☐	Bei normaler Nierenfunktion GFR>50, Krea <1,5mg%, niedgrigem und mittleren thromoemb. Risiko genügt es 1 Tag vor Op. DOAK zu pausiern bei GFR < 50, Krea >1,5 2 Tage

Welche Aussage ist falsch?

a)	☐	Grundsätzlich haben sich NOAK den VKA überlegen oder gleichwertig gezeigt
b)	☐	Marcumar ist bei manifester Niereninsuffizienz laut Beipackzettel kontraindiziert
c)	☐	Apixaban wird bei einer GFR zwischen 15 und 50 ml/min mit 2 x 2,5 mg dosiert
d)	☐	Pat. mit Niereninsuffizienz haben kein erhöhtes Blutungs- oder Thrombembolierisiko
e)	☐	Bei Apixaban gibt es Registerdaten, die keine Sicherheitsbedenken bei Dialysepatienten erkennen lassen

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Welche Aussage ist falsch?

a)	☐	Unter NOAK verlangsamt sich die Progredienz der Niereninsuffizienz im Vergleich zu VKA
b)	☐	VKA können zu vermehrter Kalzifikation der Gefäße führen
c)	☐	Bei Niereninsuffizienz liegt sowohl ein erhöhtes thromboemboisches Risiko aber auch ein erhöhtes Risisko für Blutungen vor
d)	☐	Weniger als 1/3 der Pat. mit Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern wird antikoaguliert
e)	☐	Pat. mit Niereninsuffizienz sollten grundsätzlich nicht antikoaguliert werden

Welche Aussage ist falsch?

a)	☐	Die D-Dimere sind nur im Falle eines Normalwertes diagnostisch verwertbar
b)	☐	Erhöhte D-Dimere kommen bei allen Infektionen, Tumorerkrankungen, nichtinfekt. Entzündingskonstellationen, Infarkte in jedem Organ, erhöhtem CRP vor
c)	☐	Dauerhafte Antikoagulation nur bei unprovoz. proximalen Thrombosen, angeborener Thrombophilie bei allen Lokalisationen und bei Malignomen
d)	☐	DOAK`s sind bei tumorassizierten Thrombosen den NMH gleichwertig bzw. überlegen
e)	☐	Männer bekommen seltener Rezidive nach Thrombosen

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Welche Aussage ist falsch?

a)	ↄ	Bei einer cerebralen Ischämie ohne Risikofaktoren sollte neben einer Vasculitis auf eine Thrombose und paradoxe Embolie bzw. offenes foramen ovale untersucht werden
b)	ↄ	Die klinischen Zeichen einer TBVT sind unzuverlässig, bei erhöhten D-Dimeren ist eine Duplexsonografie in jedem Fall angezeigt
c)	ↄ	Mitels TEE kann ein PFO, Vorhof-, oder Ventrikelthrombus, Vorhofseptumaneurysma diagnostiziert werden
d)	ↄ	Eine Thrombophiliediagnostik ist nur bei spontaner Thrombose bei einem Alter < 40 sinnvoll
e)	ↄ	Eine Tumorsuche ist bei spontaner Thrombose in jedem Fall und umfassend angezeigt

Welche Aussage ist falsch ?

a)	ↄ	Es existiert weiterhin keine Empfehlung zur Kontrolle der NOAK
b)	ↄ	VKA sind nur bei Einstellung von > 56% im Normbereich über eine Zeit gegenüber keinem Marcumar besser
c)	ↄ	Bei schwankenden INR-Werten außerhalb des therapeutischen Bereichs sollte auf NOAK umgesetzt werden
d)	ↄ	Es gibt für Dabigatran als Antidot Praxbind und für Rivaroxaban und Apixaban das Antidot Ondexxya
e)	ↄ	Der Wirkunsbeginn von Ondexxya ist langsamer als Vitamin K bei Marcumar

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Welche Aussage ist falsch ?

a)	ↄ	Apixaban zeigt sich sowohl bei Verhinderung von Thrombembolien als auch Verminderung von Blutungen den VKA in der Registerstudie Aristophanes überlegen
b)	ↄ	Rivaroxaban zeigte eine Überlegenheit bei Verhinderung von Thrombembolien, aber nur eine Überlegenheit bei Verminderung von intracerebralen Blutungen gegenüber Marcumar
c)	ↄ	Apixaban zeigte auch eine Überlegenheit bei Verhinderung von Thrombembolien als auch Verminderung von Blutungen gegenüber Rivaroxaban
d)	ↄ	Bei Subgruppenanalyse Niereninsuffizienz ergibt sich weiterhin ein Vorteil für Apixaban gegenüber Marcumar
e)	ↄ	Dabigatran kann auch bei Niereninsuffizienz mit GFR unter 30 min angewendet werden

Welche Aussage ist falsch ?

a)	ↄ	Enoxaparin kummuliert bei Niereninsuffizienz und sollte < 30 ml GFR mit 0,5,mg pro kgKG dosiert werden
b)	ↄ	Enoxaparin sollte bei GFR < 15 nicht mehr angewendet werden
c)	ↄ	NOAK sind den NMH auch der Thromboseprophylaxe nach Gelenkersatz überlegen, der Pat muss sich keine Injektion geben und es entsteht weniger Abfall
d)	ↄ	Der Tagestherapiekosten von NOAKs im Vergleich zu NMH betragen weniger als die Hälfte
e)	ↄ	Es gibt keine Indikation für NMH mehr

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Welche Aussage ist falsch ?

a)	ↄ	DOAK werden nach elektiver PCI 6 Wochen mit ASS und Clopidogrel kombiniert und danach nur noch mit Clopidogrel oder ASS und nach 1 Jahr nur noch DOAK
b)	ↄ	DOAK werden nach ACS PCI 6 Monate mit ASS und Clopidogrel kombiniert und danach nur noch mit Clopidogrel oder ASS und nach 1 Jahr nur noch DOAK
c)	ↄ	VKA oder NOAK´s dürfen nicht mit Efient oder Brilique kombiniert werden
d)	ↄ	Mechanischer Klappenersatz und valvuäres VF sind Kontraindikation für DOAK
e)	ↄ	Bei blutungsgefährdeten Patienten bieten VKA Vorteile wegen Verfügbarkeit von Kontrolle und Antidot

Welche Aussage ist falsch ?

a)	ↄ	Rivaroxaban muss zu den Mahlzeiten eingenommen werden
b)	ↄ	Je höher das Risiko für MACE desto effektiver ist die Kombination aus Rivaroxaban 2 x 2,5 mg in Kombination mit ASS
c)	ↄ	NOAK`s und Prasugrel bzw. Ticagrelor können beim ACS kombiniert werden
d)	ↄ	Eine ausgedehnte Thrombophlebitis sollte zur Duplexsonographie überwiesen werden, um ein Übergreifen auf das tiefe Beinvenensystem zu erkennen
e)	ↄ	Falls kein Termin verfügbar Gabe von Rivaroxaban oder Apixaban – persönliche Empfehlung