29.09.2021 Update Antikoagulation Praktischer Alltag

29.09.2021 Vortrag unter www.praxis-dr-popp.de <Aktuelles><Veranstaltungen>

Praktischer Alltag mit DOAK`s

Update Antikoagulation 2021
Tumorassoziierte Thrombose

Dr. Jakob Popp
Privatpraxis Viechtach

PRIVATPRAXIS
Dr. Popp

• APIXABAN FOR THE TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM ASSOCIATED WITH CANCER –

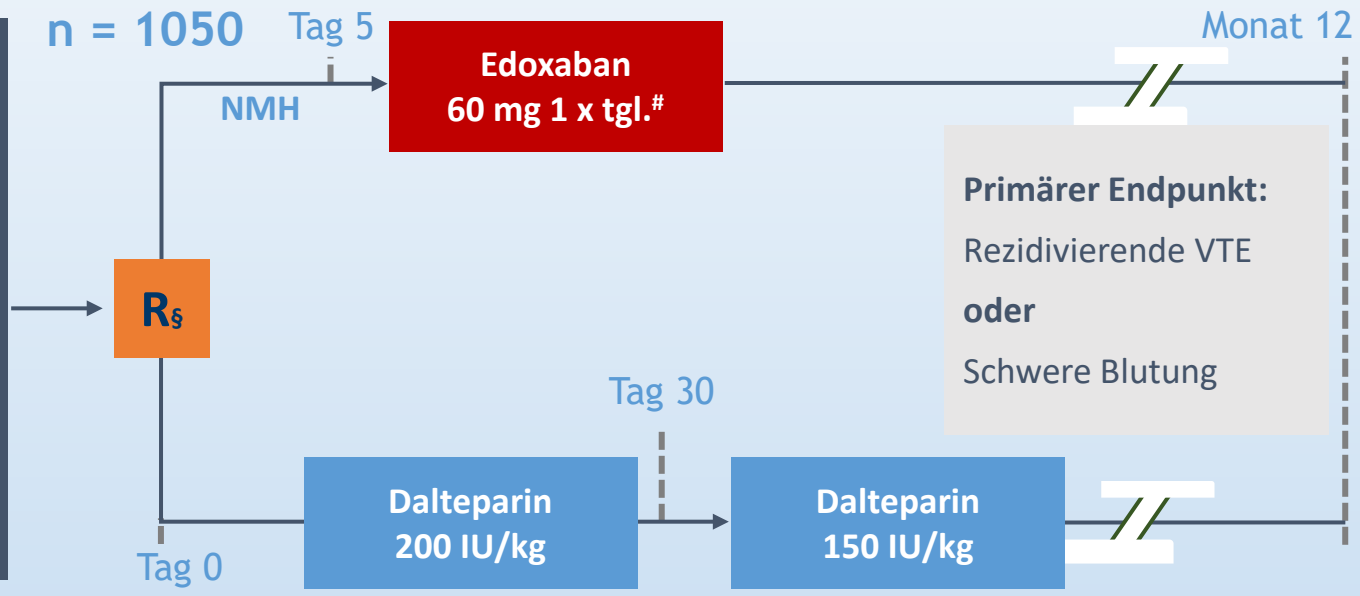
• CARAVAGGIO STUDIE

Agnelli G et al. N Engl J Med 2020;Mar 29:[Epub ahead of print], DOI: 10.1056/NEJMoa1915103

432DE20SD01175-01

HOKUSAI VTE Cancer: Edoxaban

- Erwachsene Patienten mit objektiv bestätigter akuter TVT und/oder LE sowie aktiver oder früherer* Krebserkrankung**
- ECOG Status ≤ 2



Behandlungsdauer 6-12 Monate; Die Behandlung nach 6 Monaten wurde vom Prüfarzt bestimmt

- * innerhalb der letzten 2 Jahre diagnostizierte, objektiv bestätigte Krebserkrankung;** außer Basalzellen- oder Plattenepithel-Karzinom der Haut; § Stratifizierte Randomisierung nach Blutungsrisiko und Dosisanpassung

  # Edoxaban 30 mg 1 x tgl. bei: CrCl von 30-50 ml/min oder Körpergewicht ≤ 60 kg oder begleitender Behandlung mit starken P-gp-Inhibitoren

- VTE: venöse Thromboembolie; NMH: niedermolekulares Heparin; PROBE: prospektiv, randomisiert, offen, mit verblindeter Endpunkt-Evaluation; CrCl: Kreatinin-Clearance, ECOG Status: Leistungsfähigkeitsstatus definiert nach Kriterien der Eastern Cooperative Oncology Group.

SELECT-D Pilotstudie - Rivaroxaban VTE bei Tumorpatienten

- Erwachsene Patienten mit aktiver Krebserkrankung* und symptomatischer TVT der unteren Extremität und/oder symptomatischer oder inzidentieller LE
- ECOG Status ≤ 2

n = 406

R

prospektiv, randomisiert, offen, multizentrisch

Dalteparin
200 IU/kg 1 x tgl. für die ersten 30 Tage, gefolgt von 150 IU/kg 1 x tgl.

Rivaroxaban
15 mg 2 x tgl. für 21 Tage, gefolgt von 20 mg 1 x tgl.

6 Monate

Stratifizierungsvariablen:

- Stadium der Krebserkrankung (frühes Stadium oder lokal fortgeschritten vs. metastasierend für solide Tumore vs. hämatologische Malignität)
- Baseline-Thrombozytenzahl (≤ 350.000 vs. > 350.000/µl)
- Art der VTE (symptomatische VTE vs. inzidentiell LE)
- Thromboserisiko nach Tumortyp (hohes vs. niedriges Risiko)

* außer Basalzellen- oder Plattenepithel-Karzinom der Haut

VTE: venöse Thromboembolie; TVT: tiefe Venenthrombose; LE: Lungenembolie; ECOG Status: Leistungsfähigkeitsstatus, definiert nach Kriterien der Eastern Cooperative Oncology Group; R: Randomisierung, UK: United Kingdom

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

CKD **chronic** kidney desease

ESRD endstage renal desease

Indikation ?

VKA ?

DOAK`s ?

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

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Patienten mit VHF sollten für regelmäßige Besuche zum Arzt gehen und die Nierenfunktion untersuchen lassen[2]

Häufigkeit der Besuche	Patienten
Jährlich	Alle Patienten mit VHF sollten den Hämoglobin Level sowie die Nieren- und Leberfunktion untersuchen lassen
Halbjährlich	wenn **GFR** 0–60 mL/min oder Dabigatran Medikation und > 75 Jahre oder schwache körperliche Verfassung
Vierteljährlich	wenn **GFR** 5–30 mL/min

ESC: Europäische Gesellschaft für Kardiologie, VHF: Vorhofflimmern, NI: Niereninsuffizienz, NOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzien, VKA: Vitamin-K-Antagonist, 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.

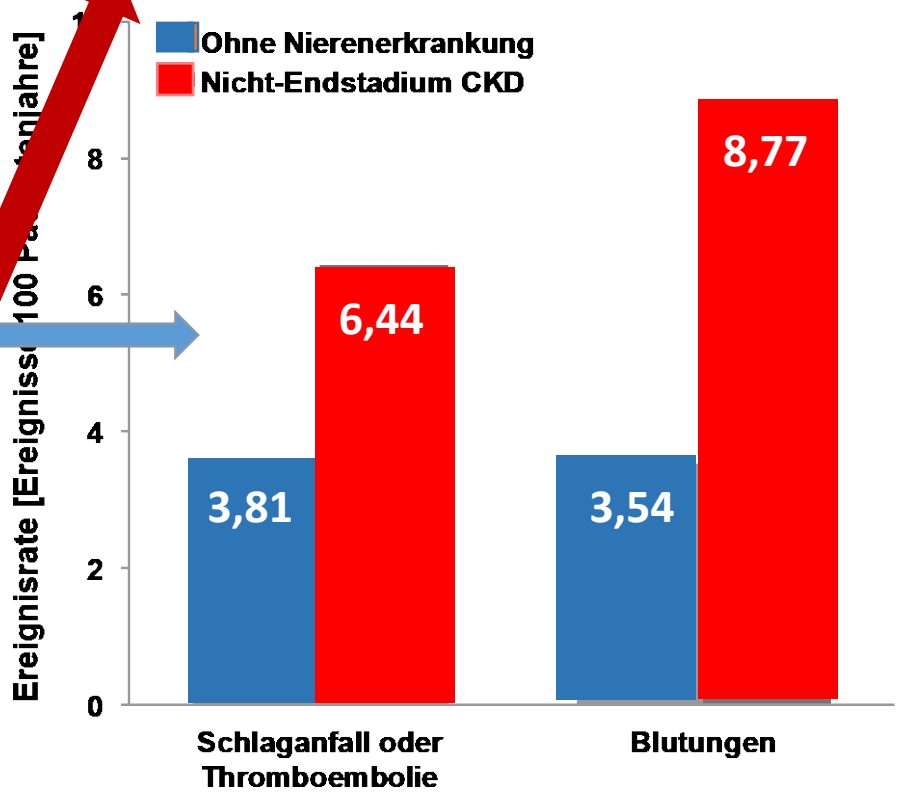
Erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Blutungen bei VHF und Niereninsuffizienz (CKD)

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]

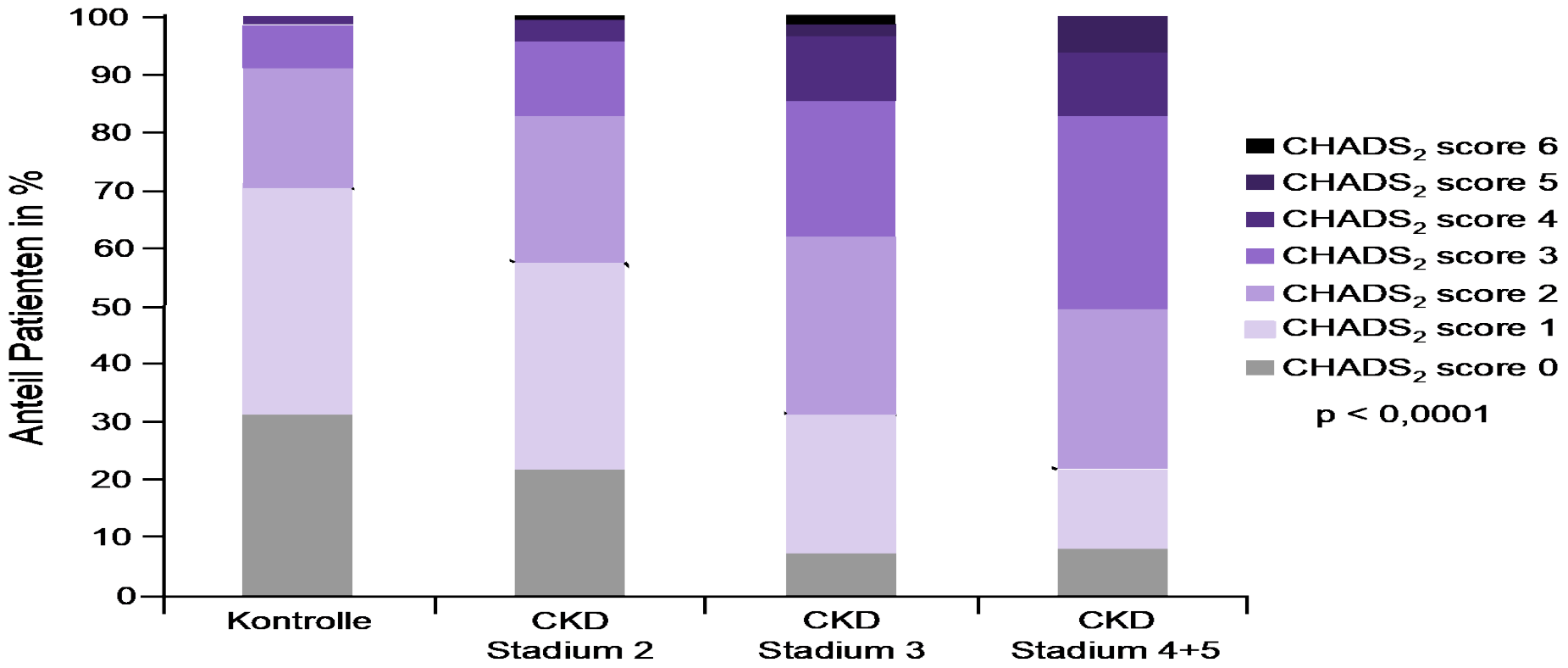
Dänische Registerdaten[2] (n = 132.372)
(~28% der Patienten erhielten Warfarin)



PRIVATPRAXIS Dr. Popp

• Nierenfunktionsstörung
Thromboembolisches Risiko steigt mit abnehmender Nierenfunktion

Der $CHADS_2$ Score war signifikant höher bei abnehmender Nierenfunktion



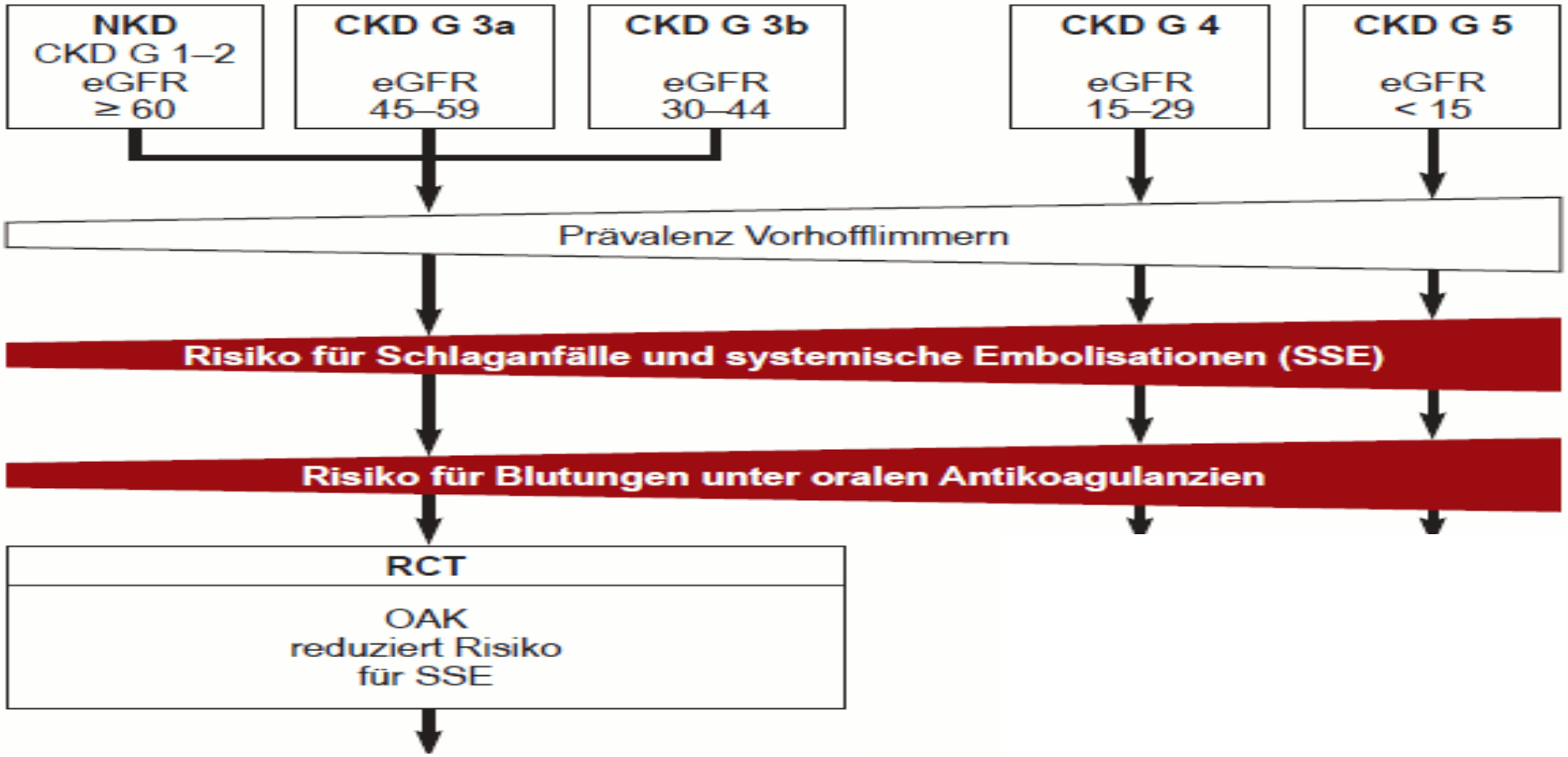
Je schlechter die Nierenfunktion, umso höher das Risiko für Schlaganfall und Blutungen

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

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

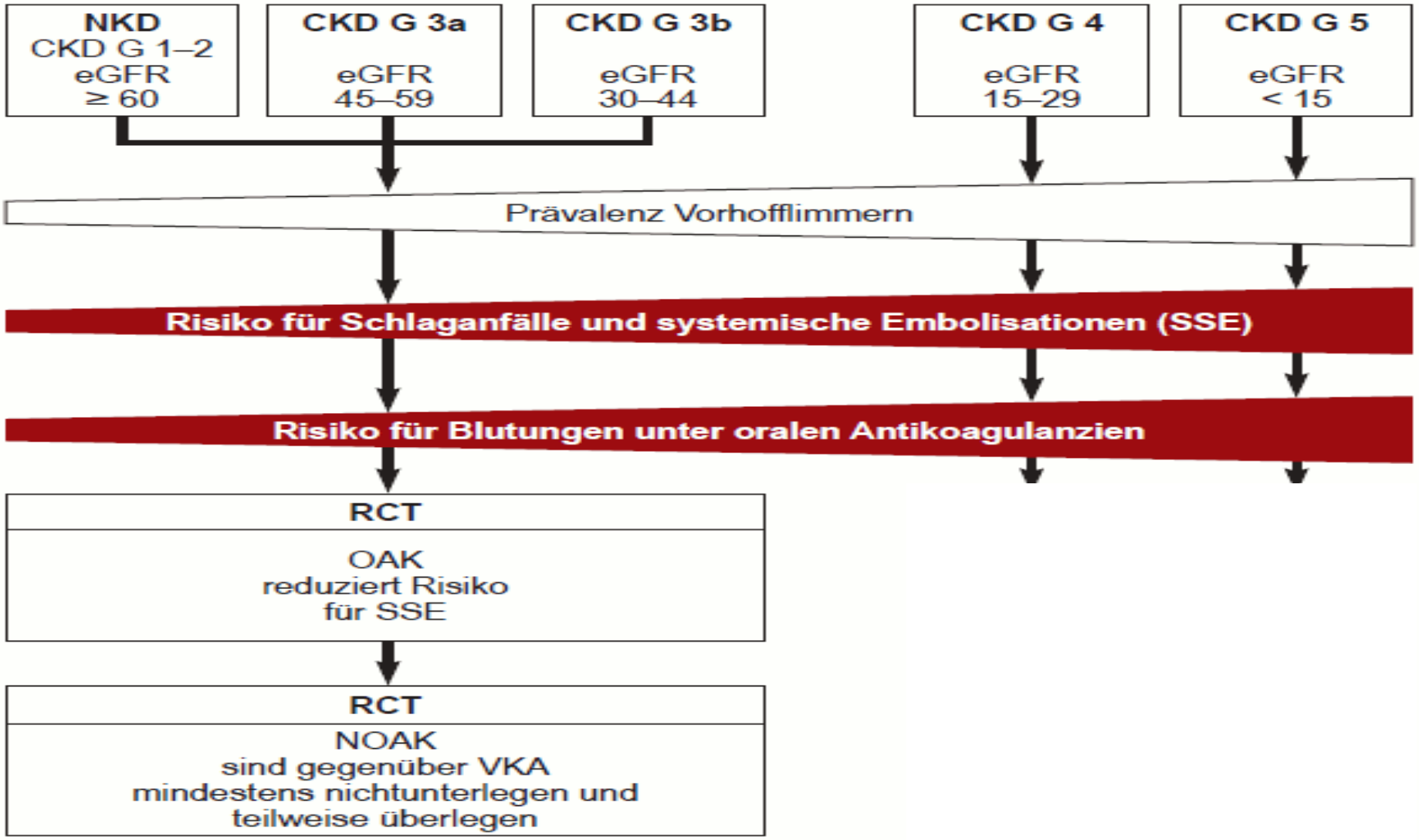
PRIVATPRAXIS
Dr. Popp

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



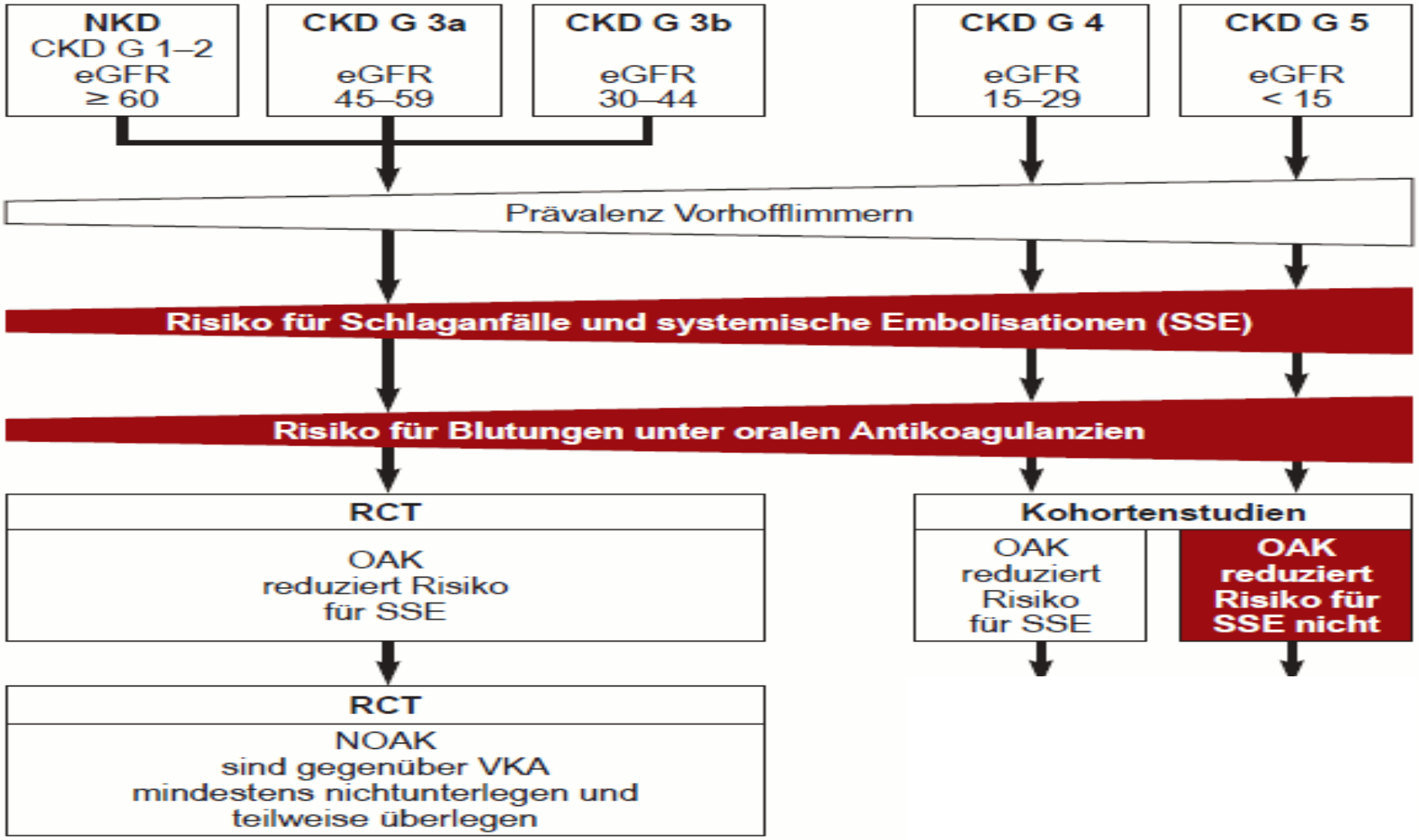
PRIVATPRAXIS
Dr. Popp

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



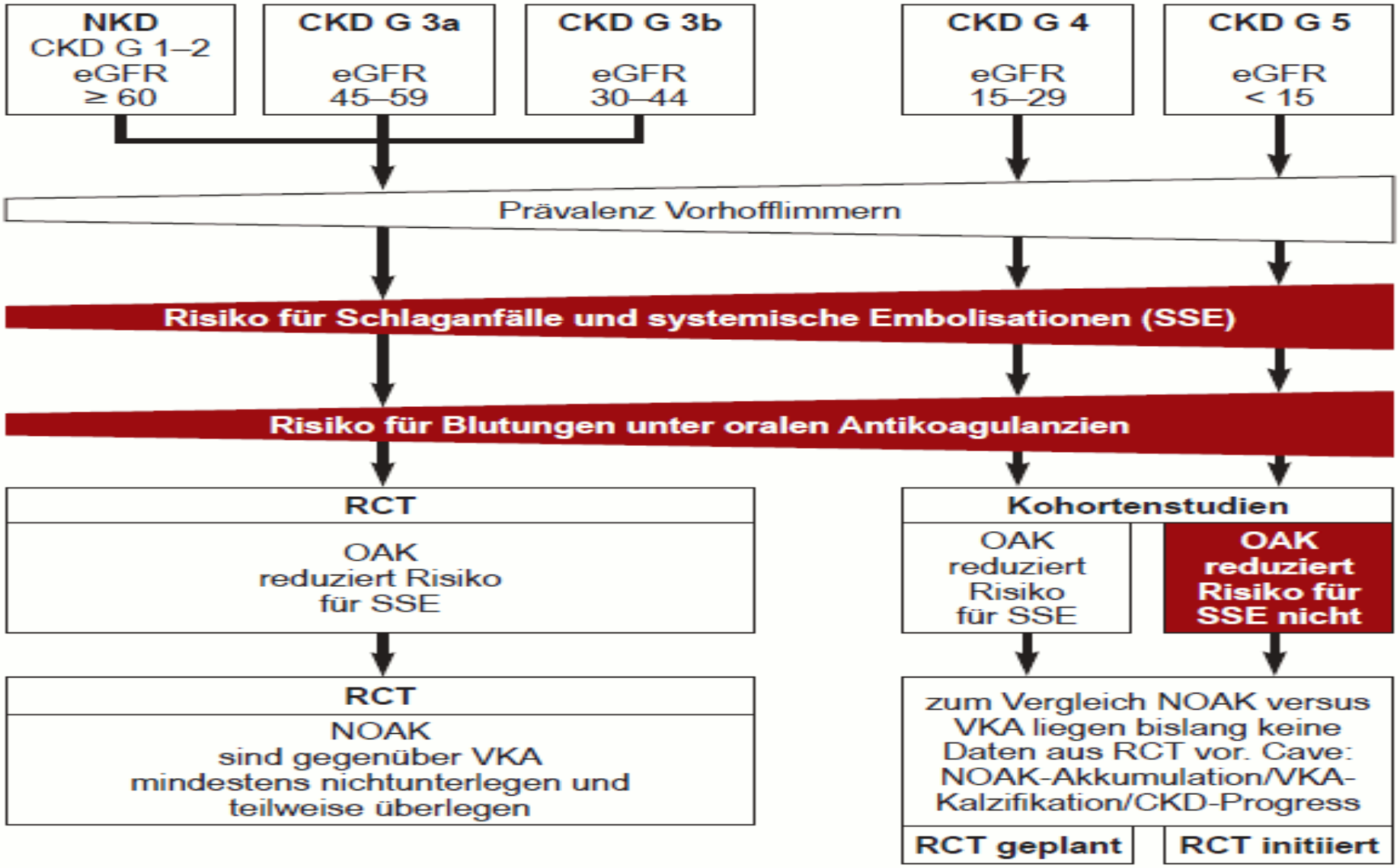
PRIVATPRAXIS
Dr. Popp

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



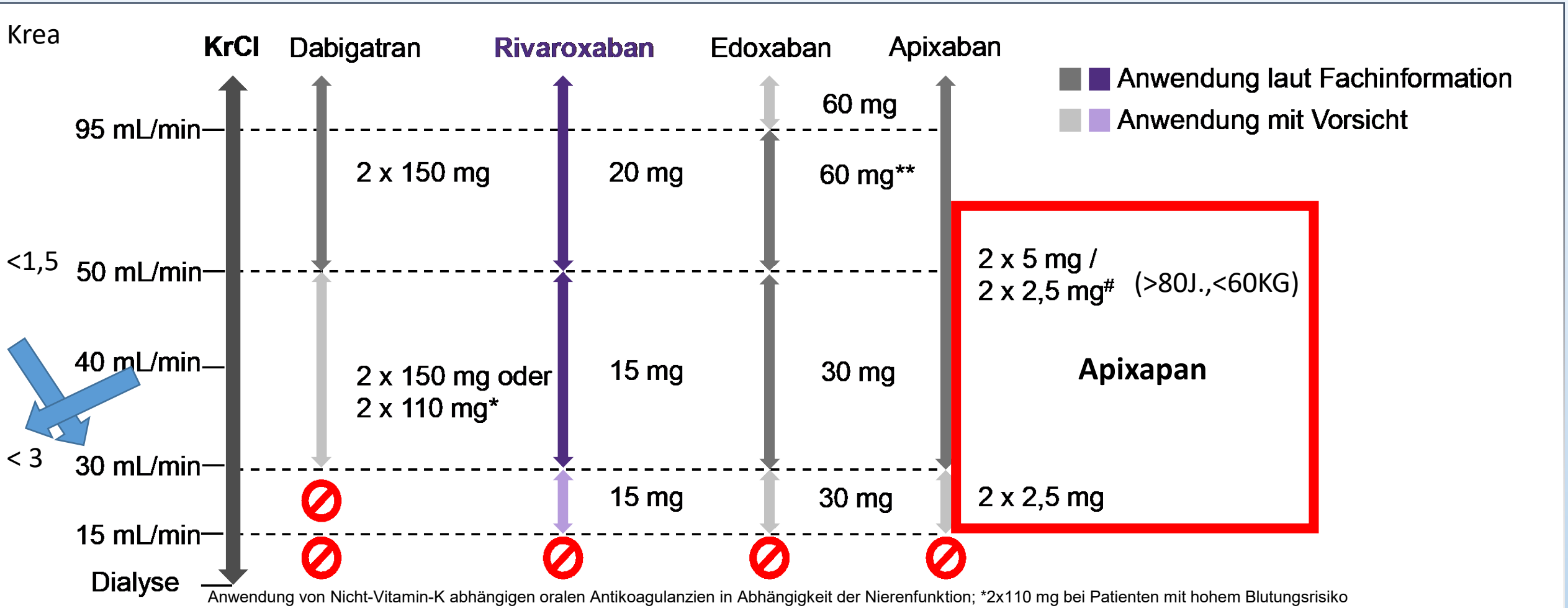
PRIVATPRAXIS
Dr. Popp

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



PRIVATPRAXIS
Dr. Popp

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

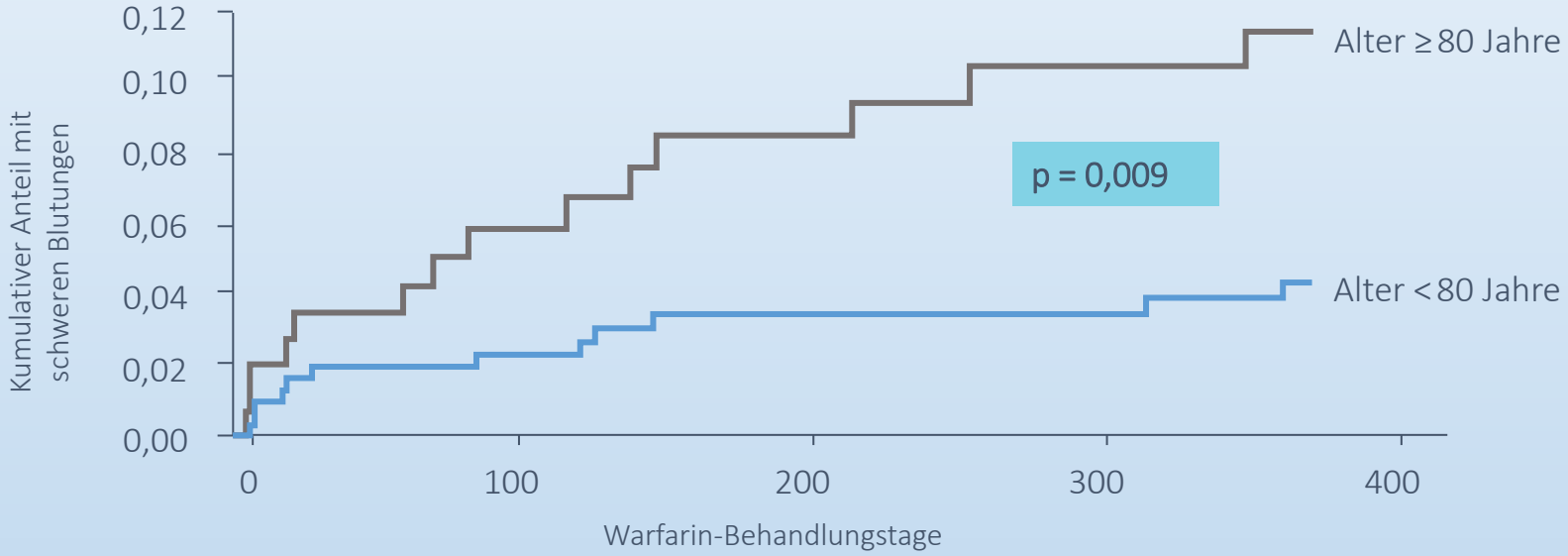


Anwendung von Nicht-Vitamin-K abhängigen oralen Antikoagulanzien in Abhängigkeit der Nierenfunktion; *2x110 mg bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (gemäß Fachinformation); **Weitere Kriterien für Dosisreduktion möglich (Gewicht ≤ 60 kg, Begleittherapie mit potenten P-Gp-Inhibitoren); #2x2,5 mg nur, wenn mindestens zwei von drei der folgenden Kriterien zutreffen: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l). Hellgraue Pfeile bedeuten

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Ein Lebensalter ≥80 Jahre erhöht das Risiko schwerer Blutungen

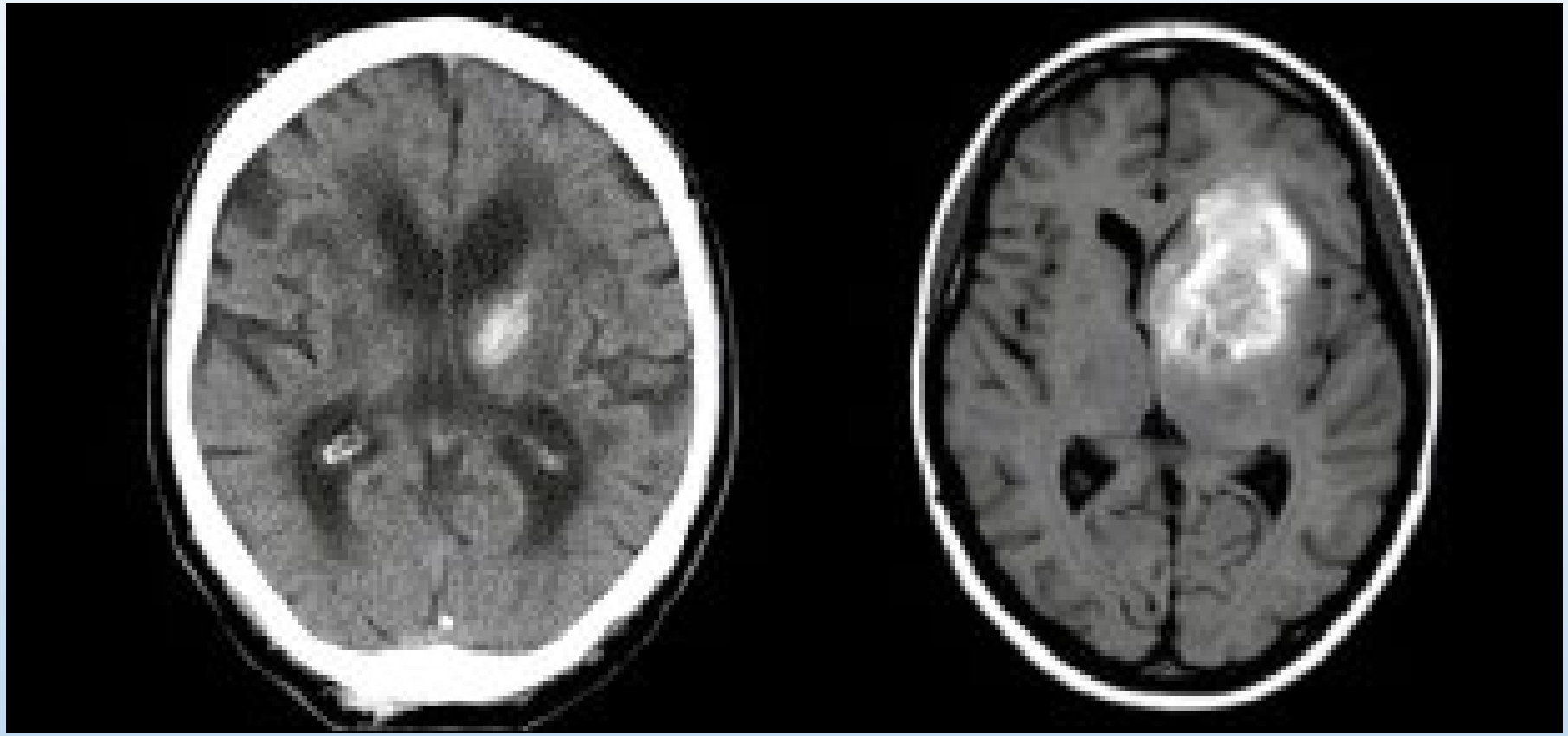
Kohorte mit 472 VHF-Patienten, bei denen eine Behandlung mit Warfarin begonnen wurde (2001–2004). Folgende Parameter erhöhten das Blutungsrisiko: INR ≥4,0; Alter ≥80 Jahre sowie eine Blutungskomplikation innerhalb der ersten 90 Behandlungstage.



Alter ≥80 Jahre (n)	153	117	102	95	92
Alter <80 Jahre (n)	319	277	240	223	214

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Aufnahmen einer intrazerebralen Blutung



CCT-Aufnahme

MRT-Aufnahme

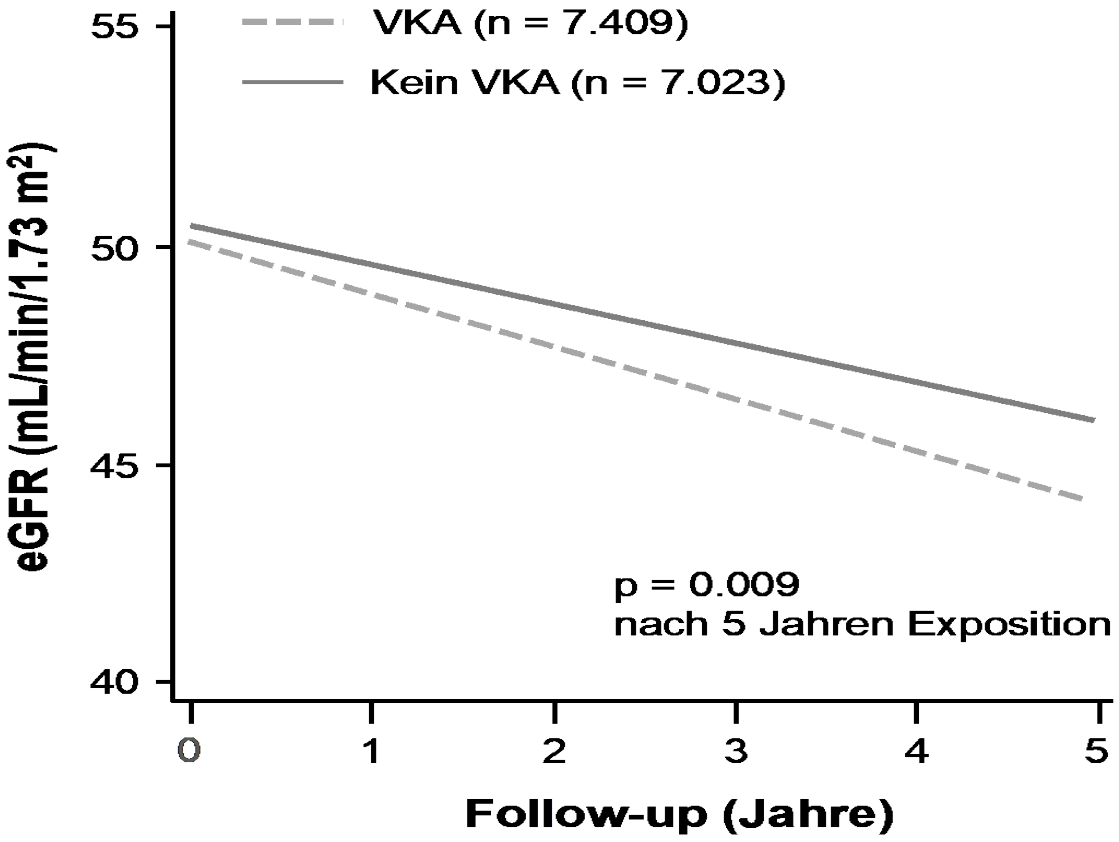
Markumar bei manifester Niereninsuffizinez kontraindiziert

Fachinformation Markumar
Originaltext:

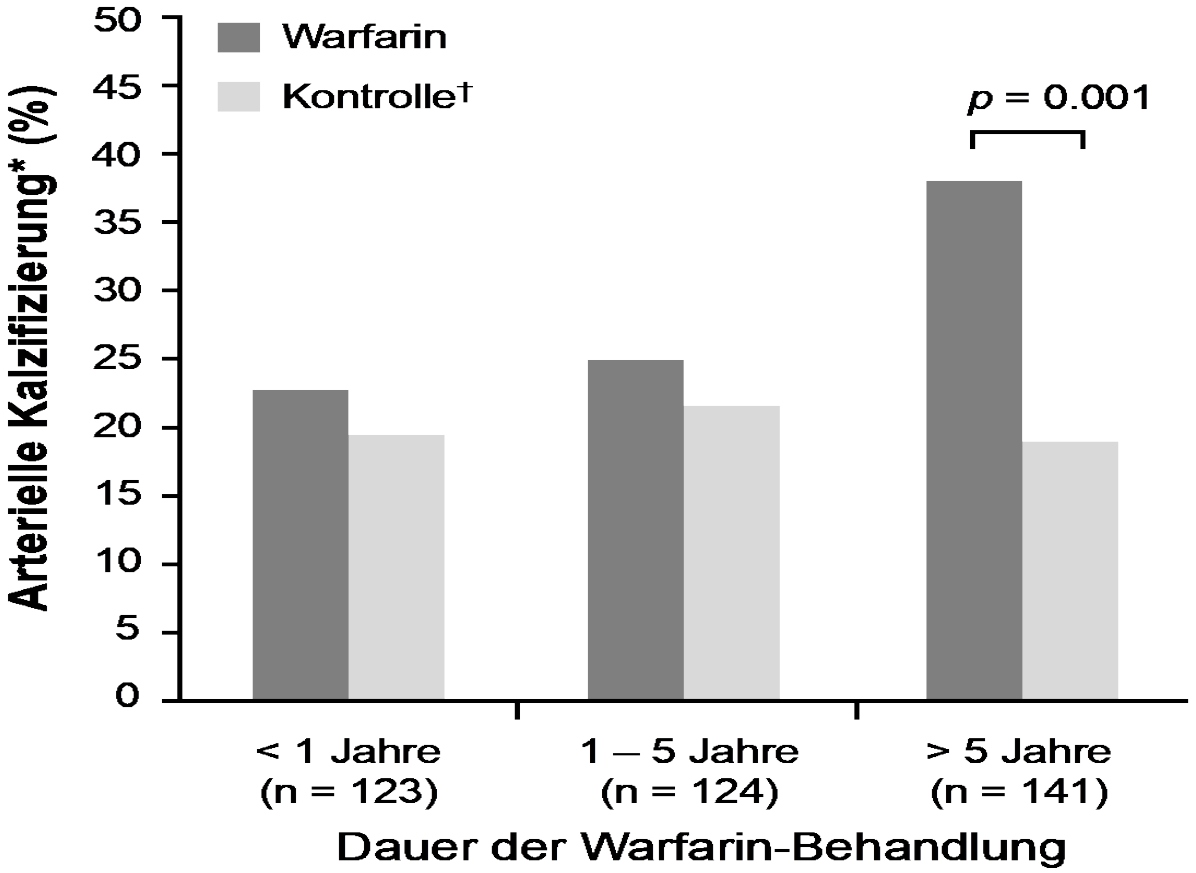
„Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Nierenfunktionsstörungen haben keinen signifikanten Einfluss auf die Eliminationshalbwertszeit. Jedoch ist Marcumar bei Patienten mit manifester Niereninsuffizienz kontraindiziert.“

Unter VKA kommt es zur GFR-Abnahme und art. Kalzifizierung

Nierenfunktion bei VHF-Patienten mit CKD



Arterielle Kalzifizierung unter Warfarin

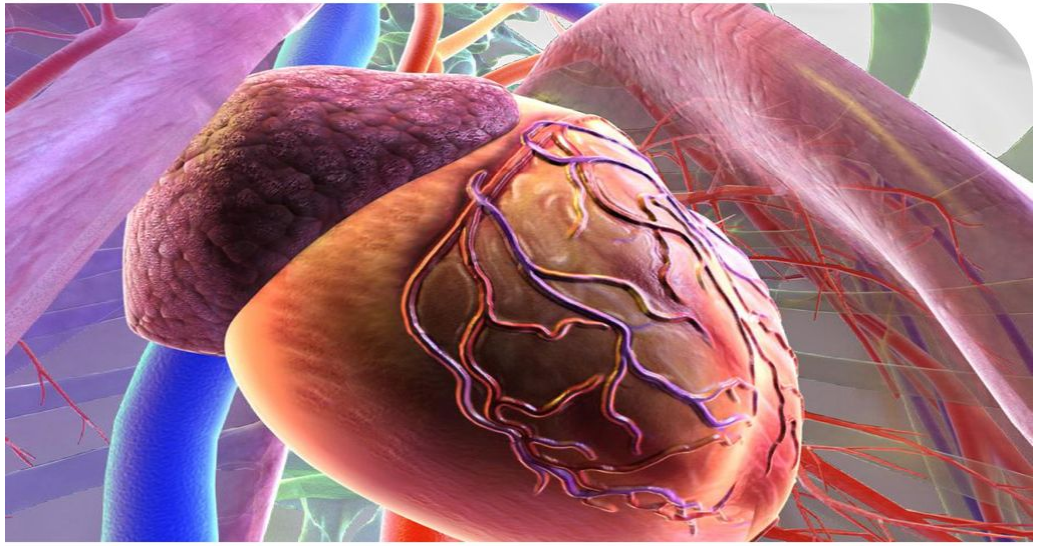


*Röntgenanalyse der Arterien der unteren Extremitäten distal des Oberschenkels. †Kontrolle: Patienten ohne Warfarin in Anamnese.
VHF: Vorhofflimmern; CKD: chronisches Nierenversagen; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ; VKA: Vitamin-K-Antagonist

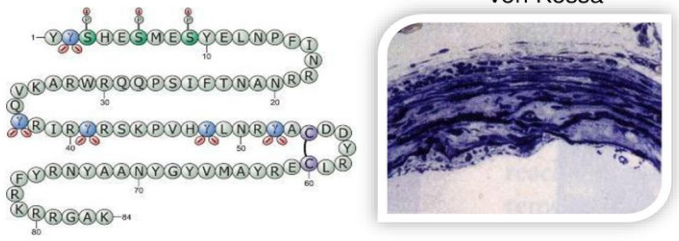
PRIVATPRAXIS Dr. Popp

eGFR-Abnahme und vaskuläre Kalzifizierung unter VKA

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



Matrix Gla-protein (MGP)



- Vitamin K-dependent protein
- 84 amino acids (Mw ~11 kD)
- Gla-residues (required for activity)
- Serine-phosphorylation (function unknown)

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

• RELOADED: Risikobewertung für ESRD/Dialyse unter Apixaban (Retrospektive Studie)

Deutsche, retrospektive Datenbankanalyse vs. Phenprocoumon

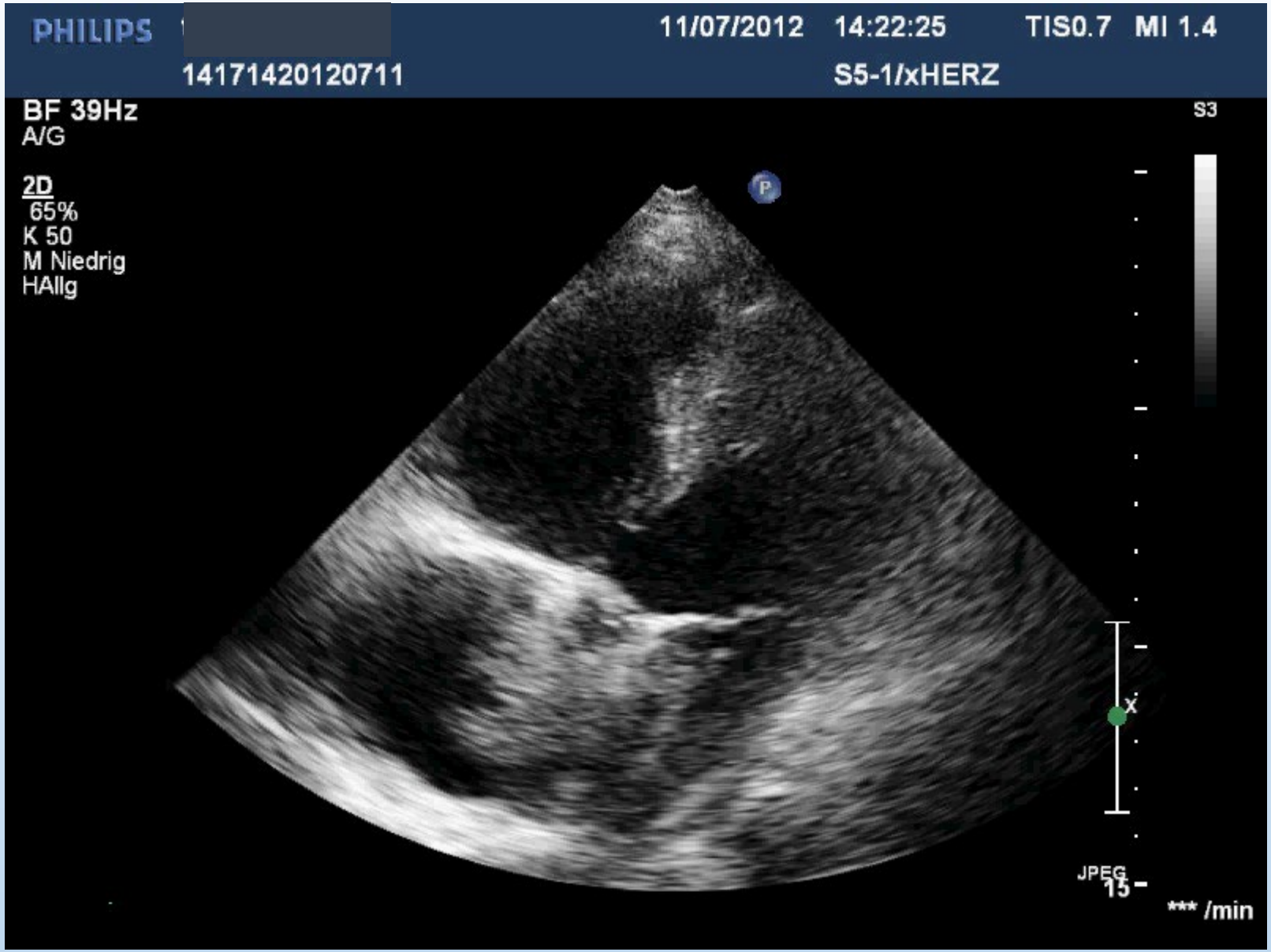
Apixaban vs. Phenprocoumon

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)

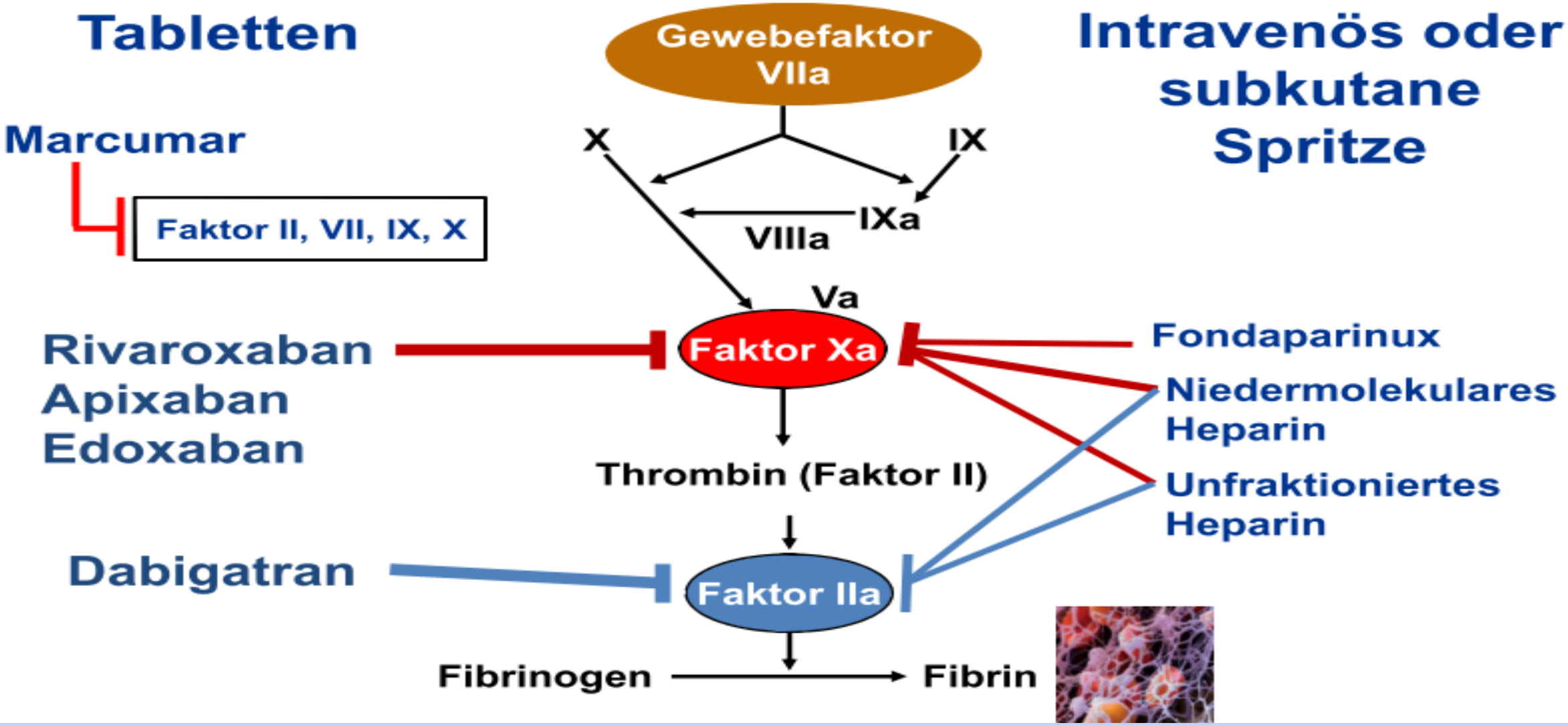
PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Achtung: Take home message

VKA verschlechtern die GFR, NOAK verlangsamen die Progredienz und Apixaban bei ESRD und Dialyse einsetzbar


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

Angriffspunkte Antikoagulantien



PRIVATPRAXIS Dr. Popp

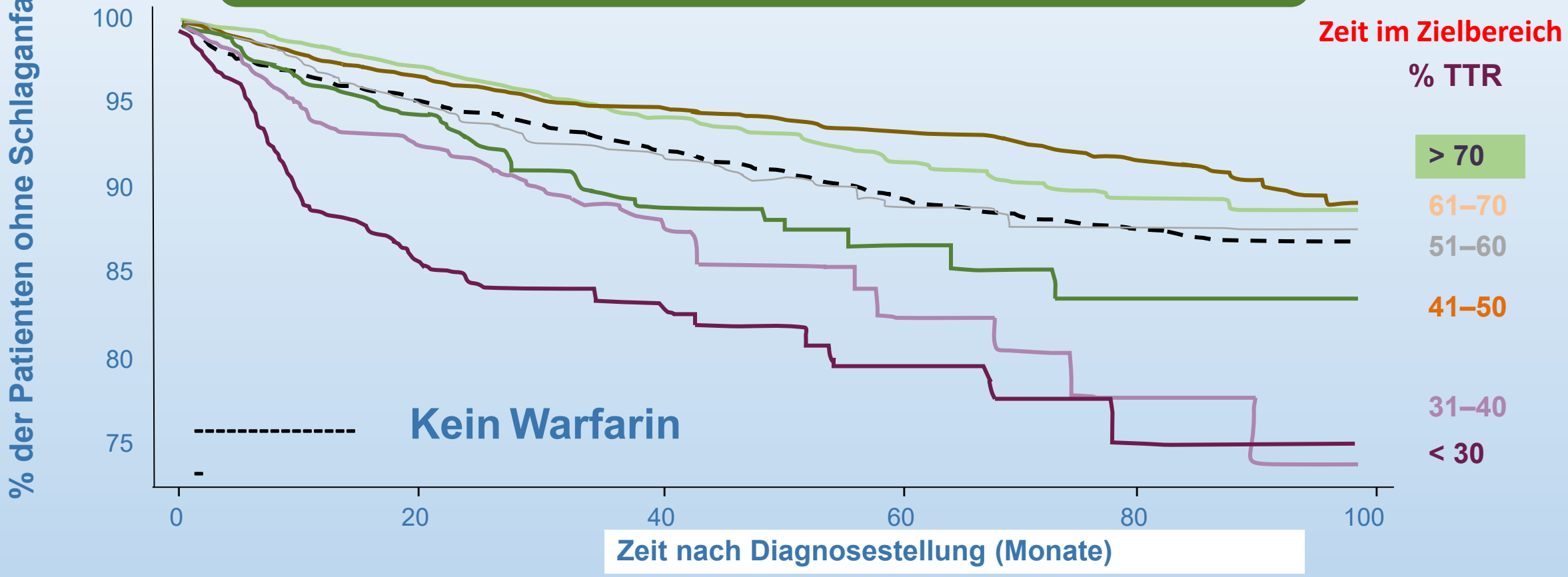
Antikoagulation – Beeinflussung verschiedener Tests der plasmatischen Gerinnung

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

Eine schlechte INR-Kontrolle erhöht das Schlaganfallrisiko

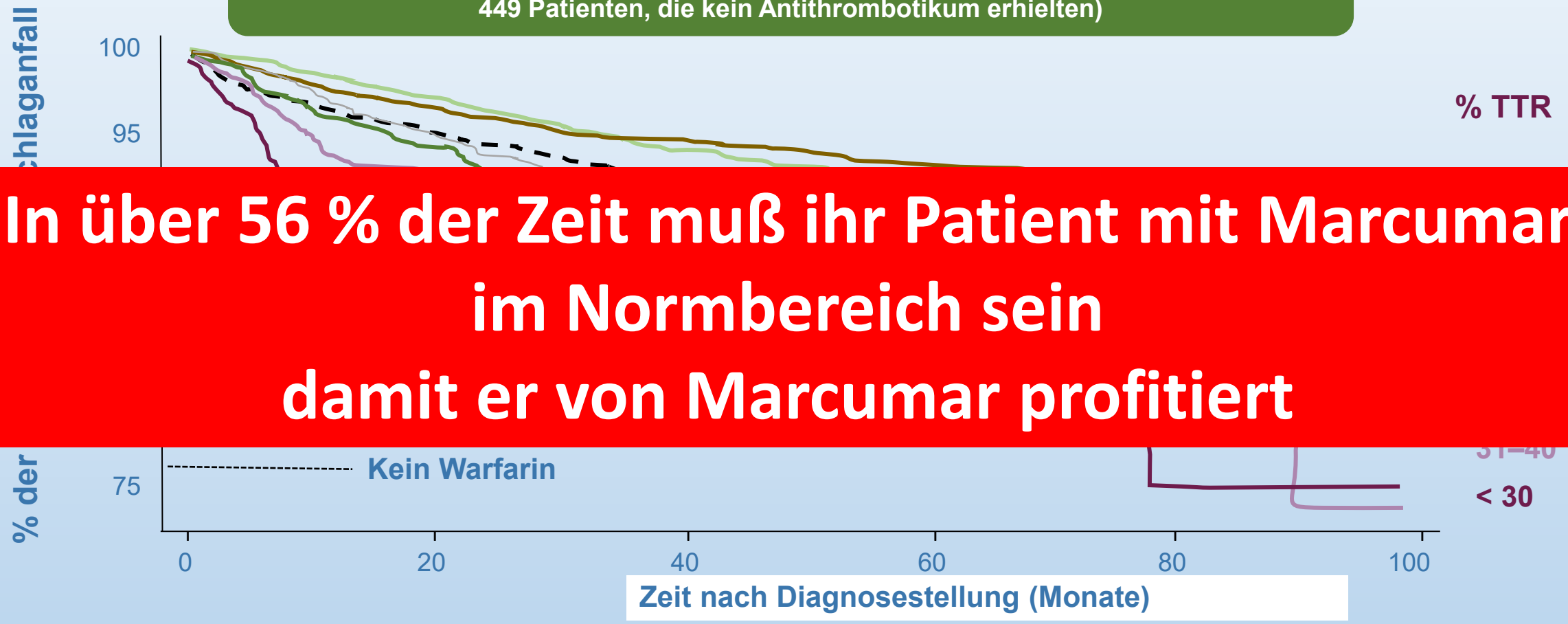
Kaplan-Meyer Kurven (Zeit bis Schlaganfall) bei 37 907 VHF § -Patienten – britische Datenbank „General Practice Research Database“ (27 458 Patienten mit Warfarin und 10 449 Patienten, die kein Antithrombotikum erhielten)



PRIVATPRAXIS Dr. Popp

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)

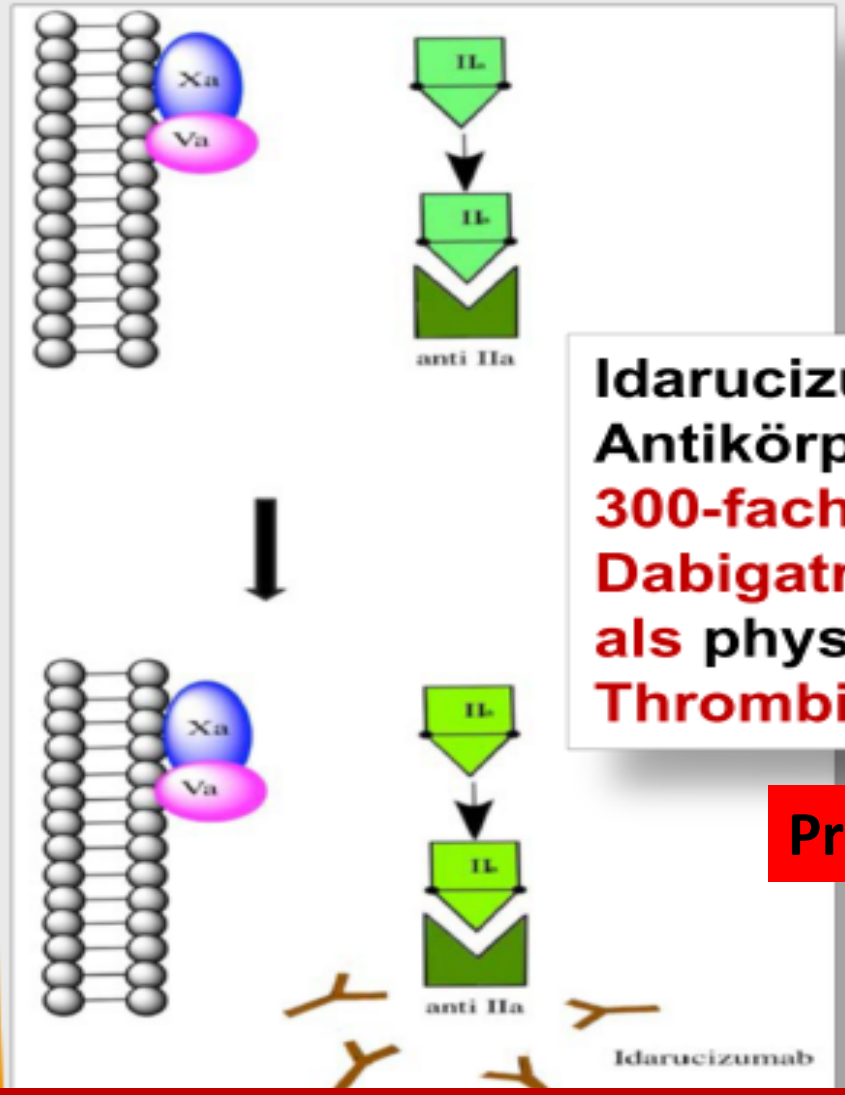


In über 56 % der Zeit muß ihr Patient mit Marcumar im Normbereich sein damit er von Marcumar profitiert

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

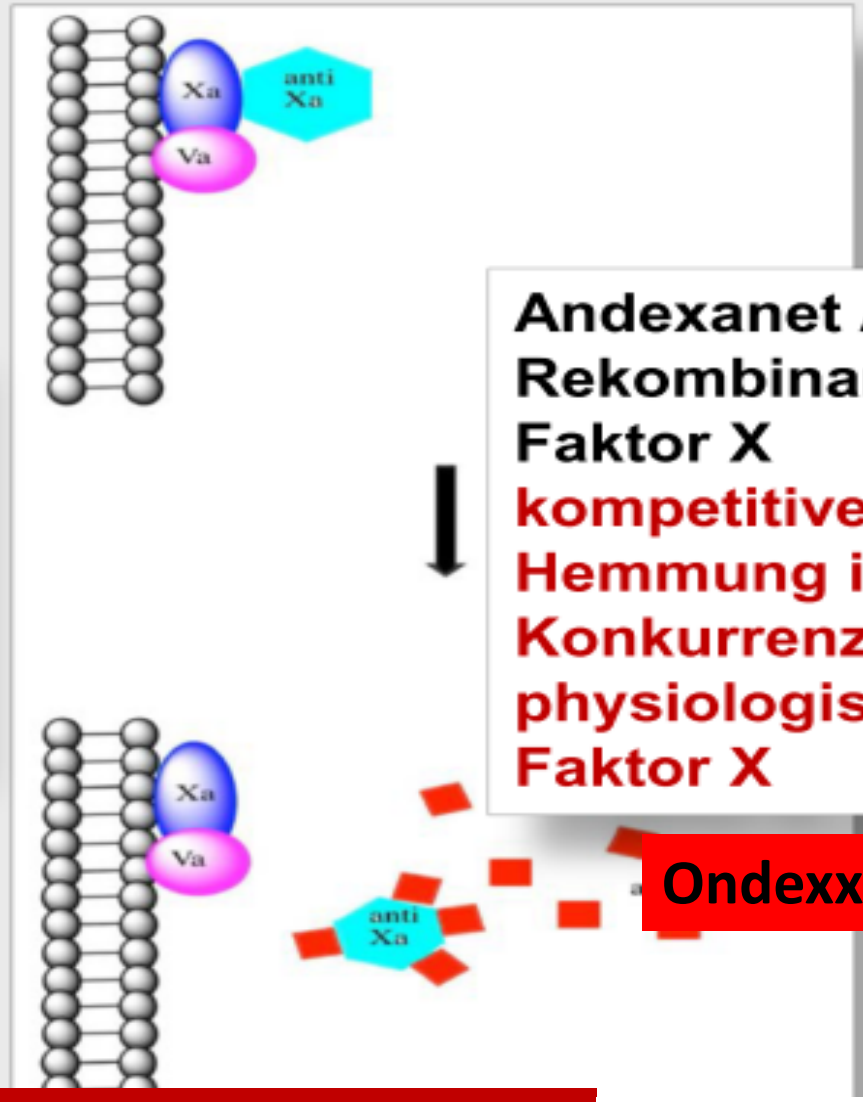
NOAK-Antidots

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



Idarucizumab:
Antikörperfragment
300-fach stärkere Dabigatranbindung als physiologisches Thrombin

Praxbind



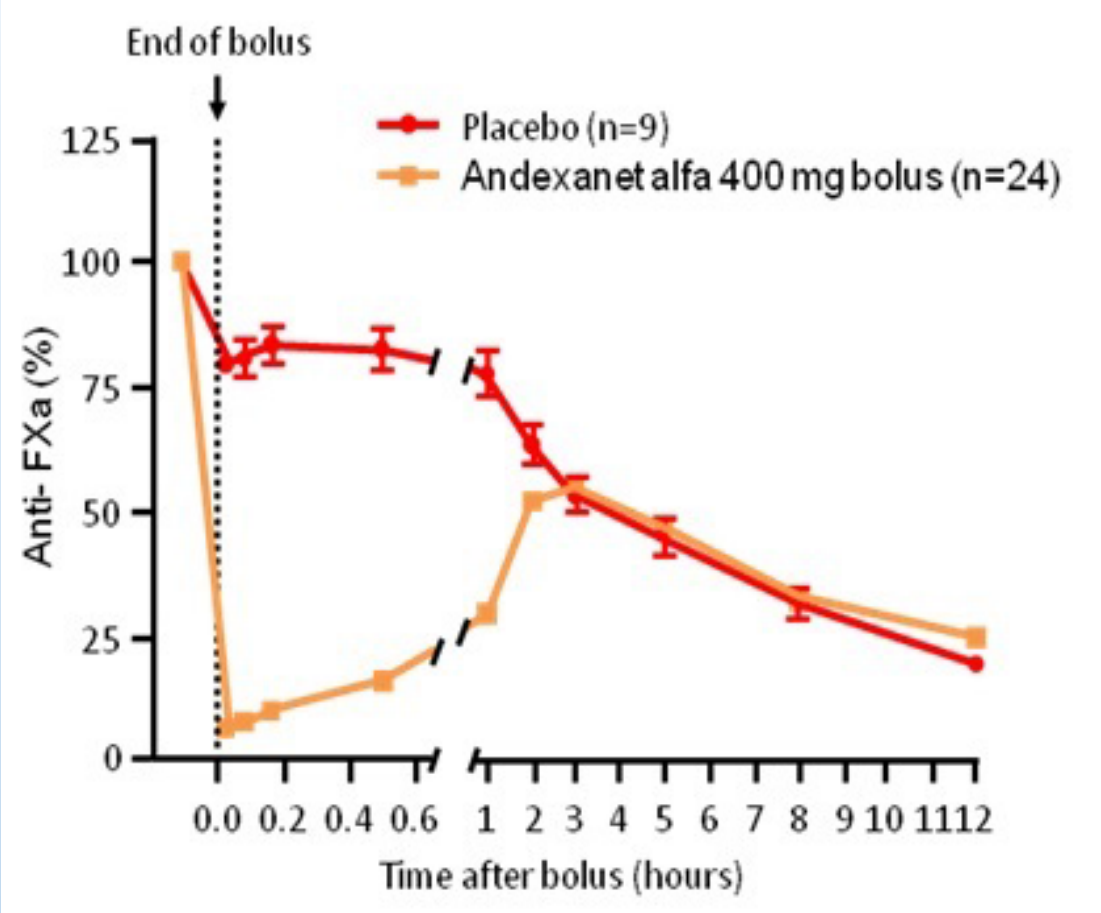
Andexanet Alfa:
Rekombinant modif. Faktor X
kompetitive Hemmung in Konkurrenz zu physiologischem Faktor X

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**



Arzneimittel-Interaktionspotenzial der DOAK - ein Auszug

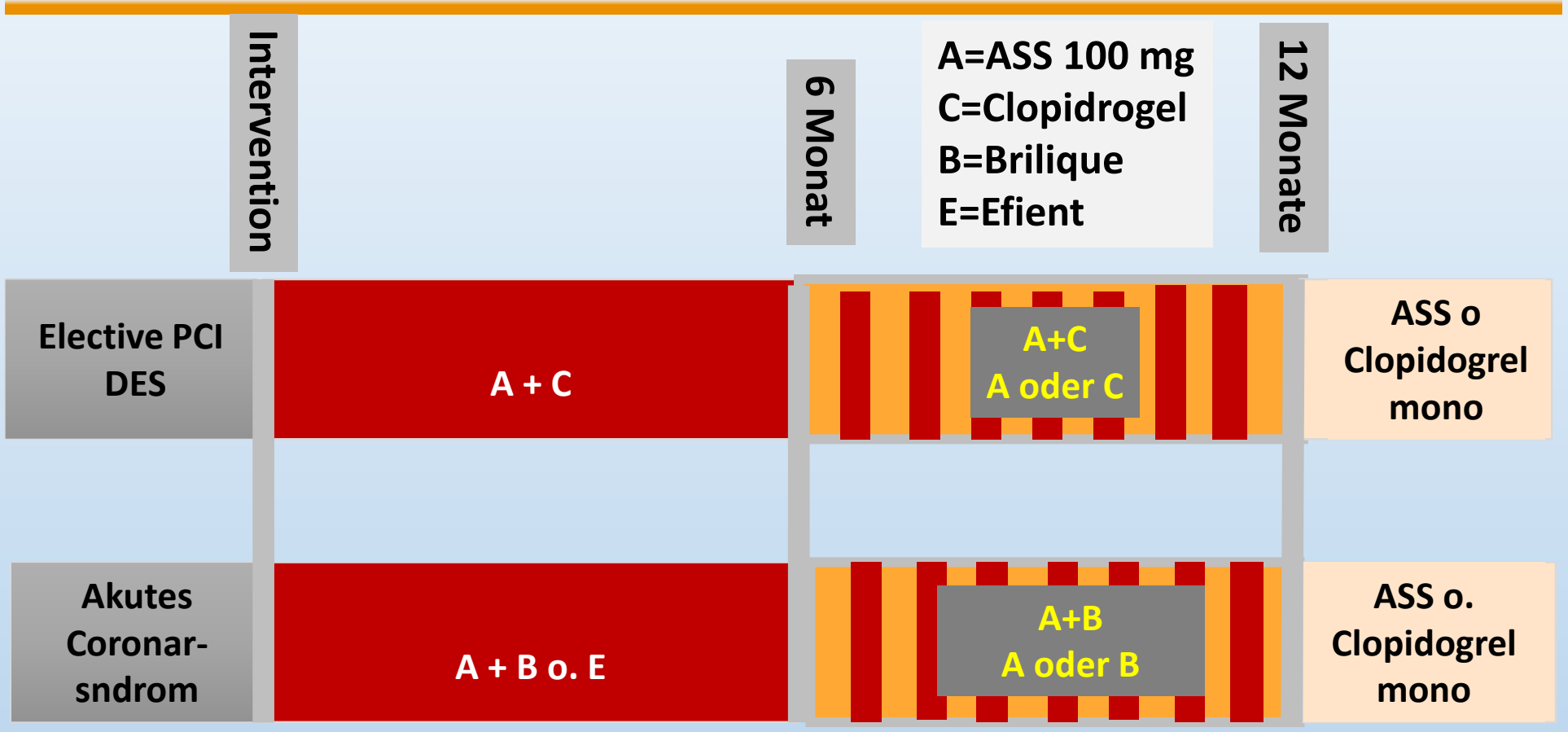
Dabigatran	**Kontraindikation**: Ciclosporin, Itra-/ Ketoconazol, Tacrolimus, **Dronedaron** **Vorsicht**: Clarithromycin, **Chinidin, Amiodaron, Verapamil,**
Rivaroxaban	**Kontraindikation**: Ritonavir, Keto-, Itra-, Voriconazol **Vorsicht**: andere Azole, andere Proteasehemmer, Makrolide, **Amiodaron, 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

Thrombocytenaggregationshemmung bei elektiver PCI oder bei ACS ohne Vorhofflimmern

Heidbuchel et al., Europace 2015; 17: 1467-1507

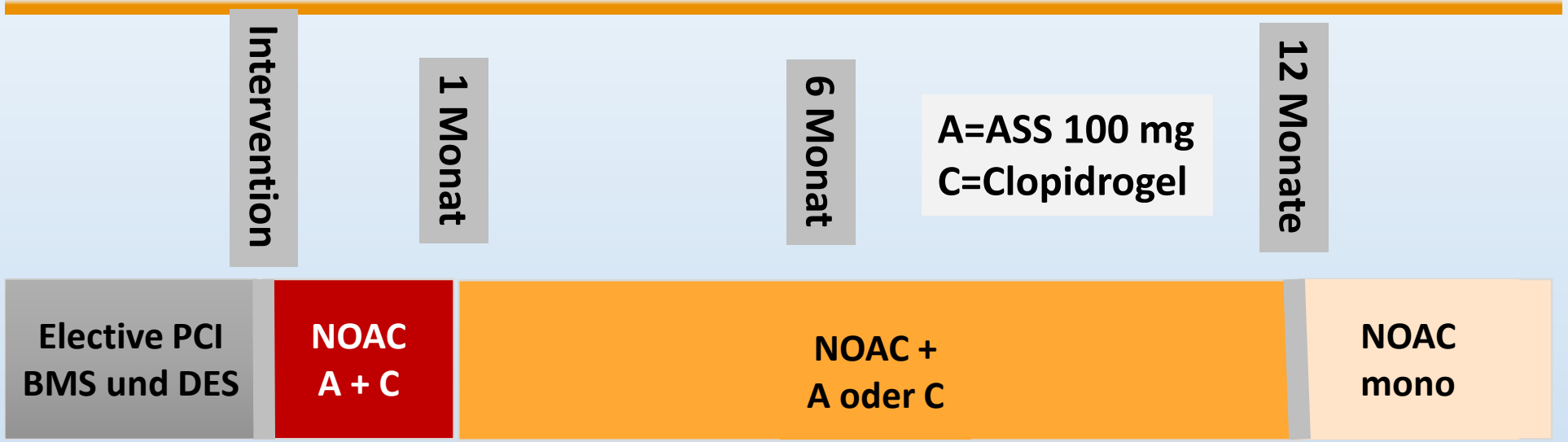


ISAR-SAFE und ITALIC: Stopp nach sechs Monaten möglich, individualisierte Entscheidungen

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Thrombocytenaggregationshemmung bei elektiver PCI oder bei ACS mit Vorhofflimmern

Heidbuchel et al., Europace 2015; 17: 1467-1507



Brilique oder Efient sollte man nicht mit einem NOAK kombinieren

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Achtung: Take home message

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

Update Antikoagulation Praktischer Alltag

PRIVATPRAXIS
Dr. Popp

Apixaban: Empfehlungen zur Kardioversion bei VHF-Patienten

Pat. mit de novo tachykardem Vorhofflimmern

Persönliches Vorgehen: Injektion von 3 Amp. Digimerck ohne Vorbehandlung mit Digitalis und Gabe von 300 mg Propafenon (alt. 70 mg iv) oder 100 mg Flecainid und 10 mg (2 x 5 mg) Apixaban

1 Std. abwarten erneutes EKG – Reaktion mit Frequenzverlangsamung

Weiterbehandlung mit 2 x 300 mg Propafenon WV anderntags

SR weiter mit 2 x 5 mg Apixaban oder/und Betablocker

weiterhin VF Termin für Kardioversion je nach Indikation

•

Apixaban: Empfehlungen zur Kardioversion bei VHF-Patienten

Dosierung und Art der Anwendung von Apixaban

- Apixaban kann bei einer erforderlichen Kardioversion begonnen oder fortgesetzt werden.
- Bei Patienten ohne vorbestehende Apixaban-Behandlung:
  - Vor Kardioversion: Apixaban 5 mg* zweimal täglich für mind. 2,5 Tage (5 Einzeldosen). Konservativer Therapieversuch
  - Falls Kardioversion erforderlich bevor 5 Dosen Apixaban verabreicht werden können: Aufsättigungsdosis von 10 mg* Apixaban, gefolgt von 5 mg* 2 x täglich. Aufsättigungsdosis sollte mind. 2 Stunden vor der Kardioversion gegeben werden.

*Bei 5 mg 2 x täglich erfolgt eine Dosisreduktion auf 2,5 mg 2 x täglich und bei der Aufsättigungsdosis 10 mg eine Reduktion auf 5 mg bei 2 der 3 Kriterien: Alter ≥ 80 Jahre, Gewicht ≤ 60 kg oder Serum-Kreatinin ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L) sowie bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15 bis 29 ml/min).

Vollständige Informationen zur Anwendung von Apixaban bei Kardioversion entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

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 ? wann doch

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

NOAK/DOAK bei Operationen ohne/mit CKD

	GFR > 50 Krea < 1,5	GFR < 50 Krea > 1,5
NOAK-Pause	1 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

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

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

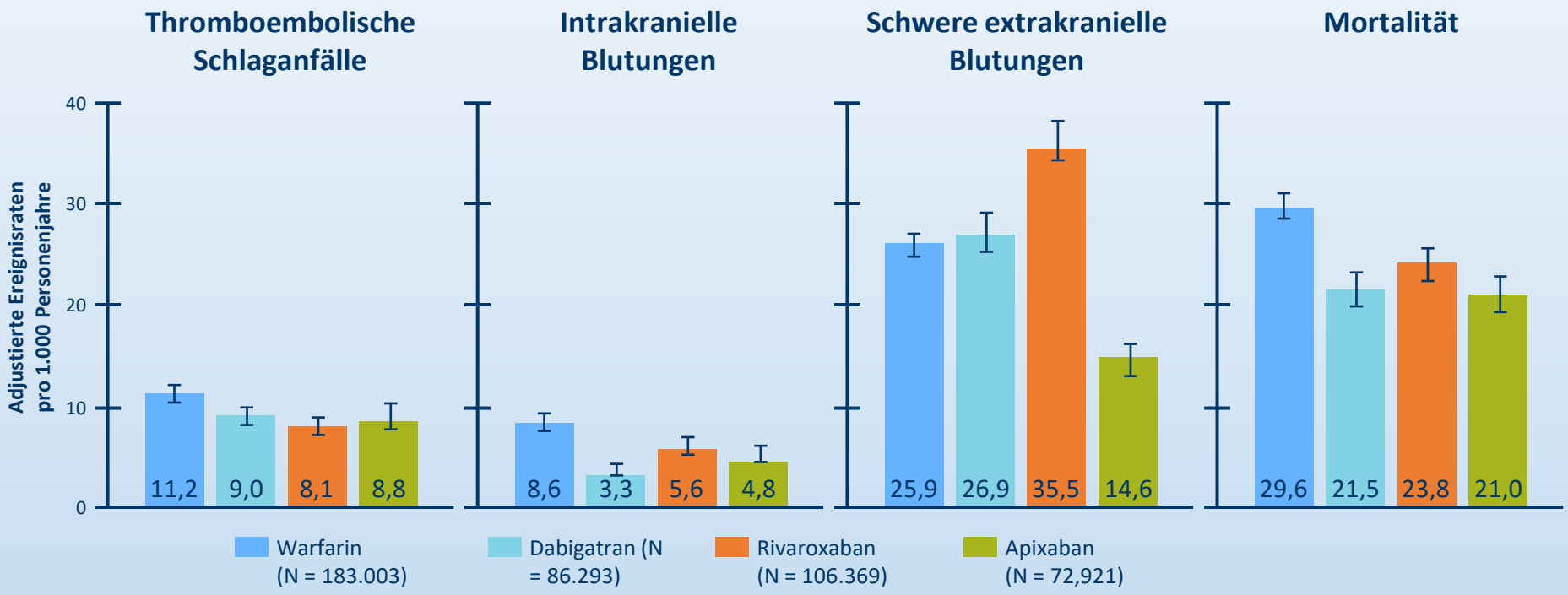
Umgang mit DOAK bei cerebralen Insulten

	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.

Achtung: Take home message

Heparinüberbrückung(bridging) nur bei Hochrisikopatienten

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



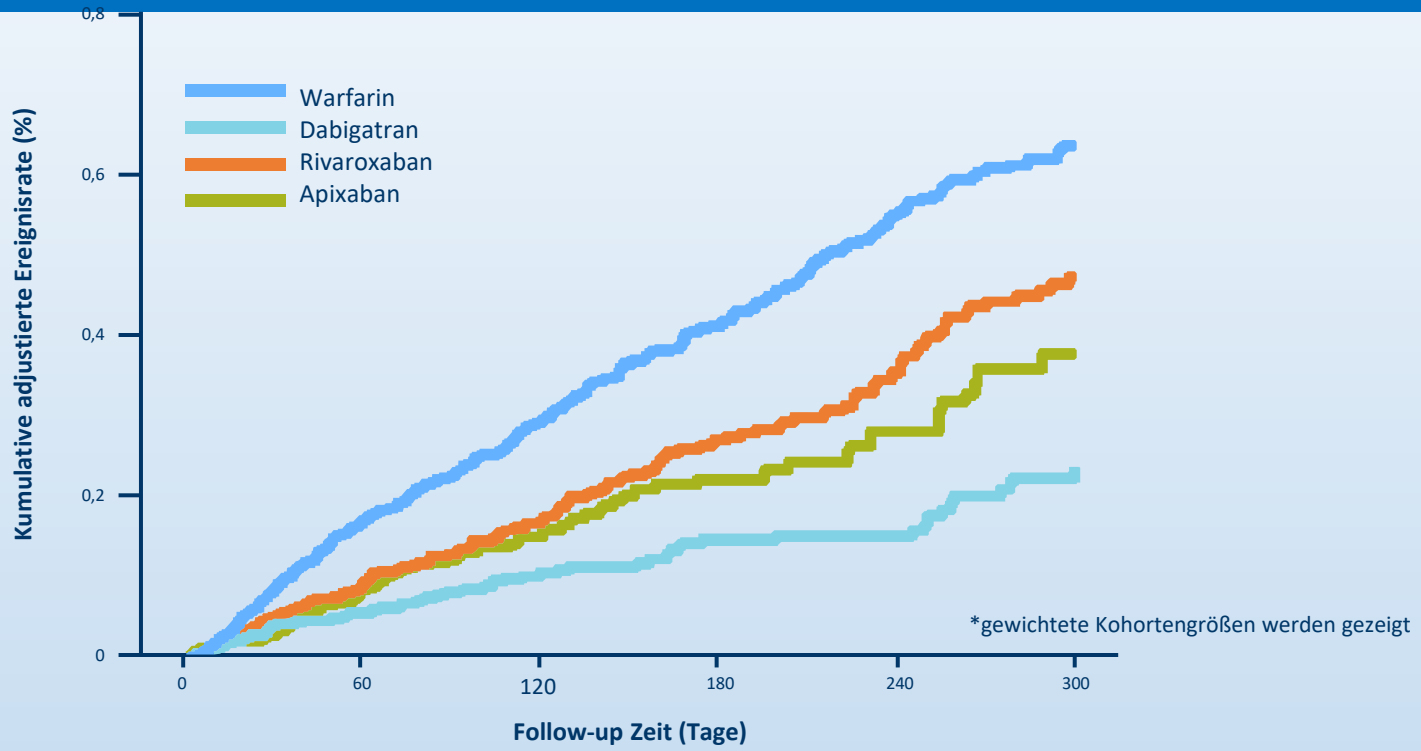
Registerdaten aus dem Versorgungsalltag

*gewichtete Kohortengrößen werden gezeigt

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

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Intrakranielle Blutungen



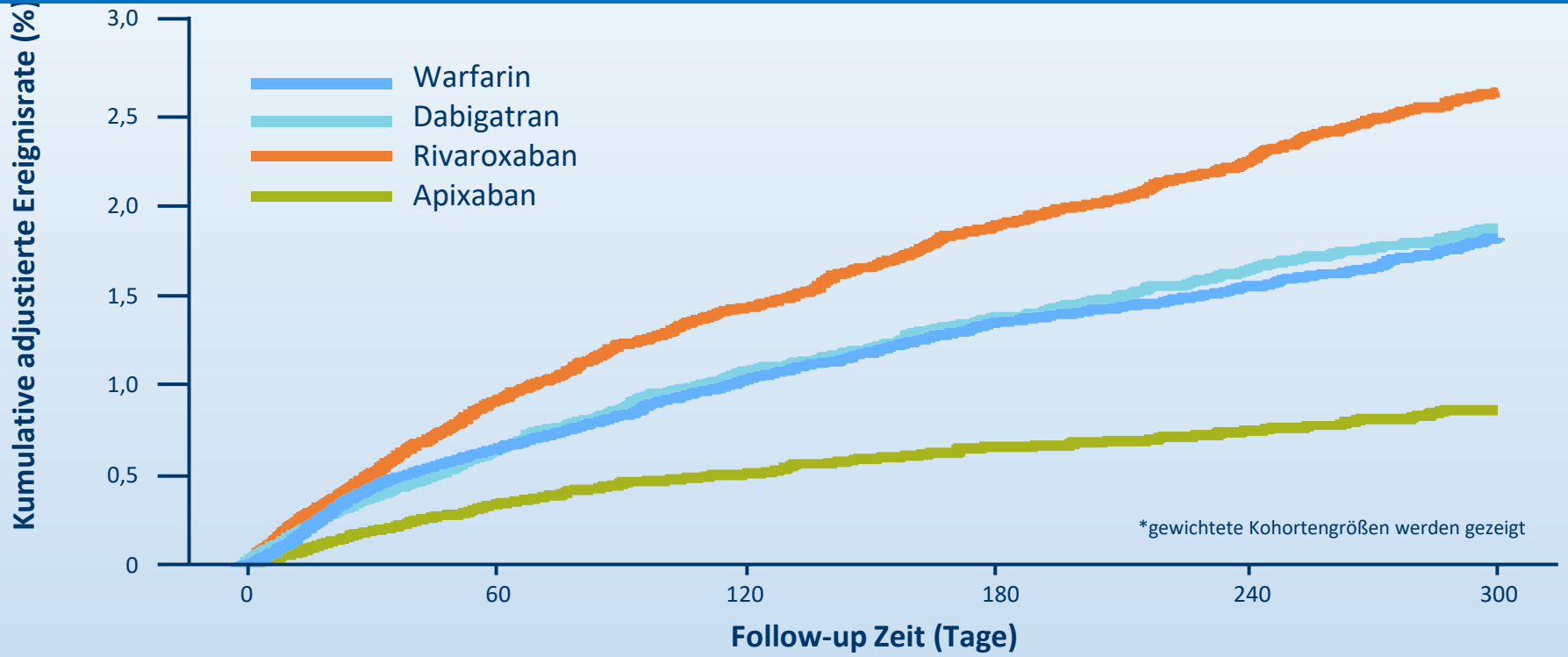
Warfarin	183.003	119.051	58.261	41.797	27.869	20.091
Dabigatran	86.293	46.264	24.764	18.037	12.570	9.387
Rivaroxaban	106.369	61.124	35.676	25.738	18.068	13.399
Apixaban	72.921	38.260	20.583	13.562	8.589	5.679

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

Schwere extrakranielle Blutungen



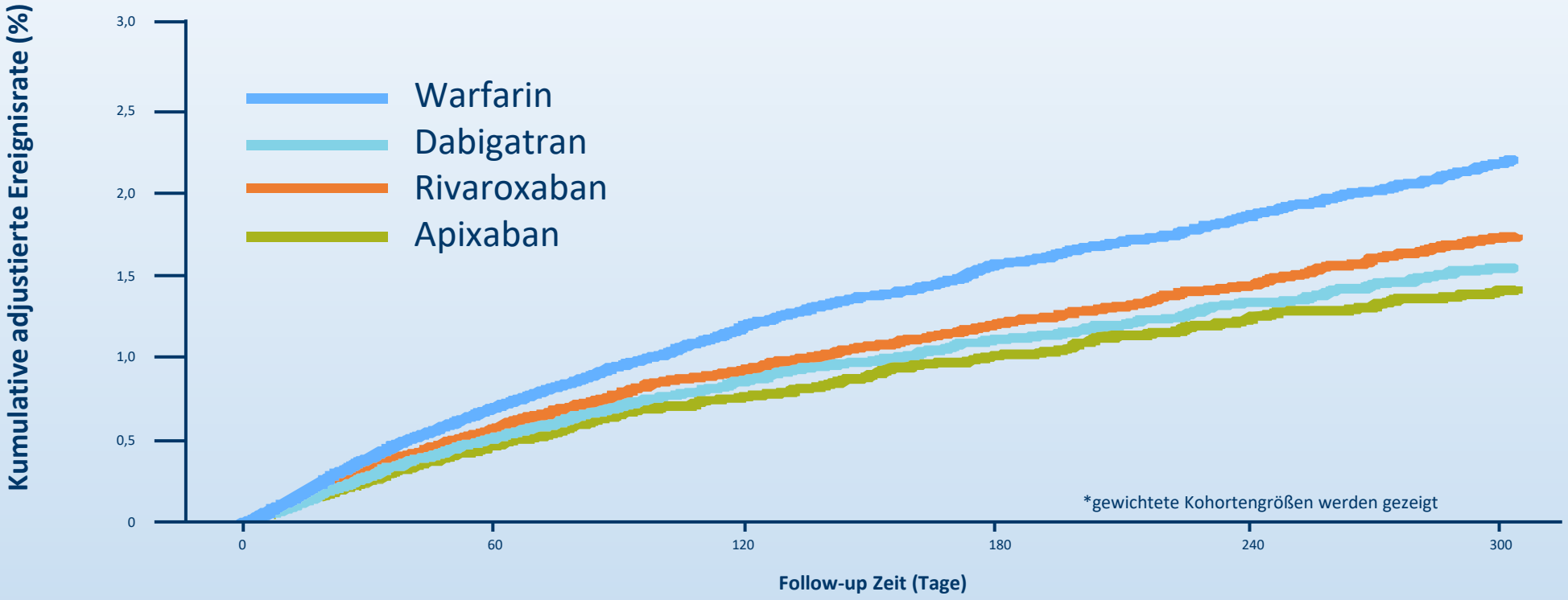
Warfarin	183.003	119.051	58.261	41.797	27.869	20.091
Dabigatran	86.293	46.264	24.764	18.037	12.570	9.387
Rivaroxaban	106.369	61.124	35.676	25.738	18.068	13.399
Apixaban	72.921	38.260	20.583	13.562	8.589	5.679

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

Mortalität



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

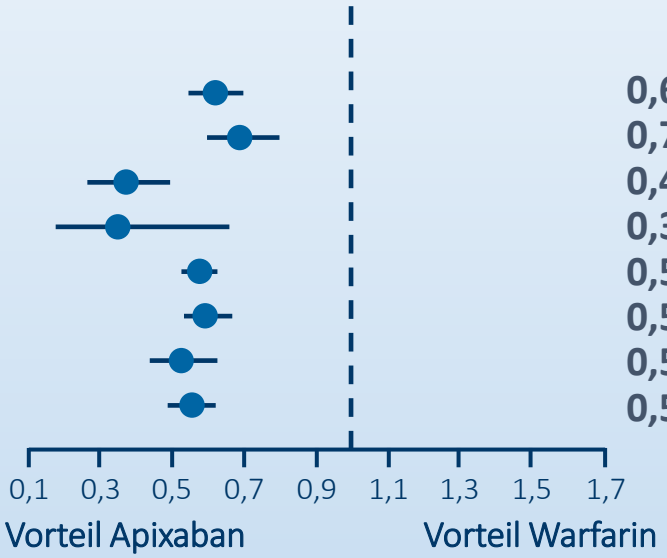
Gewichtete Anzahl unter Risiko

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

Ergebnisse: Apixaban vs. Warfarin

	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

Achtung: Take home message

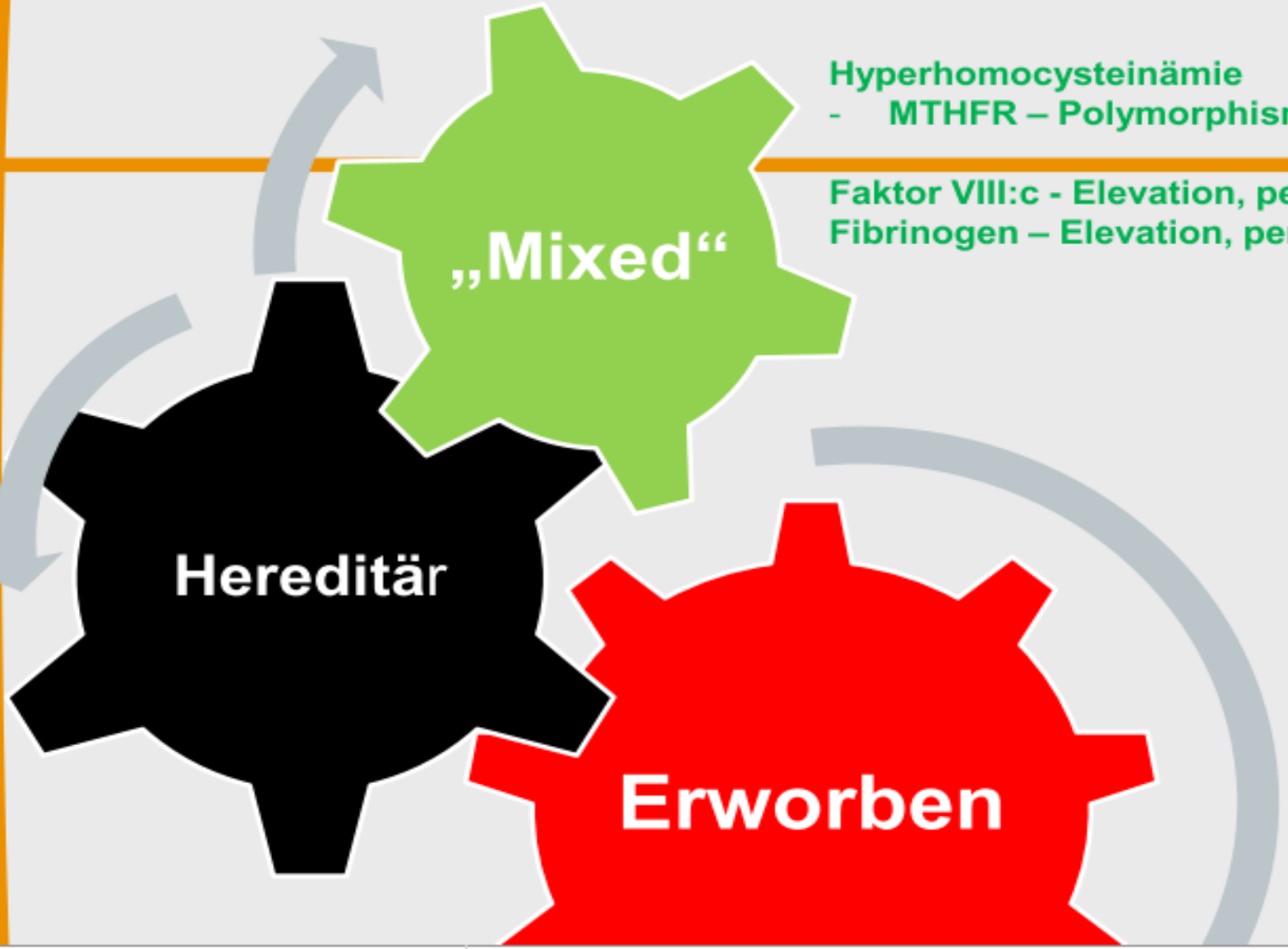
NOAK`s sind den VKA bei Verhinderung von SSE und von Blutungen überlegen

Thrombose

Therapie und Prävention

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

THROMBOPHILIE - RISIKOFAKTOREN



„Mixed“

Hyperhomocysteinämie
- MTHFR – Polymorphismen

Faktor VIII:c - Elevation, pers.
Fibrinogen – Elevation, pers.

Hereditär

Antithrombin - Defekte
Protein C - Defekte
Protein S - Defekte
F. V Leiden Mutation
- aPC - Resistenz
Faktor II G20210A Mutation

Lipoprotein (a) Elevation
Dysfibrinogenämien

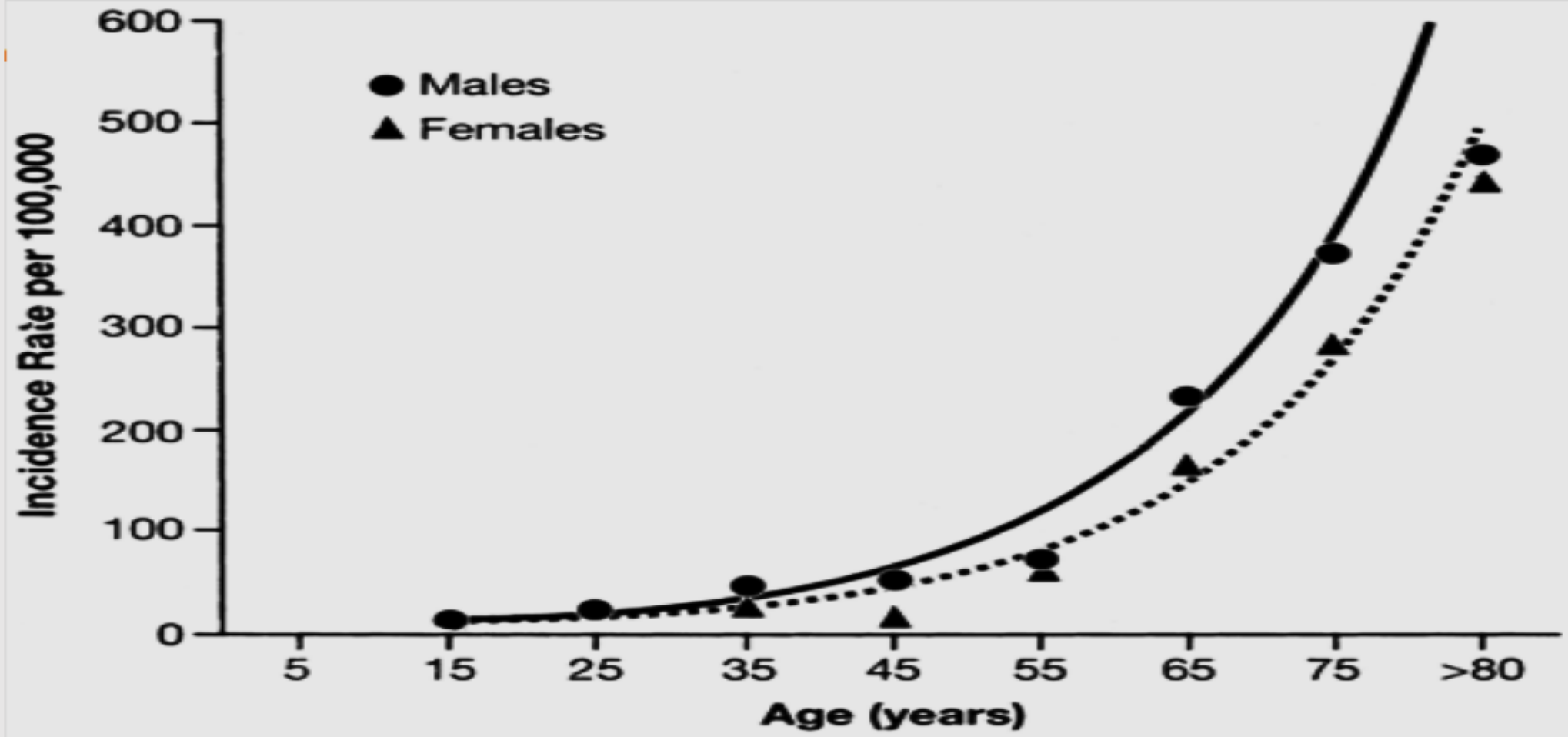
Erworben

Alter
Immobilisation
Operationen
Maligne Erkrankungen
Schwangerschaft
Hormon-Therapie
BMI > 30
Antiphospholipid-Syndrom
JAK-2 Mutation

THROMBOPHILIE - RISIKOFAKTOREN

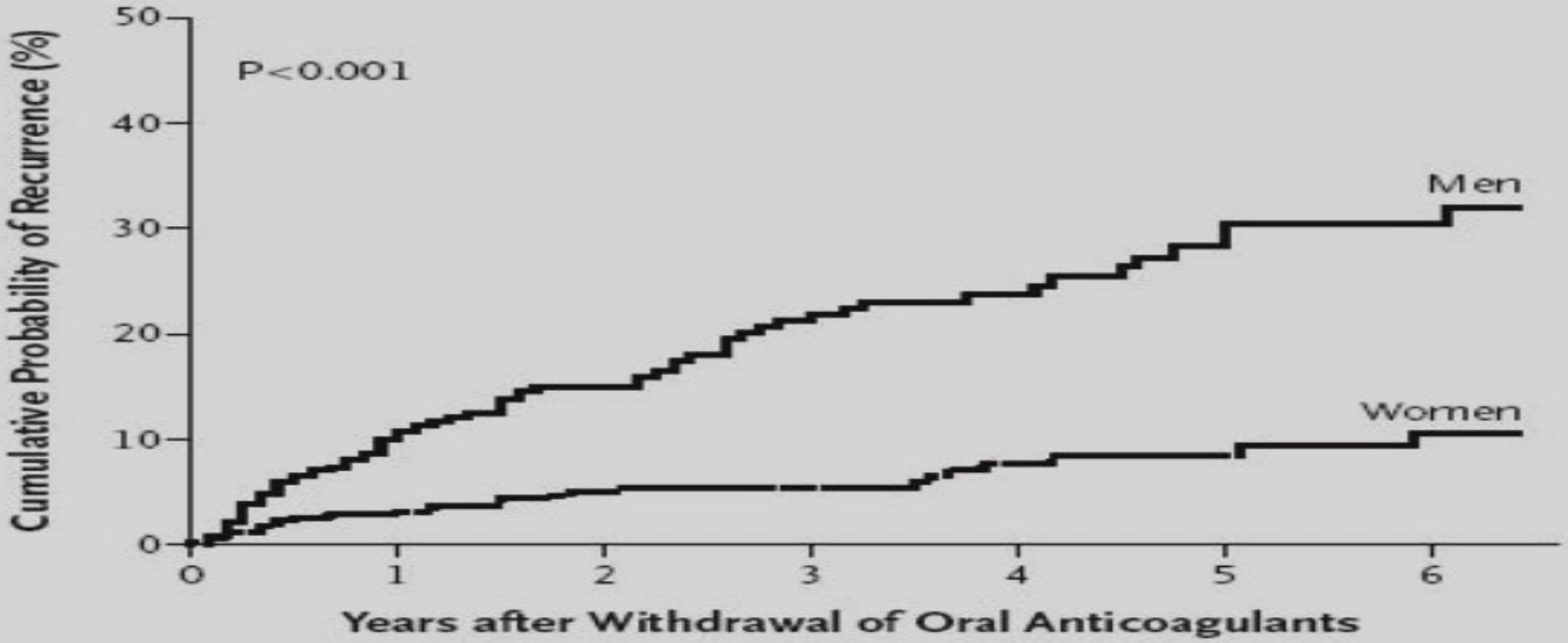
Alter z.B. über F.VIII: c
Immobilisation Überanstrengung
Operationen andere Traumas
Maligne Erkrankungen
Schwangerschaft
Hormon-Therapie
BMI > 30
Antiphospholipid-Syndrom
JAK-2 Mutation
PNH

Alters-abhängiges Auftreten von Thrombosen



White RH. Circulation 2003; 107 (23 suppl 1): I-4-I-8

Thrombose – Rezidiv-Risiko bei Frauen und Männern

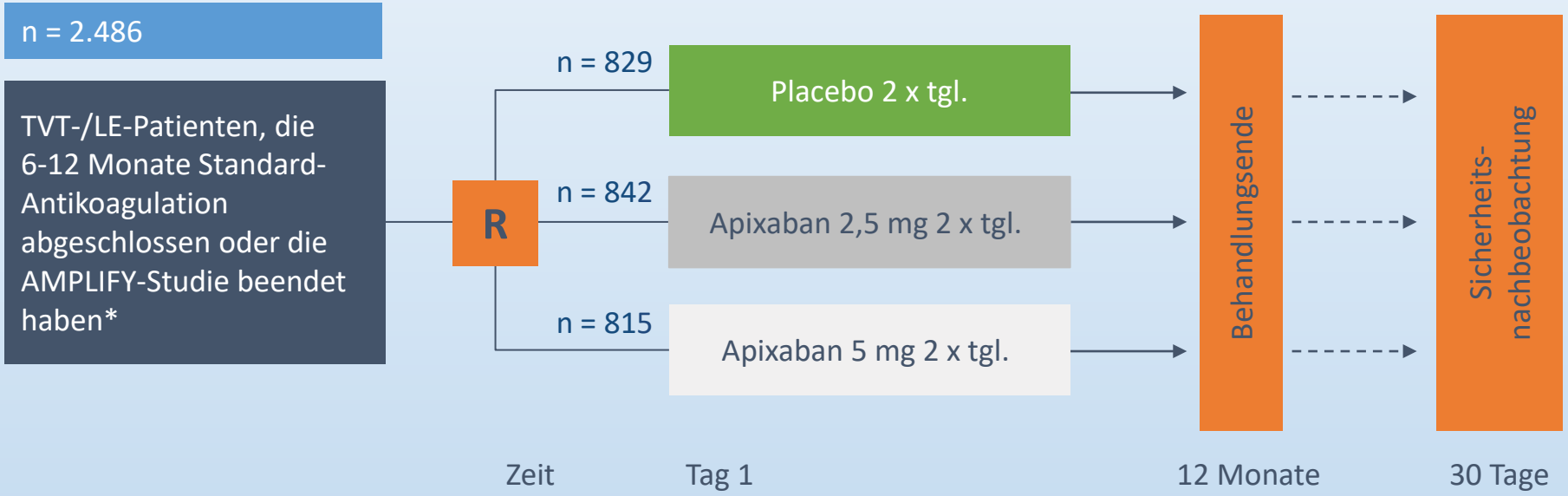


No. at Risk							
Men	373	263	183	133	95	65	42
Women	453	342	248	193	142	103	72

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

AMPLIFY-EXT: Studiendesign

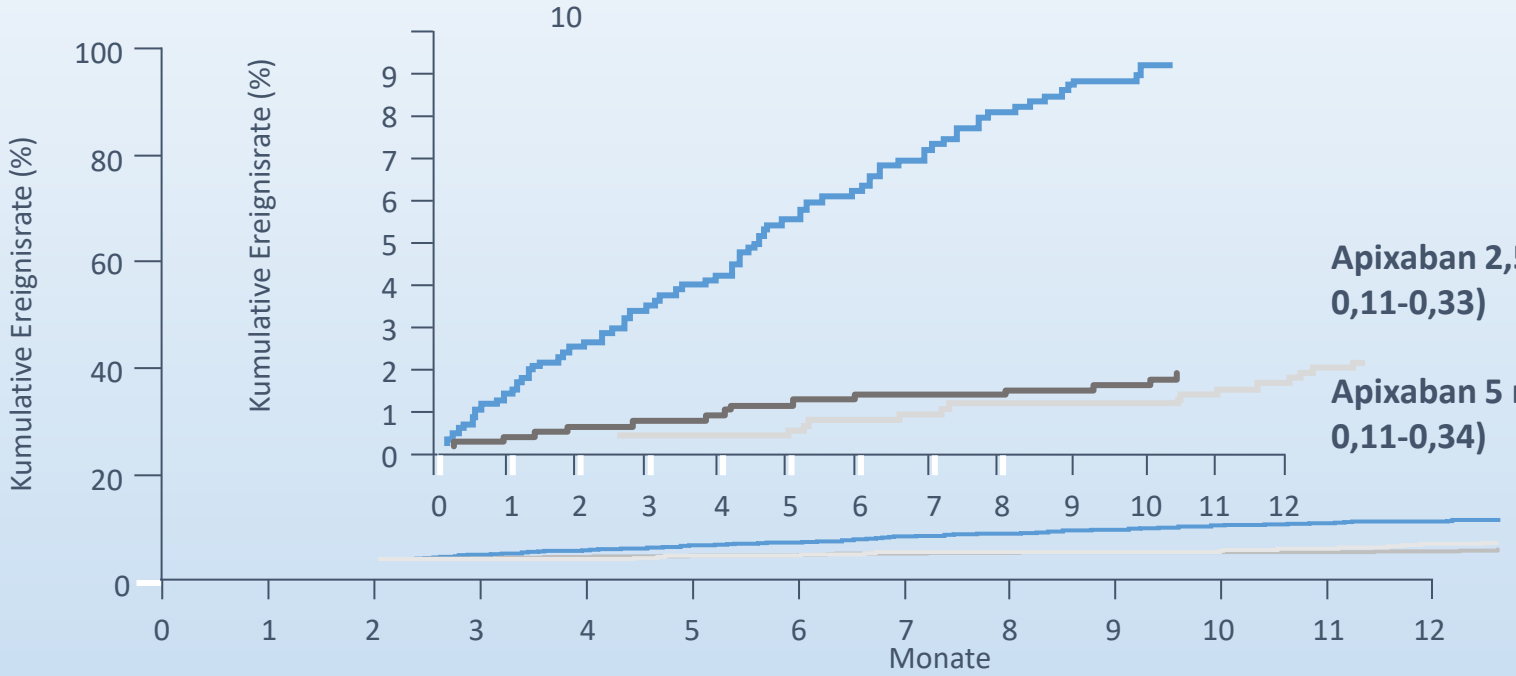
12-monatige, doppelblinde, placebokontrollierte Studie



n basiert auf 90 % Teststärke für den Nachweis der Überlegenheit von Apixaban gegenüber Placebo (~60 % RRR), unter Verwendung eines zweiseitigen alpha = 0,05 für den Vergleich jedes Apixaban-Arms gegenüber Placebo.

* Patienten, bei denen das Risiko und der Nutzen einer Weiterführung oder eines Absetzen der oralen Antikoagulation als vergleichbar eingeschätzt wurde (Clinical Equipoise)

AMPLIFY-EXT: Nicht tödliche oder tödliche VTE (sek. Endpunkt)



Placebo
Apixaban 2,5 mg 2 x tgl.
Apixaban 5 mg 2 x tgl.#

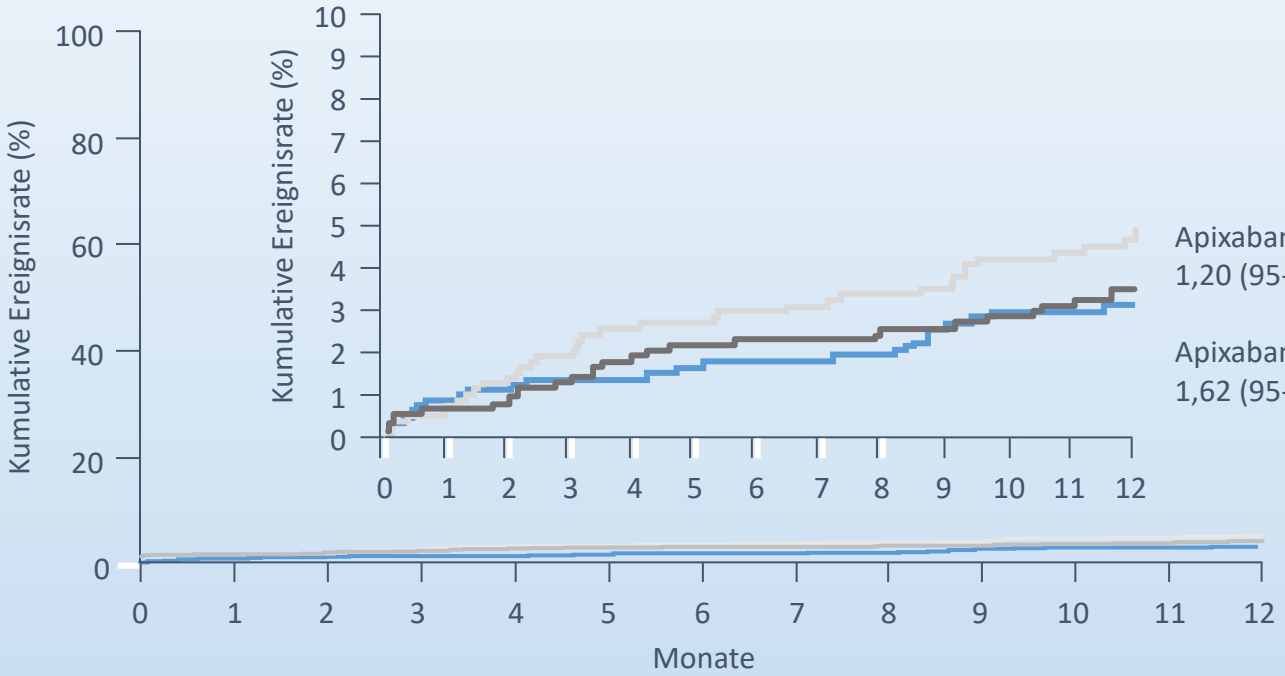
Apixaban 2,5 mg 2 x tgl. vs. Placebo: RR: 0,19 (95-%-KI: 0,11-0,33)

Apixaban 5 mg 2 x tgl.# vs. Placebo: RR: 0,20 (95-%-KI: 0,11-0,34)

Anzahl der Risikofälle	Baseline	Monat 3	Monat 6	Monat 9	Monat 12
Apixaban 2,5 mg	840	836	825	818	533
Apixaban 5 mg#	813	807	799	791	513
Placebo	826	796	768	743	471

Die empfohlene Dosis zur verlängerten Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE ist ausschließlich 2,5 mg 2 x tägl.

AMPLIFY-EXT: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung (sek. Endpunkt)



Placebo
Apixaban 2,5 mg 2 x tgl.
Apixaban 5 mg 2 x tgl.#

Apixaban 2,5 mg 2 x tgl. vs. Placebo: RR: 1,20 (95-%-KI: 0,69-2,10)

Apixaban 5 mg 2 x tgl.# vs. Placebo: RR: 1,62 (95-%-KI: 0,96-2,73)

Anzahl der Risikofälle	Baseline	Monat 3	Monat 6	Monat 9	Monat 12
Apixaban 2,5 mg	840	786	759	737	354
Apixaban 5 mg#	811	751	716	689	331
Placebo	823	749	687	651	298

Die empfohlene Dosis zur verlängerten Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE ist ausschließlich 2,5 mg 2 x tägl.

AMPLIFY-EXT: Schlussfolgerungen

- Apixaban in der Dosierung 2,5 mg 2 × tägl. reduzierte die Rate rezidivierender VTE oder Tod jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo relativ um 76 %.
- Das Auftreten von schweren Blutungen war nicht statistisch unterschiedlich zu Placebo.
- Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten von schweren + klinisch relevanten nicht schweren Blutungen zwischen dem Apixaban (2,5 mg 2 × tägl.)-Arm und dem Placebo-Arm.
- Apixaban in der Dosierung 2,5 mg 2 × tägl. kann eine sinnvolle therapeutische Option für Patienten, bei denen der Arzt bislang keine Weiterbehandlung durchgeführt hätte, sein.

- Zugelassen zur Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei Erwachsenen wurde die Dosierung 2,5 mg 2 × tägl.

ASS in der verlängerten VTE-Therapie

- ASS 100 mg zeigt in klin. Studien[1] eine ca. 30%ige RRR für VTE-Rezidive gegenüber keiner Therapie (Placebo); gleichzeitig wird das Blutungsrisiko leicht erhöht
- „Wegen der **geringeren Wirksamkeit** […] und der Verfügbarkeit hochwirksamer direkter oraler Antikoagulanzien (DOACs) mit geringerem Blutungsrisiko gegenüber VKA kann **für die verlängerte Erhaltungstherapie keine gesicherte Stellung zugewiesen** werden.“

Adaptiert nach 1. Becattini et al. 2012, Brighton et al. 2012, Simes et al. 2014; 2. Modifiziert nach AWMF-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie; Registernummer 065-002, Stand 10.10.2015. www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/065-002.html; letzter Aufruf: 28.11.2019

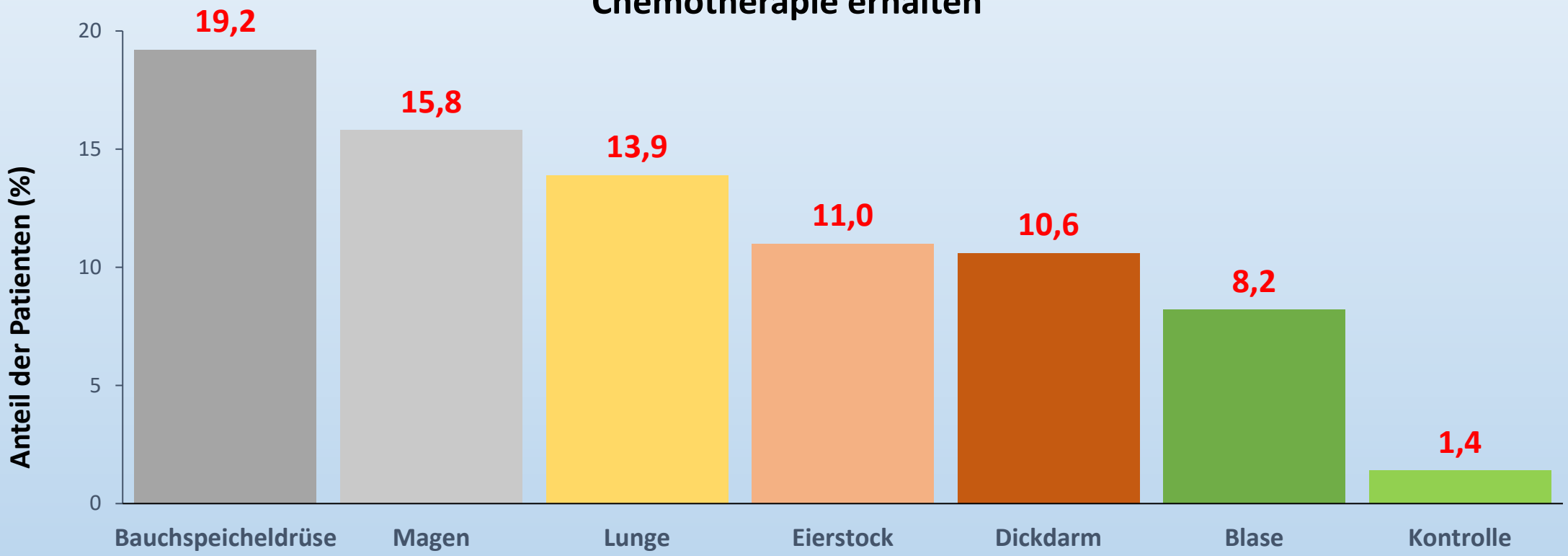
•AKTUELLE NOAC STUDIEN –

•VTE UND AKTIVE TUMORERKRANKUNGEN

432DE20SD01175-01

Inzidenz der VTE, abhängig von der Tumorart bei ambulanten Hochrisiko-Patienten im Verlauf einer Chemotherapie über 12 Monate (USA)

- Retrospektive Beobachtungskohorten-Studie, Daten der IMS/PharMetrics Patient-Centric Datenbank von Jan 2004 bis Dez 2009
- Analyse basiert auf 63.453 ambulanten, an soliden Tumoren erkrankten Patienten, die eine Chemotherapie erhalten



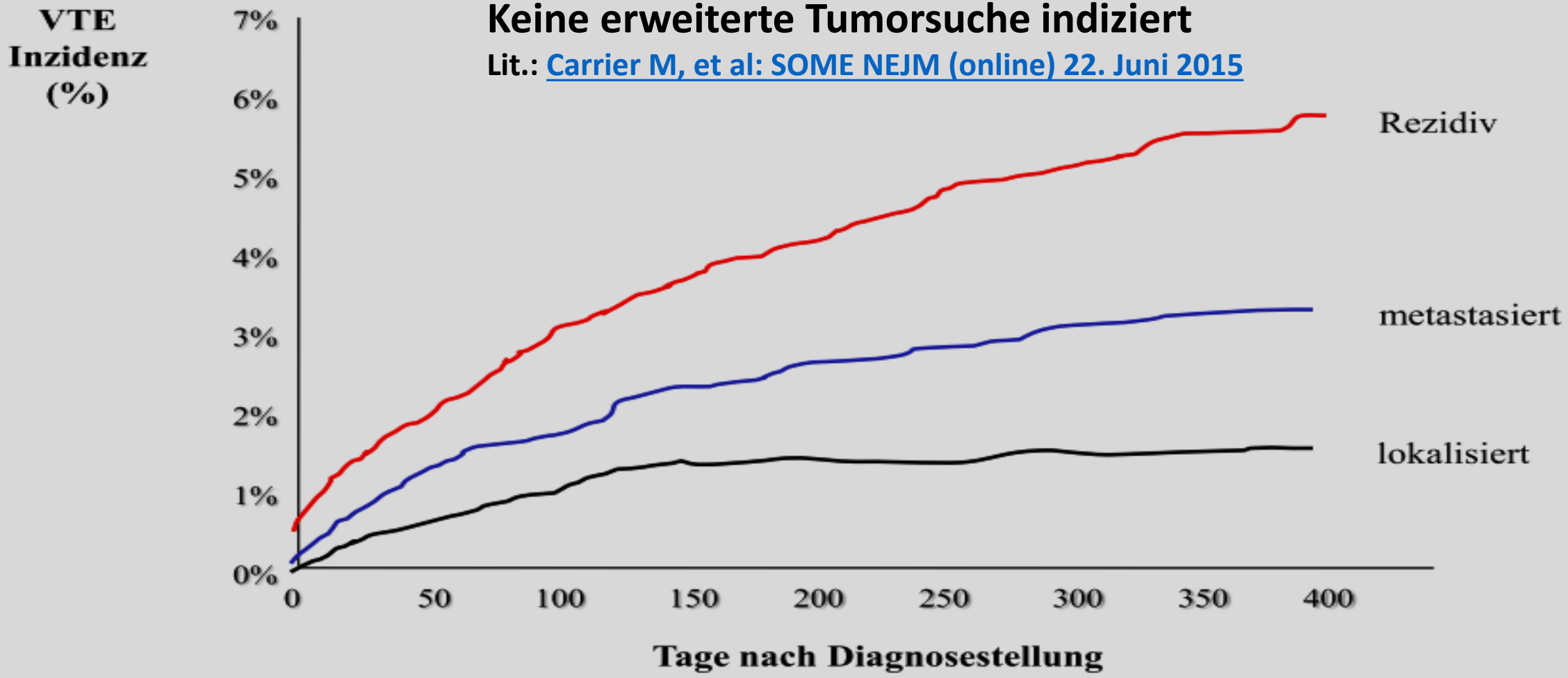
VTE: venöse Thromboembolie

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Tumorstadium und VTE-Inzidenz

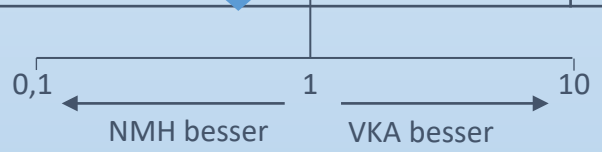
Keine erweiterte Tumorsuche indiziert

Lit.: Carrier M, et al: SOME NEJM (online) 22. Juni 2015



Gegenwärtiger Therapiestandard: Metaanalyse NMH vs. VKA – Wirksamkeit

Rezidivierende VTE NMH vs. VKA (n = 2.078)				
Studien ID	RR (95 %-KI)	Ereignisse NMH	Ereignisse VKA	% Gewichtung
CLOT *	0,51 (0,33–0,79)	27/336	53/336	41,31
LITE ***	0,60 (0,23–1,59)	6/100	10/100	8,37
Romera ***	0,61 (0,11–3,43)	2/36	3/33	2,66
ONCENOX **	0,66 (0,16–2,74)	4/61	3/30	3,87
CATCH ***	0,69 (0,45–1,07)	31/449	45/451	41,24
CANTHANOX **	0,70 (0,12–4,09)	2/71	3/75	2,56
Subtotal (I^2 = 0,0 %, p = 0,963)	0,60 (0,45–0,79)	72/1.053	117/1.025	100,00



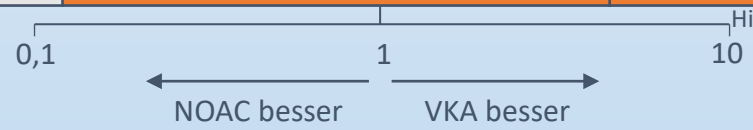
NMH: niedermolekulares Heparin; VKA: Vitamin-K-Antagonist; VTE: venöse Thromboembolie; * Dalteparin ** Enoxaparin *** Tinzaparin

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Metaanalyse der NOAC VTE-Studien (Krebs-Subgruppen): NOACs vs. VKA - Wirksamkeit

Rezidivierende VTE NOACs vs. VKA (n = 1.145)

Studien ID	RR (95 %-KI)	Ereignisse NOAC	Ereignisse VKA	% Gewichtung
HOKUSAI	0,52 (0,16–1,72)	4/109	7/99	19,10
AMPLIFY	0,58 (0,14–2,34)	3/81	5/78	14,04
EINSTEIN DVT+PE	0,59 (0,21–1,68)	6/258	8/204	25,22
RECOVER I+II	0,78 (0,35–1,76)	10/173	12/162	41,64
Subtotal (I^2 = 0,0 %, p = 0,943)	0,65 (0,38–1,09)	23/621	32/543	100,00



Hinweis: Gewichtung aus Analyse mittels Random Effects-Modell

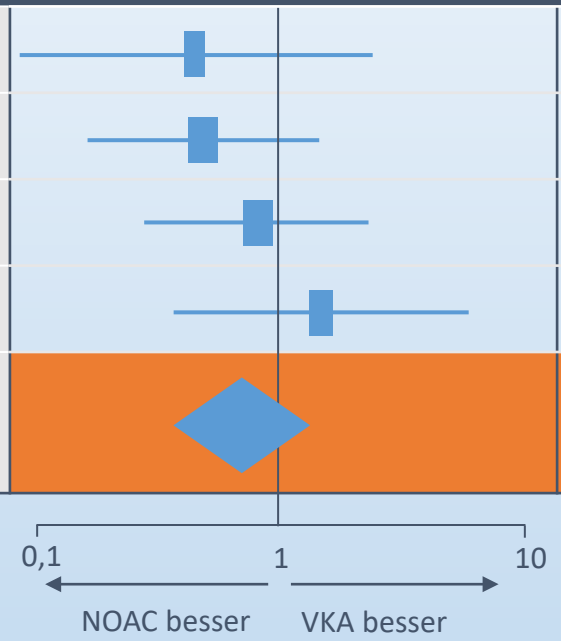
Bei Patienten mit Tumorerkrankung werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der TVT/LE-Behandlung, Primär- und Rezidivprophylaxe aktuell in klinischen Studien untersucht. Die Ergebnisse der CARAVAGGIO-Studie sind noch nicht in die aktuelle Fachinformation aufgenommen. Apixaban ist bei malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko kontraindiziert.

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

NOAC: nicht-Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans; VTE: venöse Thromboembolie; VKA: Vitamin-K-Antagonist

Metaanalyse der NOAC VTE-Studien (Krebs-Subgruppen): NOACs vs. VKA - Sicherheit

Studien ID	RR (95 %-KI)	Ereignisse NOAC	Ereignisse VKA	% Gewichtung
AMPLIFY	0,46 (0,09–2,44)	2/87	4/80	13,97
EINSTEIN DVT+PE	0,49 (0,16–1,48)	5/257	8/202	32,09
RECOVER I+II	0,82 (0,28–2,38)	6/159	7/152	34,20
HOKUSAI	1,51 (0,37–6,17)	5/109	3/99	19,74
Subtotal (I^2 = 0,0 %, p = 0,600)	0,72 (0,39–1,35)	18/612	22/533	100,00



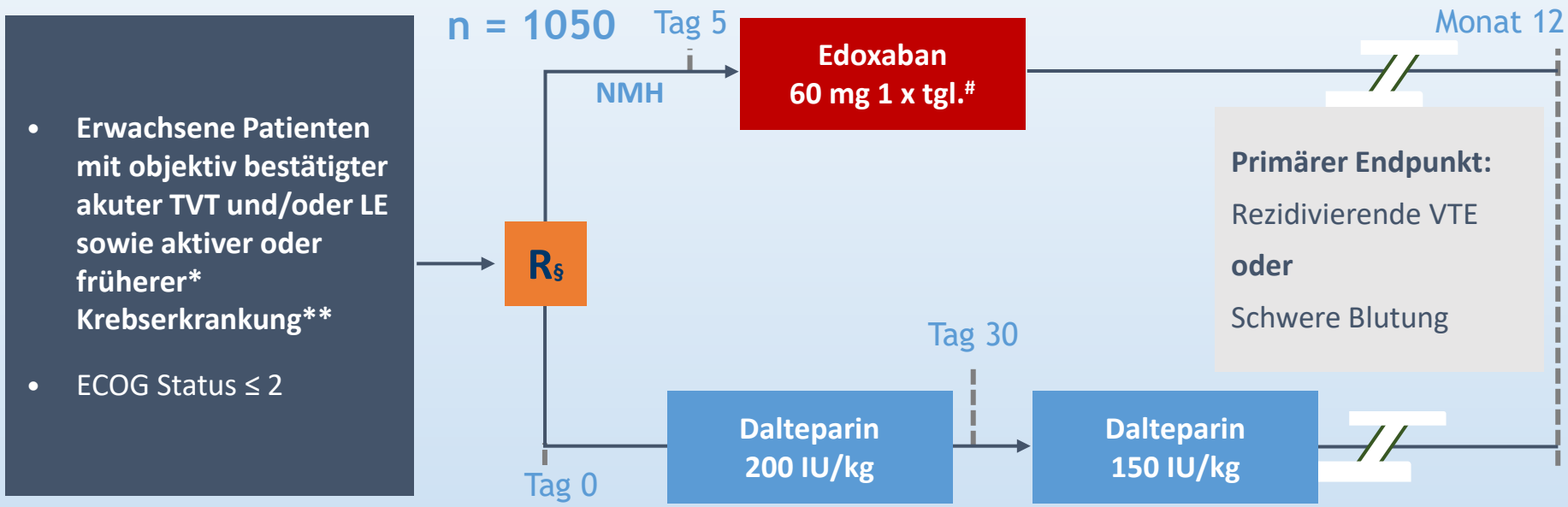
Hinweis: Gewichtung aus Analyse mittels Random Effects-Modell

Bei Patienten mit Tumorerkrankung werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der TVT/LE-Behandlung, Primär- und Rezidivprophylaxe aktuell in klinischen Studien untersucht. Die Ergebnisse der CARAVAGGIO-Studie sind noch nicht in die aktuelle Fachinformation aufgenommen. Apixaban ist bei malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko kontraindiziert.

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

NOAC: nicht-Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans; VTE: venöse Thromboembolie; VKA: Vitamin-K-Antagonist

HOKUSAI VTE Cancer: Studiendesign (PROBE)



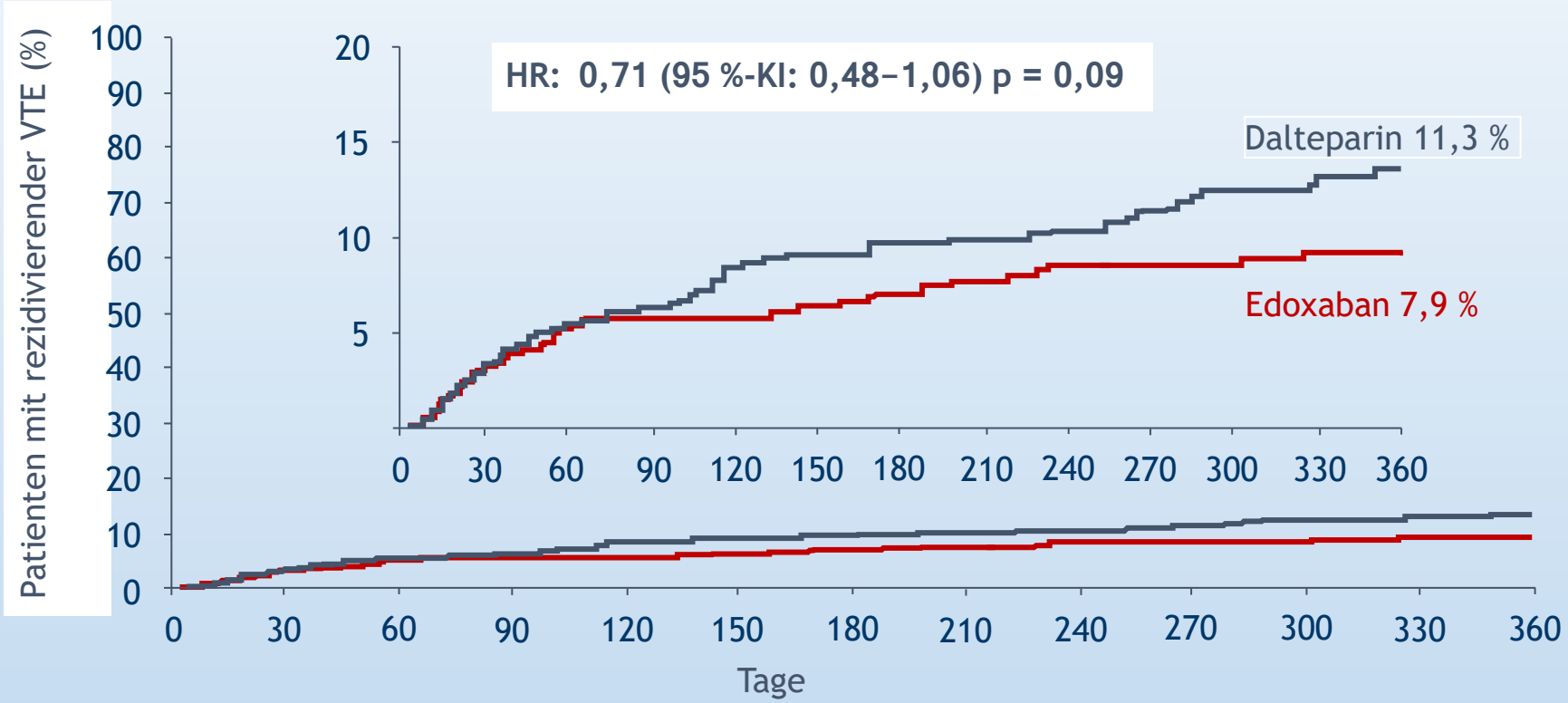
Behandlungsdauer 6-12 Monate; Die Behandlung nach 6 Monaten wurde vom Prüfarzt bestimmt

- * innerhalb der letzten 2 Jahre diagnostizierte, objektiv bestätigte Krebserkrankung;** außer Basalzellen- oder Plattenepithel-Karzinom der Haut; § Stratifizierte Randomisierung nach Blutungsrisiko und Dosisanpassung

  # Edoxaban 30 mg 1 x tgl. bei: CrCl von 30-50 ml/min oder Körpergewicht ≤ 60 kg oder begleitender Behandlung mit starken P-gp-Inhibitoren

- VTE: venöse Thromboembolie; NMH: niedermolekulares Heparin; PROBE: prospektiv, randomisiert, offen, mit verblindeter Endpunkt-Evaluation; CrCl: Kreatinin-Clearance, ECOG Status: Leistungsfähigkeitsstatus definiert nach Kriterien der Eastern Cooperative Oncology Group.

HOKUSAI Cancer: Wirksamkeit(VTE)– Rezidivierende VTE

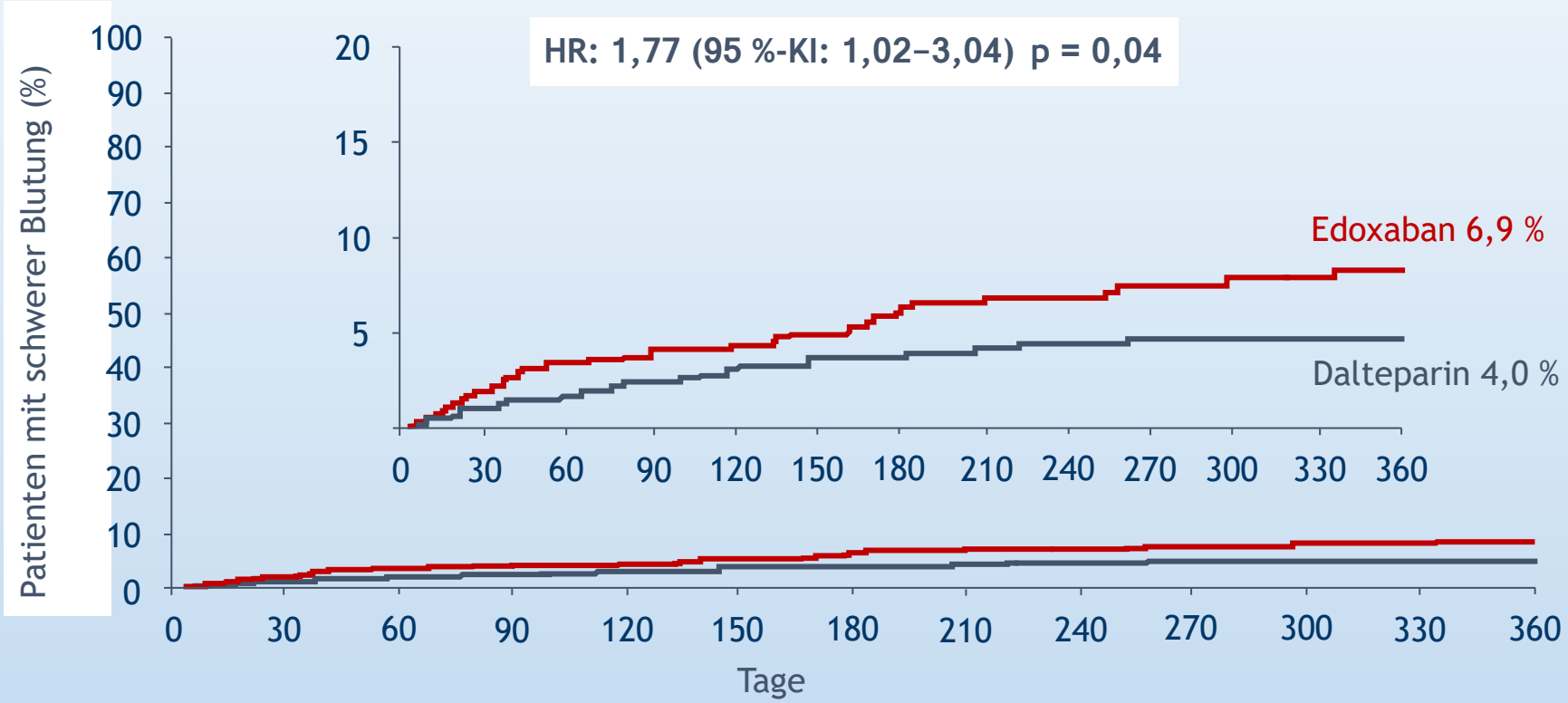


Anzahl der Patienten mit Risiko													
Edoxaban	522	480	437	415	395	370	356	340	320	307	281	245	168
Dalteparin	524	488	452	423	389	370	358	348	333	321	282	246	174

VTE: venöse Thromboembolie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

HOKUSAI VTE Cancer: Sicherheit – Schwere Blutungen



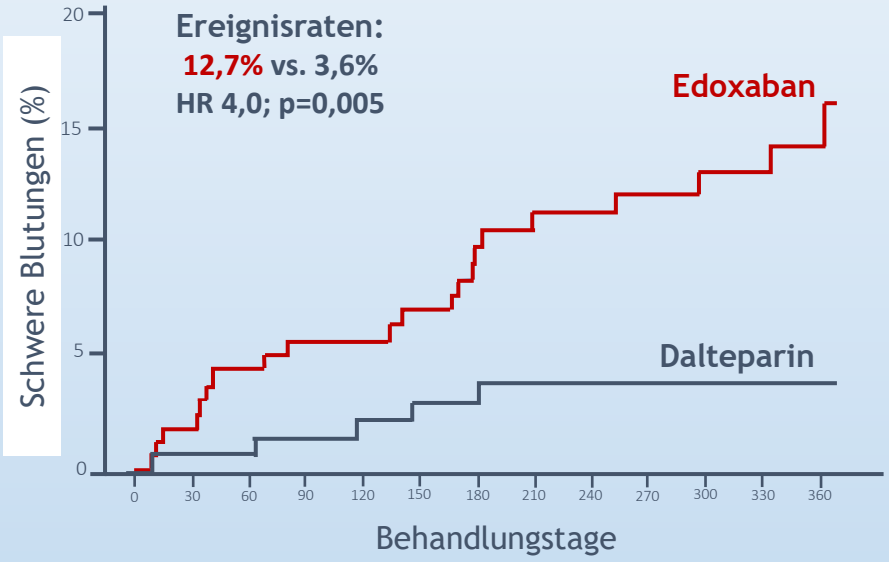
Anzahl der Patienten mit Risiko													
Edoxaban	522	484	447	426	404	375	358	343	323	308	282	248	168
Dalteparin	524	497	466	436	409	390	378	356	346	335	298	262	183

VTE: venöse Thromboembolie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

HOKUSAI VTE Cancer:

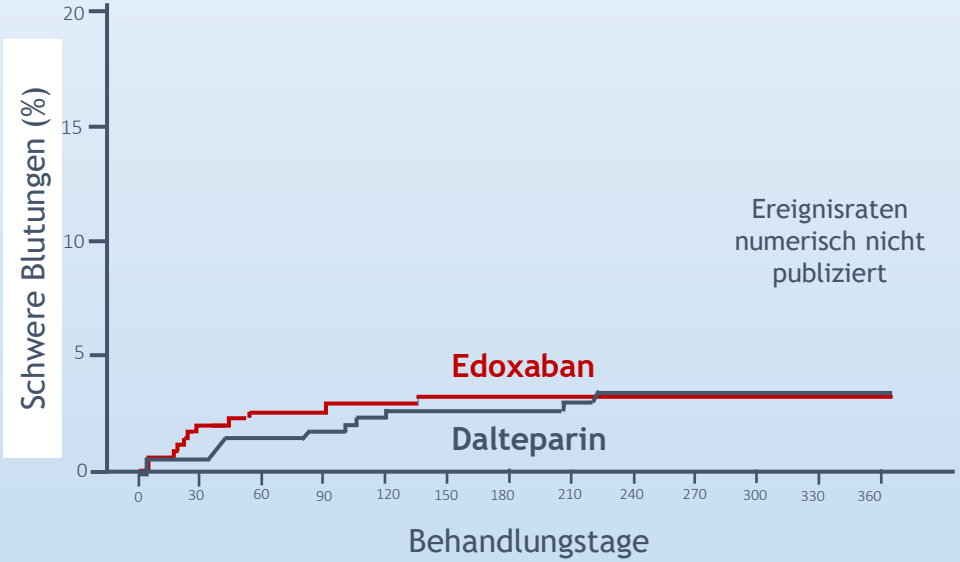
Schwere Blutungen bei Patienten mit GI-Krebserkrankungen* vs. Nicht-GI-Krebserkrankungen

Mit GI-Krebs



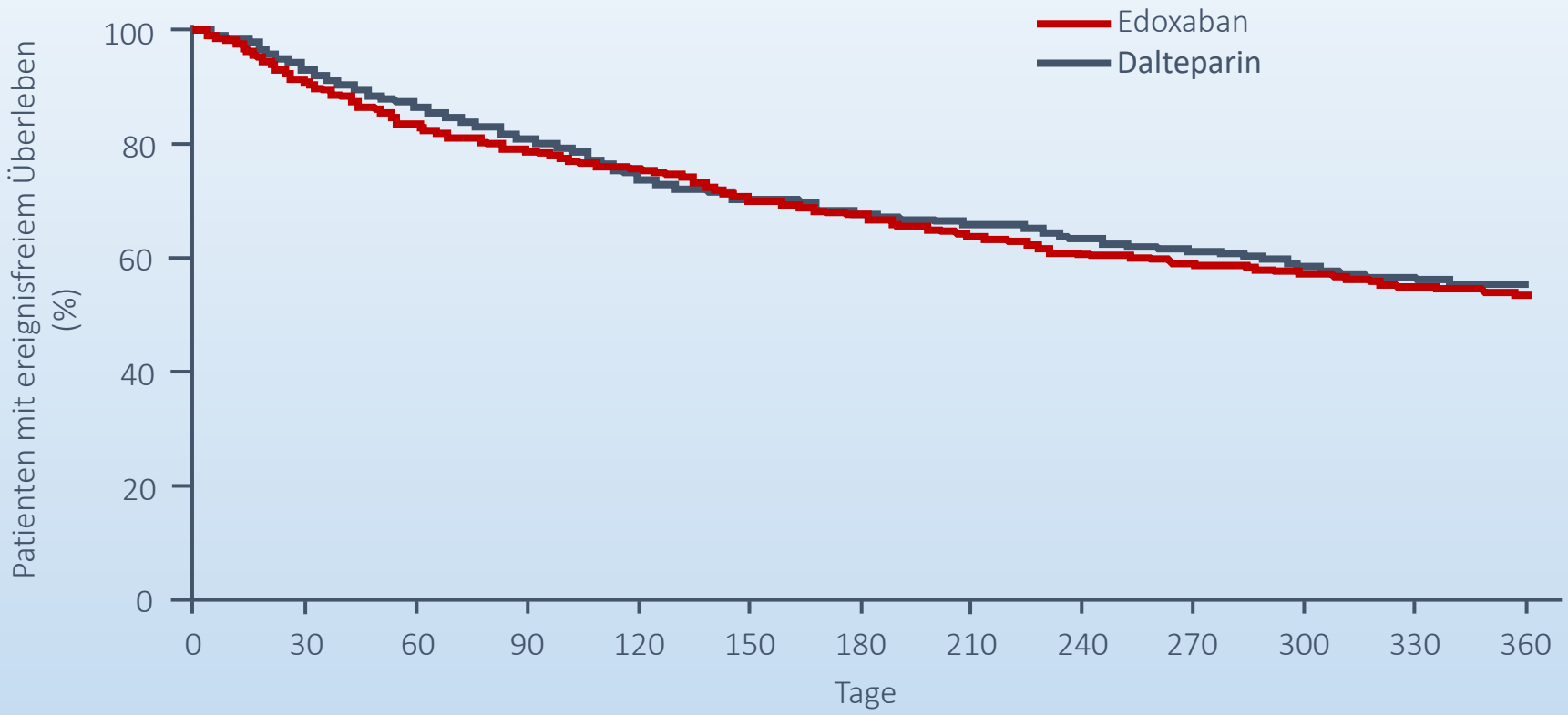
Anzahl Patienten mit Risiko													
Edoxaban	165	134	121	108	97	89	79	70	64	59	48	38	28
Dalteparin	140	123	116	108	94	89	79	67	60	54	48	40	25

Mit Nicht-GI-Krebs



Anzahl Patienten mit Risiko													
Edoxaban	357	315	284	271	255	234	220	190	179	171	144	123	88
Dalteparin	384	347	305	278	254	236	216	151	138	131	108	95	63

HOKUSAI VTE Cancer: Ereignisfreies Überleben (kein VTE-Rezidiv, keine schwere Blutung, kein Tod)



Anzahl Patienten mit Risiko													
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

HOKUSAI VTE Cancer: Zusammenfassung

- **Bei Tumorpatienten mit einer VTE war die orale Gabe von Edoxaban nicht unterlegen gegenüber der subkutanen Gabe von Dalteparin im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt von VTE-Rezidiven oder schweren Blutungen.**

- **Die Rate der VTE-Rezidive war niedriger, während die Rate der schweren Blutungen mit Edoxaban signifikant höher war vs. Dalteparin.**

- **Bei GIT-assoz. VTE würde ich Edoxaban nicht einsetzen**

VTE: venöse Thromboembolie

SELECT-D Pilotstudie in UK: VTE bei Tumorpatienten – Studiendesign

- Erwachsene Patienten mit aktiver Krebserkrankung* und symptomatischer TVT der unteren Extremität und/oder symptomatischer oder inzidentieller LE
- ECOG Status ≤ 2

n = 406

R

prospektiv, randomisiert, offen, multizentrisch

Dalteparin
200 IU/kg 1 x tgl. für die ersten 30 Tage, gefolgt von 150 IU/kg 1 x tgl.

Rivaroxaban
15 mg 2 x tgl. für 21 Tage, gefolgt von 20 mg 1 x tgl.

6 Monate

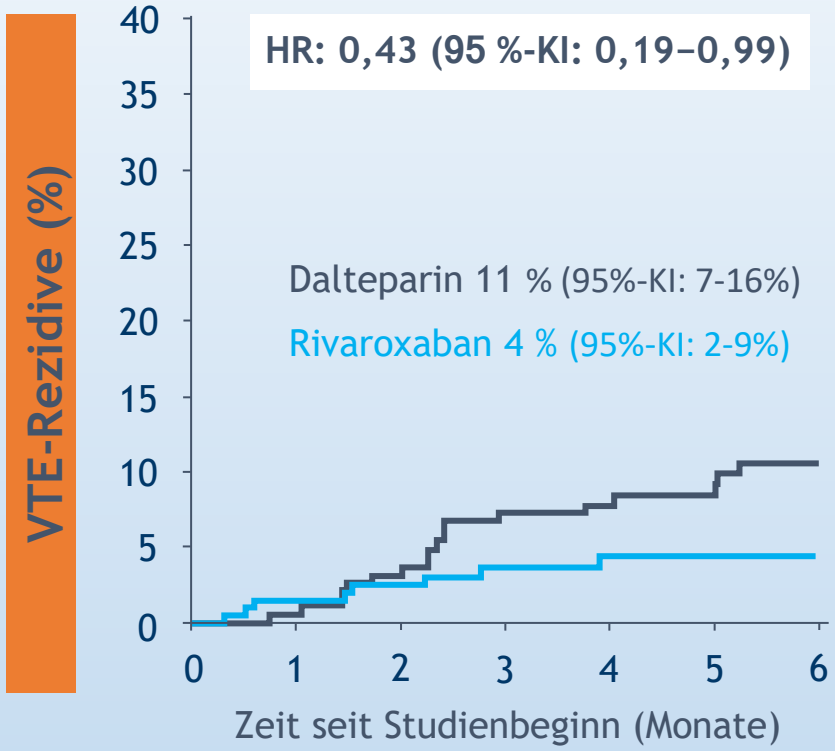
Stratifizierungsvariablen:

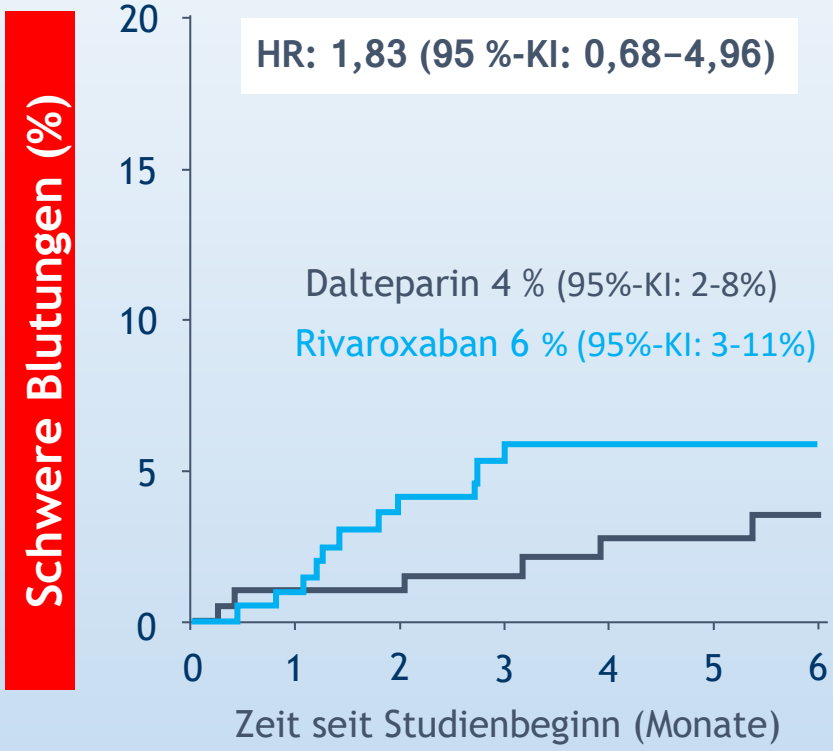
- Stadium der Krebserkrankung (frühes Stadium oder lokal fortgeschritten vs. metastasierend für solide Tumore vs. hämatologische Malignität)
- Baseline-Thrombozytenzahl (≤ 350.000 vs. > 350.000/µl)
- Art der VTE (symptomatische VTE vs. inzidentiell LE)
- Thromboserisiko nach Tumortyp (hohes vs. niedriges Risiko)

* außer Basalzellen- oder Plattenepithel-Karzinom der Haut

VTE: venöse Thromboembolie; TVT: tiefe Venenthrombose; LE: Lungenembolie; ECOG Status: Leistungsfähigkeitsstatus, definiert nach Kriterien der Eastern Cooperative Oncology Group; R: Randomisierung, UK: United Kingdom

SELECT-D Pilotstudie: VTE bei Tumorpatienten – Wirksamkeit und Sicherheit im Verlauf



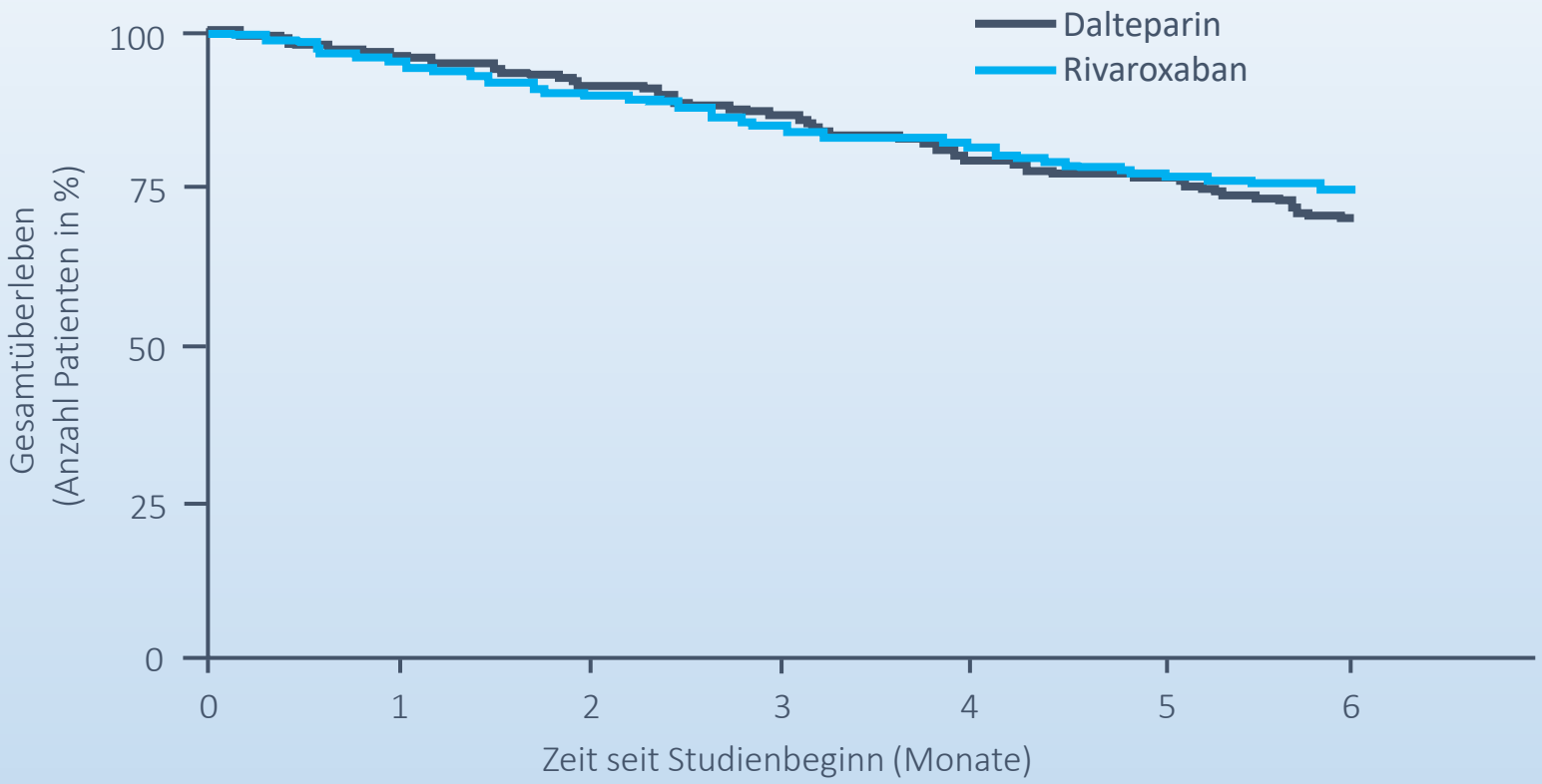


Anzahl der Patienten mit Risiko				
Dalteparin	203	171	139	115
Rivaroxaban	203	174	149	134

Anzahl der Patienten mit Risiko				
Dalteparin	203	176	147	122
Rivaroxaban	203	172	149	134

VTE: venöse Thromboembolie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

SELECT-D Pilotstudie: Gesamtüberleben im Zeitraum 6 Monate



Anzahl Patienten mit Risiko				
Dalteparin	203	176	149	124
Rivaroxaban	203	177	154	138

Abgeschlossene und laufende Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban für die Behandlung und Prävention der tumorassoziierten Thrombose

Patienten mit Krebs	VTE-Risiko	VTE-Ereignis	VTE-Rezidivrisiko
Primärprophylaxe von tumorassoziierten Thrombosen		Behandlung von tumorassoziierten Thrombosen	Verlängerte Rezidivprophylaxe von tumorassoziierten Thrombosen
AVERT VTE-Primärprophylaxe bei Tumorpatienten[1]	**VTEP** Thromboseprophylaxe bei Frauen mit Unterleibstumor[2] *NCT02366871*	**McBane ADAM VTE** VTE-Behandlung bei erwachsenen Tumorpatienten[7]	**McBane EVE** Erwachsene Tumorpatienten nach durchgemachter VTE, die eine Antikoagulations-therapie abgeschlossen haben[10] *NCT03080883*
CV185-506 VTE-Primärprophylaxe bei Patienten mit Multiplem Myelom[3] *NCT02958969*	**DEX-APIXABAN** Apixaban und Dexamethason Wechselwirkungsstudie bei Multiplem Myelom[4] *NCT02749617*	**CARAVAGGIO** VTE-Behandlung bei erwachsenen Tumorpatienten[8]	**API-CAT** Erwachsene Tumorpatienten nach durchgemachter VTE, die eine Antikoagulations-therapie abgeschlossen haben[11] *NCT03692065*
PREVAPIX-ALL Pädiatrische Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie oder akutem lymphoblastischem Lymphom[5] *NCT02369653*	**CV185-118** PK/PD einer Apixaban-Einzeldosis bei pädiatrischen Patienten[6] *NCT01707394*	**CV185-325** VTE-Behandlung bei Kindern[9] *NCT02464969*	

Bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung sind die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der TVT/LE-Behandlung, Primär- und Rezidivprophylaxe nicht belegt, aber werden aktuell in klinischen Studien untersucht. Die Ergebnisse der CARAVAGGIO-Studie sind noch nicht in die aktuelle Fachinformation aufgenommen. Apixaban ist bei malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko kontraindiziert. Apixaban ist nicht zur Primärprophylaxe von tumorassoziierten Thrombosen und nicht zur Verwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren zugelassen.
VTE: venöse Thromboembolie; PK/PD: Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

- APIXABAN FOR THE TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM ASSOCIATED WITH CANCER –

- CARAVAGGIO STUDIE

Agnelli G et al. N Engl J Med 2020;Mar 29:[Epub ahead of print], DOI: 10.1056/NEJMoa1915103

432DE20SD01175-01

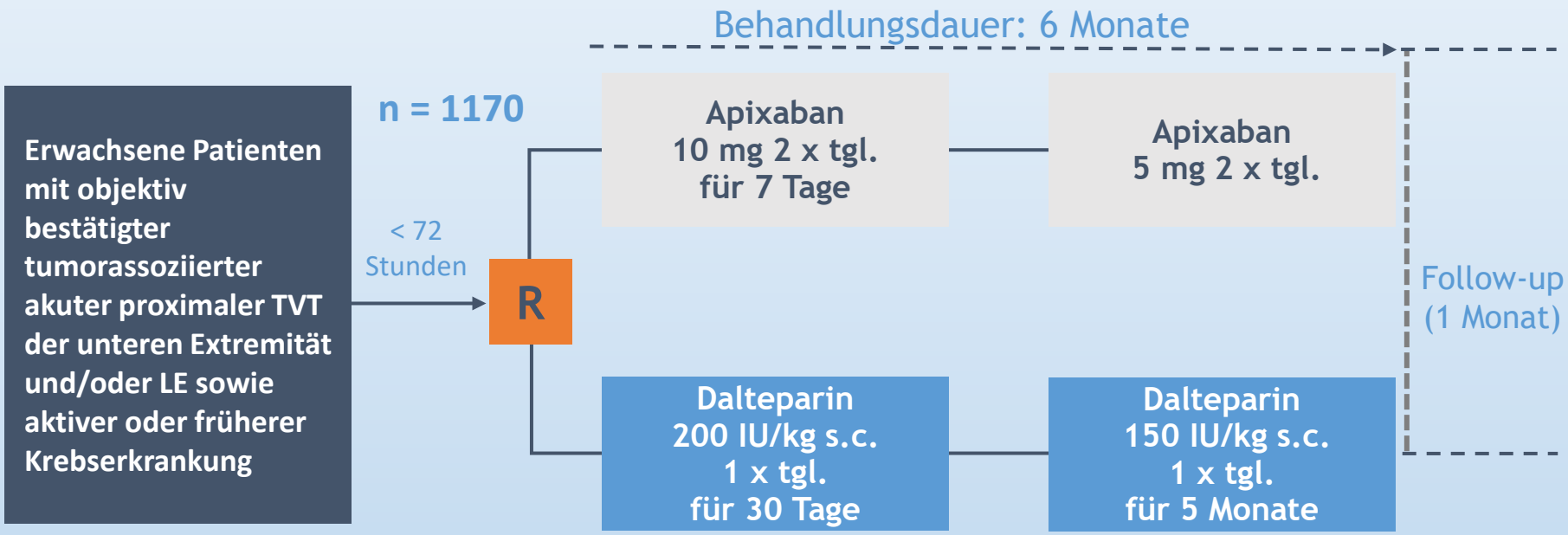
Hintergrund

- **VTE sind eine häufige Komplikation bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung.[1]**
- **Thromboembolien sind die zweithäufigste Todesursache bei Krebspatienten.[2]**
- **Das Risiko für rezidivierende VTE und Blutungen ist bei Patienten mit Krebserkrankungen und akuter VTE erhöht. Daher sind spezielle Studien mit dieser Patientenpopulation erforderlich.[3]**
- **Wesentliche Leitlinien empfehlen NMH und haben vor kurzem Edoxaban und Rivaroxaban hinzugefügt.[4,5]**
- **Der klinische Nutzen dieser oralen Wirkstoffe wird begrenzt durch das höhere Risiko für schwere Blutungen im Vergleich zur Behandlung mit NMH, die hauptsächlich im Magen-Darm-Trakt auftreten können.[3]**

1 Chew HK et al. Arch Intern Med 2006; 166(4):458–64. 2 Khorana AA et al. J Thromb Haemost 2007; 5(3):632–4.
3 Agnelli G et al., N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1599-1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
4 Farge D, et al. Lancet Oncol. 2019;20(10):e566-e581. 5 Konstantinides SV, et al. Eur Heart J. 2020 Jan 21;41(4):543-603.

CARAVAGGIO: Studiendesign

PROBE-Design: prospektiv, randomisiert, offen, mit verblindeter Endpunkt-Evaluation



CARAVAGGIO ist eine multinationale Investigator-initiierte Studie, die von der Bristol-Myers Squibb/Pfizer-Allianz unterstützt wurde.

TVT: tiefe Venenthrombose; LE: Lungenembolie

CARAVAGGIO: Studiendesign

1.170 Patienten randomisiert

585 Apixaban zugewiesen

9 erhielten die zugewiesene Behandlung nicht

576 in die mITT und Sicherheitspopulation eingeschlossen

2 mit vorläufiger, nicht-bestätigter Diagnose einer Index-VTE

1 mit einer vorläufigen, nicht bestätigten Tumordiagnose

177 schlossen nicht die gesamte Studiendauer ab
- 137 verstarben
- 12 Lost to follow-up
- 28 aus anderen Gründen

585 Dalteparin zugewiesen

6 erhielten die zugewiesene Behandlung nicht

579 in die mITT und Sicherheitspopulation eingeschlossen

2 mit vorläufiger, nicht-bestätigter Diagnose einer Index-VTE

1 mit einer vorläufigen, nicht bestätigten Tumordiagnose

197 schlossen nicht die gesamte Studiendauer ab
- 149 verstarben
- 8 Lost to follow-up
- 40 aus anderen Gründen

Agnelli G et al., N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1599-1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.

CARAVAGGIO: Art der Krebserkrankungen

	Apixaban (n = 576)	Dalteparin (n = 579)
Solider Tumor, n (%)	543 (94,3)	527 (91,0)
Kolorektal	121 (21,0)	113 (19,5)
Lunge	105 (18,2)	95 (16,4)
Brust	79 (13,7)	76 (13,1)
Urogenital	66 (11,5)	73 (12,6)
Gynäkologisch	60 (10,4)	59 (10,2)
Pankreatisch oder hepatobiliär	44 (7,6)	43 (7,4)
Oberer Magen-Darm-Trakt	23 (4,0)	31 (5,4)
Kopf und Hals	14 (2,4)	8 (1,4)
Knochen/Weichgewebe	11 (1,9)	7 (1,2)
Melanom der Haut	4 (0,7)	7 (1,2)
Andere	16 (2,8)	15 (2,6)
Hämatologische Malignität, n (%)	33 (5,7)	52 (9,0)

Bei Patienten mit Tumorerkrankung werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der TVT/LE-Behandlung, Primär- und Rezidivprophylaxe aktuell in klinischen Studien untersucht. Die Ergebnisse der CARAVAGGIO-Studie sind noch nicht in die aktuelle Fachinformation aufgenommen. Apixaban ist bei malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko kontraindiziert.

CARAVAGGIO: Studienergebnisse

	Apixaban (n = 576)	Dalteparin (n = 579)	Hazard Ratio (95 %-KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt n (%)				
Rezidivierende VTE‡	32 (5,6)	46 (7,9)	0,63 (0,37–1,07)	< 0,001 für Nicht-unterlegenheit; 0,09 für Überlegenheit
Rezidivierende TVT	13 (2,3)	15 (2,6)	0,87 (0,34–2,21)	
Rezidivierende LE	19 (3,3)	32 (5,5)	0,54 (0,29–1,03)	
Tödliche LE§	4 (0,7)	3 (0,5)	1,93 (0,40–9,41)	

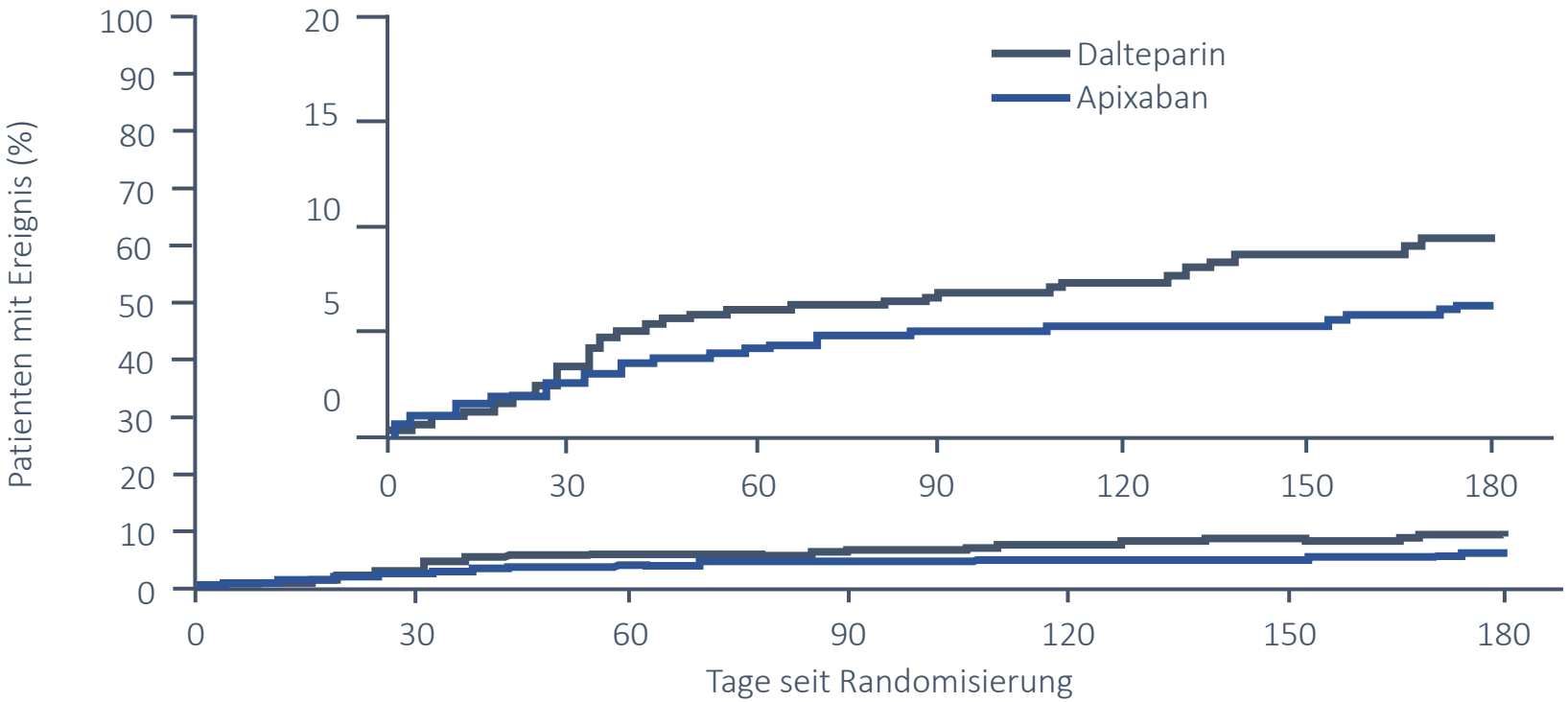
Bei Patienten mit Tumorerkrankung werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der TVT/LE-Behandlung, Primär- und Rezidivprophylaxe aktuell in klinischen Studien untersucht. Die Ergebnisse der CARAVAGGIO-Studie sind noch nicht in die aktuelle Fachinformation aufgenommen. Apixaban ist bei malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko kontraindiziert.

‡ 2 der VTE-Rezidive in der Apixaban-Gruppe waren TVT der oberen Extremitäten.

§ Insgesamt 3 Patienten in der Apixaban-Gruppe und 3 Patienten in der Dalteparin-Gruppe verstarben an ungeklärten Ursachen, für die eine LE nicht ausgeschlossen werden konnte.

VTE: venöse Thromboembolie; TVT: tiefe Venenthrombose; LE: Lungenembolie

CARAVAGGIO: Kumulative Ereignisraten für VTE-Rezidive (primärer Endpunkt)



Patienten mit Risiko							
Dalteparin	579	507	462	417	383	352	217
Apixaban	575	522	481	453	424	399	241

Bei Patienten mit Tumorerkrankung werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der TVT/LE-Behandlung, Primär- und Rezidivprophylaxe aktuell in klinischen Studien untersucht. Die Ergebnisse der CARAVAGGIO-Studie sind noch nicht in die aktuelle Fachinformation aufgenommen. Apixaban ist bei malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko kontraindiziert.

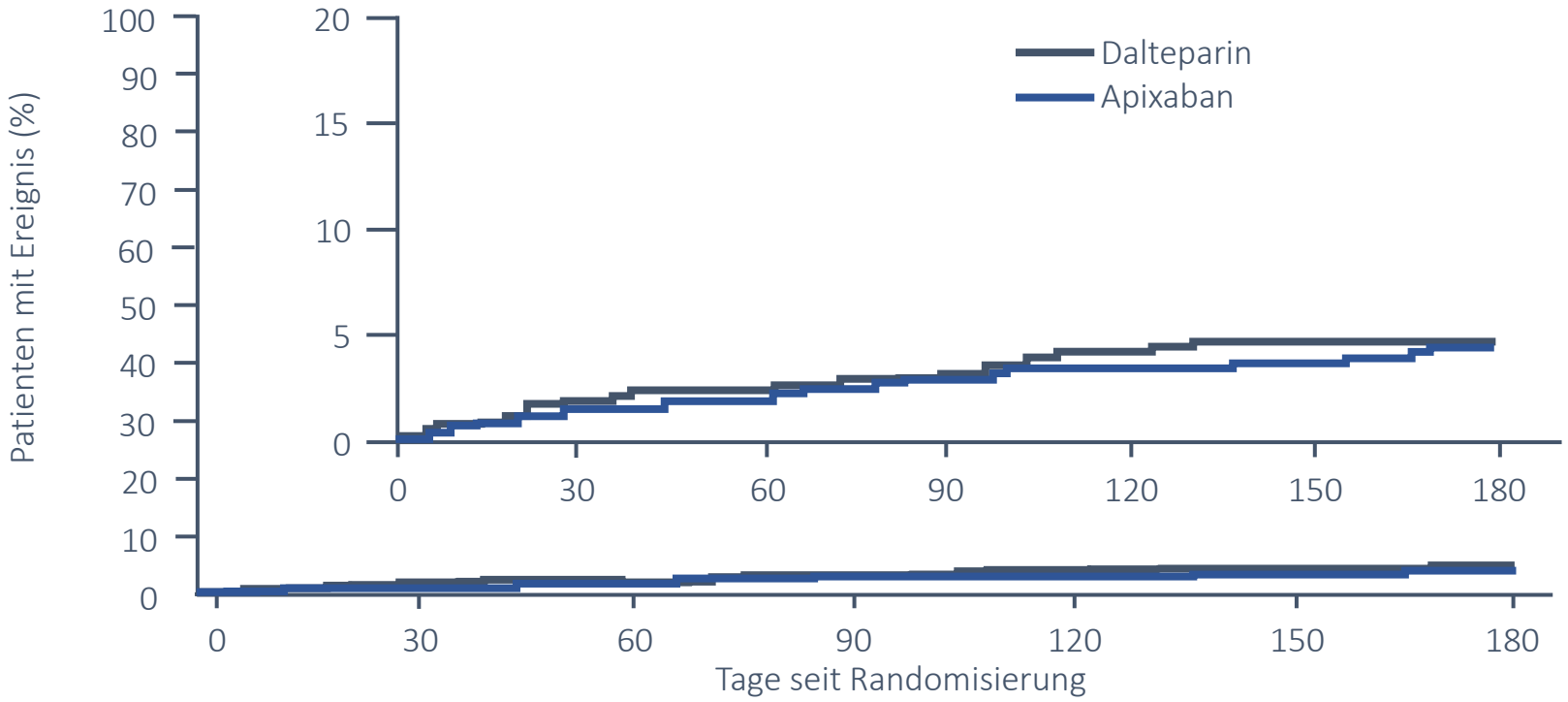
CARAVAGGIO: Primärer Sicherheits- und sekundäre Endpunkte

	Apixaban (n = 576)	Dalteparin (n= 579)	Hazard Ratio (95 %-KI)	p-Wert
Primärer Sicherheitsendpunkt, n (%)				
Schwere Blutung*	22 (3,8)	23 (4,0)	0,82 (0,40–1,69)	0,60
Schwere GI-Blutung	11 (1,9)	10 (1,7)	1,05 (0,44–2,50)	
Schwere nicht-GI-Blutung	11 (1,9)	13 (2,2)	0,68 (0,21–2,20)	
Sekundäre Endpunkte, n (%)				
CRNM-Blutung	52 (9,0)	35 (6,0)	1,42 (0,88–2,30)	
Schwere oder CRNM-Blutung‡	70 (12,2)	56 (9,7)	1,16 (0,77–1,75)	
Tod§, n (%)	135 (23,4)	153 (26,4)	0,82 (0,62–1,09)	
Ereignisfreies Überleben#, n (%)	422 (73,3)	397 (68,6)	1,36 (1,05–1,76)	

* Ein Patient in der Apixaban-Gruppe hatte ein Ereignis, das als schwere Blutung eingestuft wurde, da es einen chirurgischen Eingriff zur Folge hatte.
‡ Bei Patienten, die mehr als ein Ereignis hatten, wurde nur das erste Ereignis gezählt.
§ Ausgewertet bis zum Zeitpunkt 210 Tage nach Randomisierung.
# definiert als das Nichtauftreten von VTE-Rezidiven, schweren Blutungen oder Tod

GI: gastrointestinal; CRNM: klinisch relevant, nicht schwer

CARAVAGGIO: Kumulative Ereignisraten für schwere Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt)



Patienten mit Risiko							
Dalteparin	579	510	473	430	387	355	222
Apixaban	575	527	490	458	427	402	238

Bei Patienten mit Tumorerkrankung werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der TVT/LE-Behandlung, Primär- und Rezidivprophylaxe aktuell in klinischen Studien untersucht. Die Ergebnisse der CARAVAGGIO-Studie sind noch nicht in die aktuelle Fachinformation aufgenommen. Apixaban ist bei malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko kontraindiziert.

Agnelli G et al., N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1599-1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.

CARAVAGGIO: Schlussfolgerung der Autoren (1)

- **Orales Apixaban war subkutanem Dalteparin bei der Behandlung tumorassoziierter VTE nicht unterlegen.**
- **Bei etwa einem Drittel der eingeschlossenen Patienten lagen gastrointestinale Tumore vor. Dies repräsentiert die Verteilung der Tumorarten in der Allgemeinbevölkerung.**
- **Unter Apixaban wurde im Vergleich zu Dalteparin kein Anstieg des Risikos für schwere Blutungen beobachtet, einschließlich gastrointestinale Blutungen.**

VTE: venöse Thromboembolie; NOAC: nicht-Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans

CARAVAGGIO: Schlussfolgerung der Autoren (2)

- **Die Ergebnisse der CARAVAGGIO-Studie erweitern den Anteil an Patienten mit tumorassoziierter VTE, für die eine Therapie mit Apixaban geeignet sein kann, einschließlich Patienten mit gastrointestinalen Tumoren.**

- **Das für Apixaban gefundene günstige Sicherheitsprofil stimmt mit den Ergebnissen früherer randomisierter Studien mit diesem Arzneimittel in Bezug auf die VTE-Behandlung in der Allgemeinbevölkerung überein.**

VTE: venöse Thromboembolie; NOAC: nicht-Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans

Metaanalyse: NOACs vs. Dalteparin bei akuter Krebs-assoziierter VTE

Rezidivierende VTE								
Untersuchtes NOAC	NOACs		Dalteparin		Odds Ratio	OR	95 %-KI	Gewich-tung
	Anzahl Ereignisse	N	Anzahl Ereignisse	N				
Edoxaban[1]	41	522	59	524		0,67	(0,44–1,02)	56,4 %
Rivaroxaban[2]	8	203	18	203		0,42	(0,18–0,99)	34,0 %
Apixaban[3]	1	145	9	142		0,10	(0,01–0,82)	9,6 %
Random-Effects-Modell		870		869		0,48	(0,24–0,96)	100,0 %

Heterogenität: $I^2 = 46\ \%$, $\tau^2 = 0{,}1747$, $P = 0{,}15$

0,1 0,5 1,0 2,0 10,0

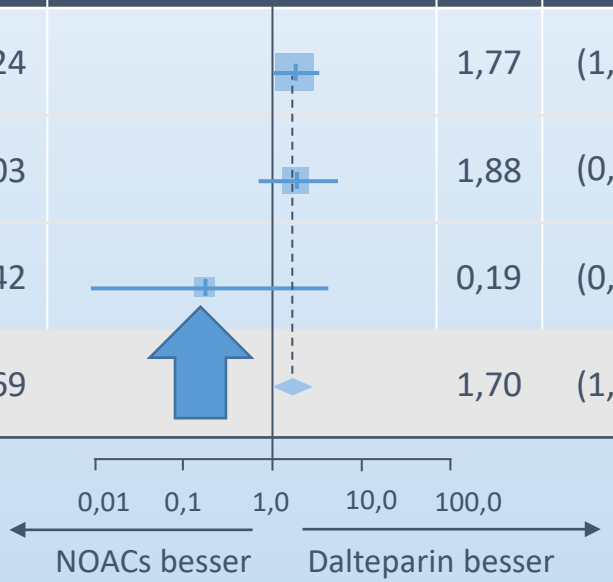
NOACs besser Dalteparin besser

Bei Patienten mit Tumorerkrankung werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der TVT/LE-Behandlung, Primär- und Rezidivprophylaxe aktuell in klinischen Studien untersucht. Die Ergebnisse der CARAVAGGIO-Studie sind noch nicht in die aktuelle Fachinformation aufgenommen. Apixaban ist bei malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko kontraindiziert.

NOAC: nicht-Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans: VTE: venöse Thromboembolie

Metaanalyse: NOACs vs. Dalteparin bei akuter Krebs-assoziierter Blutung

Schwere Blutung								
Untersuchtes NOAC	NOACs		Dalteparin		Odds Ratio	OR	95 %-KI	Gewich-tung
	Anzahl Ereignisse	N	Anzahl Ereignisse	N				
Edoxaban[1]	36	522	21	524		1,77	(1,02–3,08)	74,3 %
Rivaroxaban[2]	11	203	6	203		1,88	(0,68–5,19)	23,1 %
Apixaban[3]	0	145	2	142		0,19	(0,01–4,06)	2,6 %
Random-Effects-Modell		870		869		1,70	(1,04–2,78)	100,0 %



Heterogenität: $I^2 = 2\ \%$, $\tau^2 = 0{,}0055$, $P = 0{,}36$

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

NOAC: nicht-Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans: VTE: venöse Thromboembolie

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

Take home messages

- Apixaban and rivaroxaban seem to be effective and safe in ambulatory patients with cancer at high VTE risk
- Need for future studies involving patients with individual types of cancer

UNTIL THEN….

- LMWH is strongly suggested in
  - acute medically ill patients
  - patients undergoing surgery
- LMWH or DOACs could be considered in
  - ambulatory patients at increased VTE risk

Achtung: Take home message

NOAK sind NMH bei tumorassoz. VTE nicht unterlegen

Dosierung von NMH z.B. Enoxaparin Clexane®

- therapeutische Dosierung

  - 2 x tgl. 1 mg/kg KG sc 2 x kg KG = mg /d

- halbtherapeutische Dosierung

  - 1 x tgl. 1 mg/kg KG sc 1 x kg KG = mg /d

- prophylaktische Dosis

  - 1 x tgl. 0,5 mg/kg KG sc 1 x 1/2 kg KG = mg /d

NMH kumulieren bei Niereninsuffizienz < 30 ml GFR

Dosierung von NMH z.B. Tinzaparin Innohep ®

- therapeutische Dosierung
  - 1 x tgl. 175 E/kg KG sc FS 20 000 mit 0,9 0,7 0,5 ml
    1 x tgl. kg KG x 0,01 in ml
- halbtherapeutische Dosierung
  - 1 x tgl. 10 000 E 0,5 ml
- prophylaktische Dosis
  - 1 x tgl. 3500 E = 0,35 ml

Dosierung von NMH z.B. Certiparin Embolex ®

- therapeutische Dosierung
  - 2 x tgl. 8000 IE sc
- halbtherapeutische Dosierung
  - 1 x tgl. 8000 IE sc
- prophylaktische Dosis
  - 1 x tgl. 3000 IE sc

Blutbildkontrollen bei NMH verzichtbar
S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) von 2015

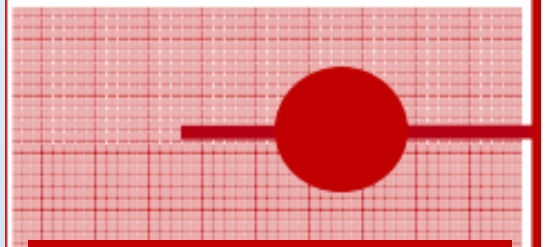
Dosierung von NMH z.B. Fondaparinux Arixtra®

- therapeutische Dosierung
  - 1 x tgl. 7,5 mg sc
- halbtherapeutische Dosierung
  - 1 x tgl. 5 mg sc
- prophylaktische Dosis
  - 1 x tgl. 2,5 mg sc

Nur 1 x tgl, starre Dosis, kein HIT, keine Interaktion, Preis ident.

Sekundärprävention nach Thromboembolie
Wie lange antikoagulieren?

3 Monate



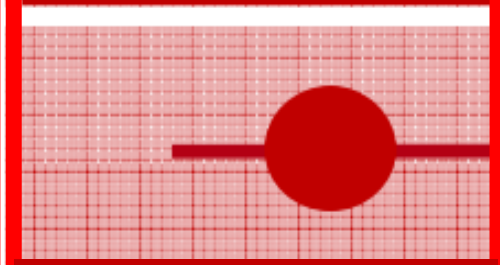
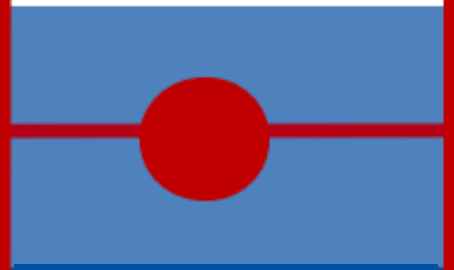
Erstthrombose jeder Lokalisation bei transientem Risikofaktor

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

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 /DOAK

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

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 %)

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 (Arixtra) 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 (Arixtra) 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 (Arixtra) 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 %

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

Achtung: Take home message

VKA verschlechtern die GFR, NOAK verlangsamen die Progredienz und Apixaban bei ESRD und Dialyse einsetzbar

Achtung: Take home message

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

Achtung: Take home message

Heparinüberbrückung(bridging) nur bei Hochrisikopatienten

Achtung: Take home message

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

Achtung: Take home message

NOAK sind NMH bei tumorassoz. VTE nicht unterlegen

29.09.2021 Vortrag unter www.praxis-dr-popp.de

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit

Sie können jetzt aufwachen

Noch Fragen ???

Therapieumstellung von NOAK auf Vitamin K-Antagonisten und umgekehrt

NOAK auf Vitamin-K-Antagonisten

NOAK weiter
Vitamin-K-Anta. starten z.B 3-2

nach 2 Tagen
INR-Kontrolle
wenn INR > 2

NOAK absetzen
VKA weiter

Vitamin-K-Antagonisten auf NOAK

Vit-K-Ant. absetzen

nach 2 Tagen
INR-Kontrolle
wenn INR < 2

1. Gabe von NOAK

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

Preisvergleich NWH, Fondaparinux, NOAK Tagestherapiekosten

Substanz / Indikation	NMH z.B Clexane	Fondaparinux Arixtra	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

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

Welche Aussage ist falsch?

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

Welche Aussage ist falsch?

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

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

Welche Aussage ist falsch ?

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

Welche Aussage ist falsch ?

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

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

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

2 Jahre 9 Monate

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)**

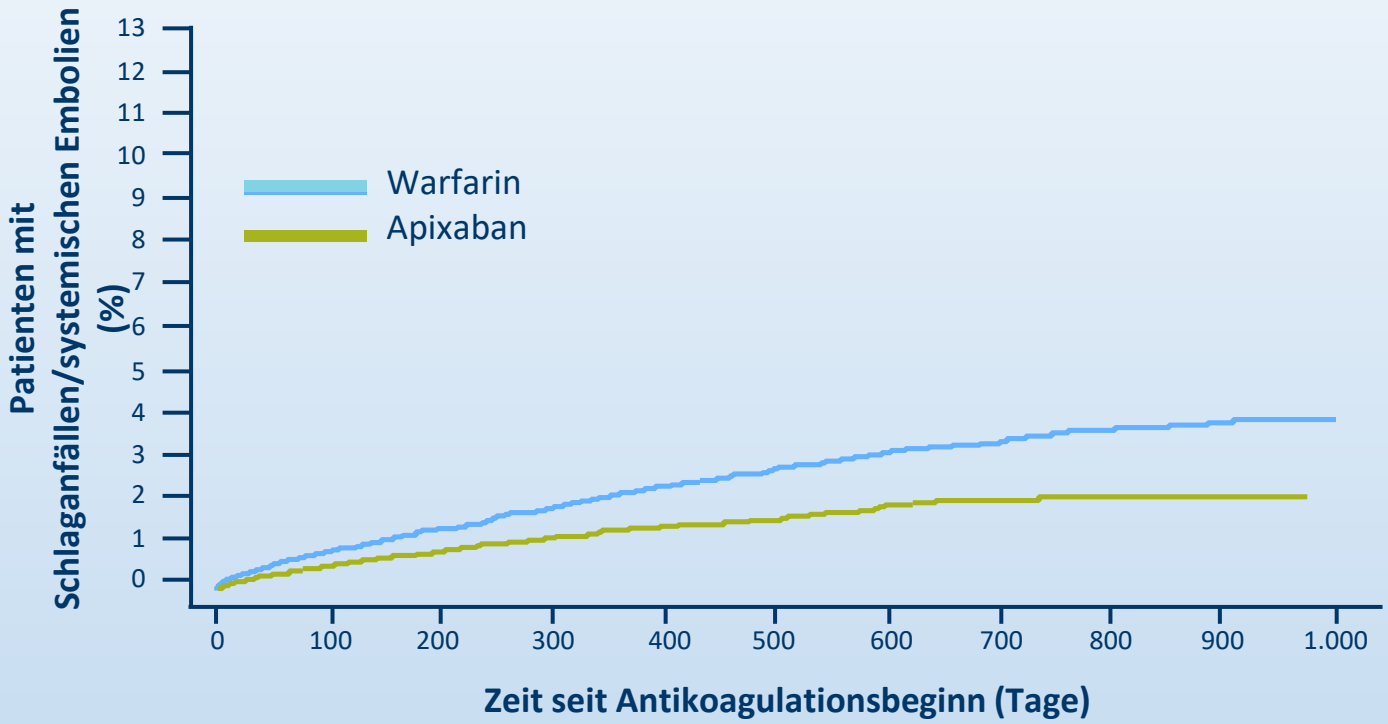
- **Propensity Score Matching (PSM) jeweils im Verhältnis 1:1**
- **Subgruppenanalysen innerhalb der Kohorte: Alter, Niereninsuffizienz und Dosierung* (Auswahl)**

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)

Schlaganfälle/Systemische Embolien

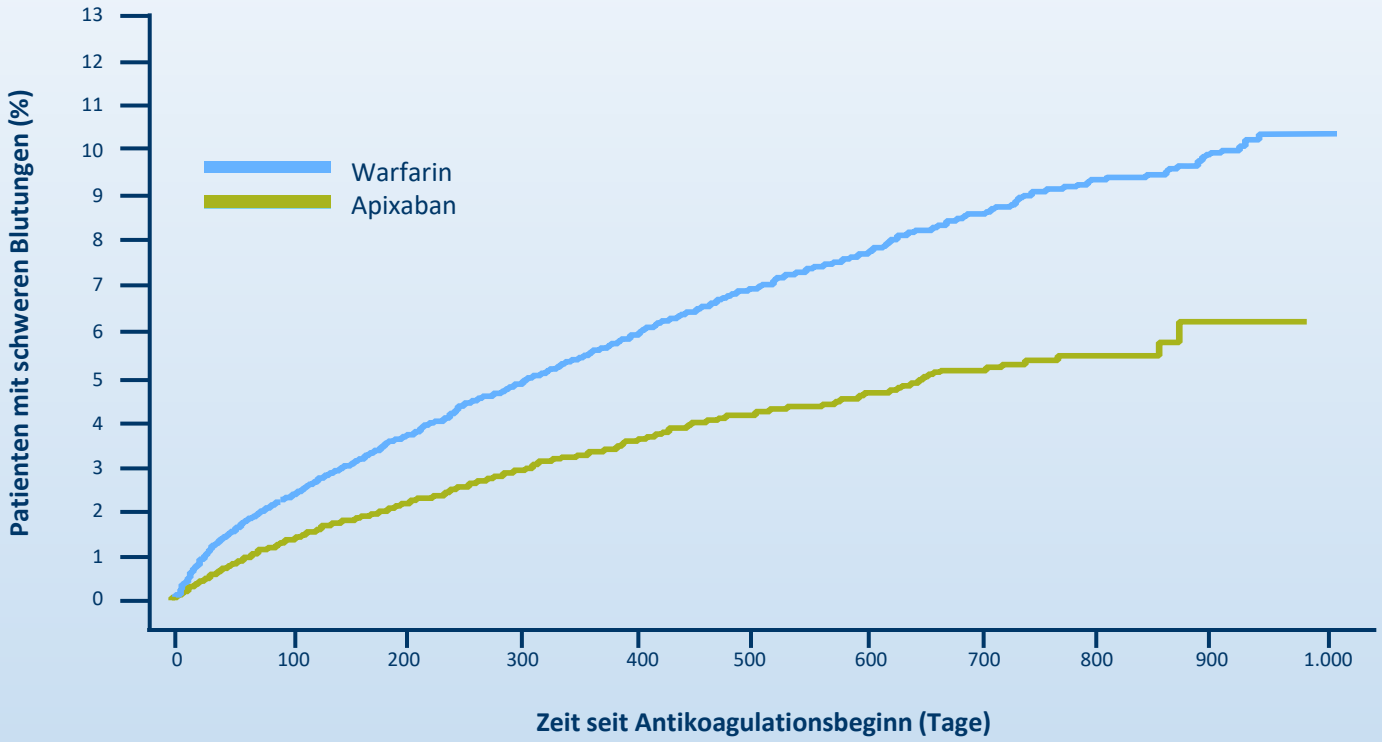


Anzahl Patienten unter Risiko

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

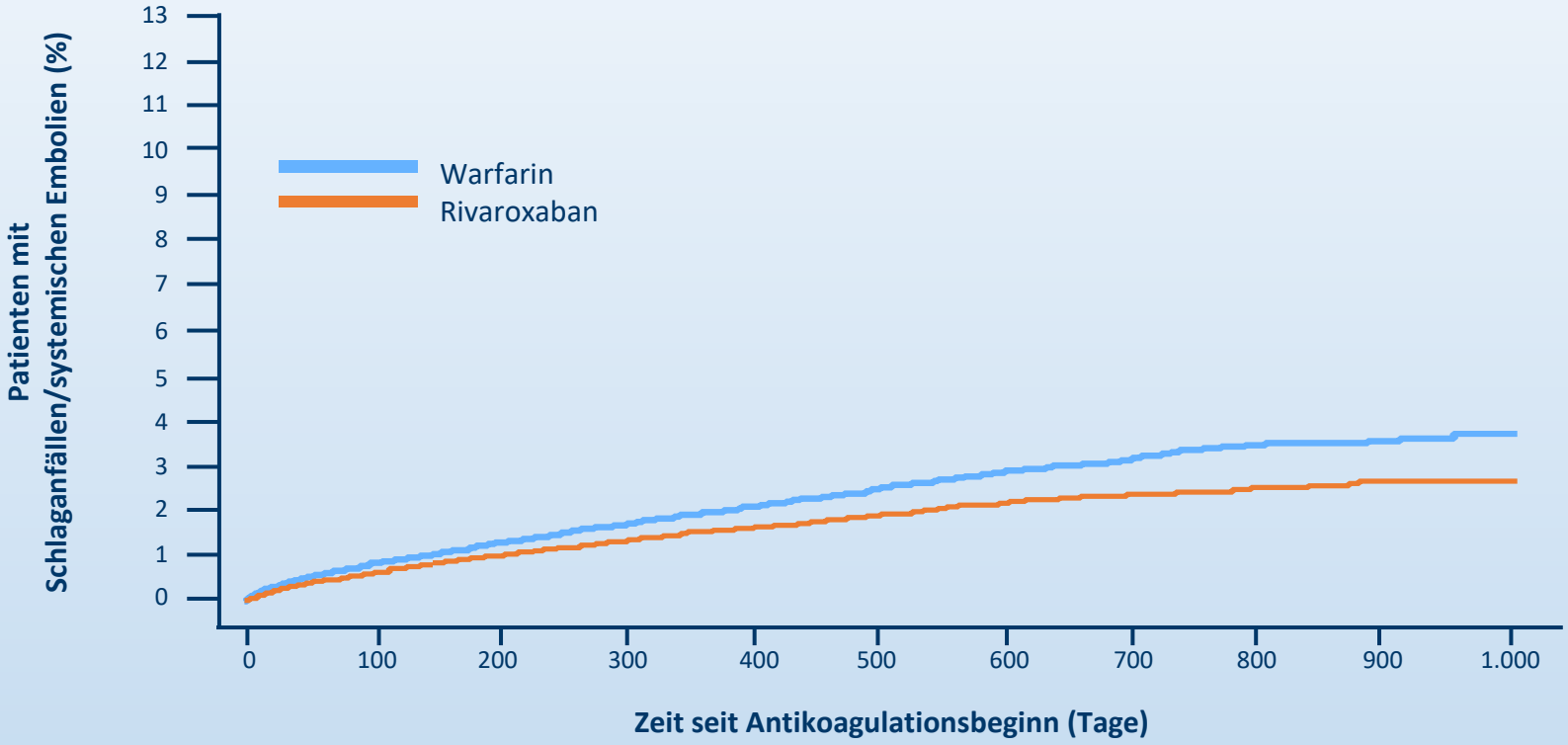


Anzahl Patienten unter Risiko

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

Schlaganfälle/Systemische Embolien

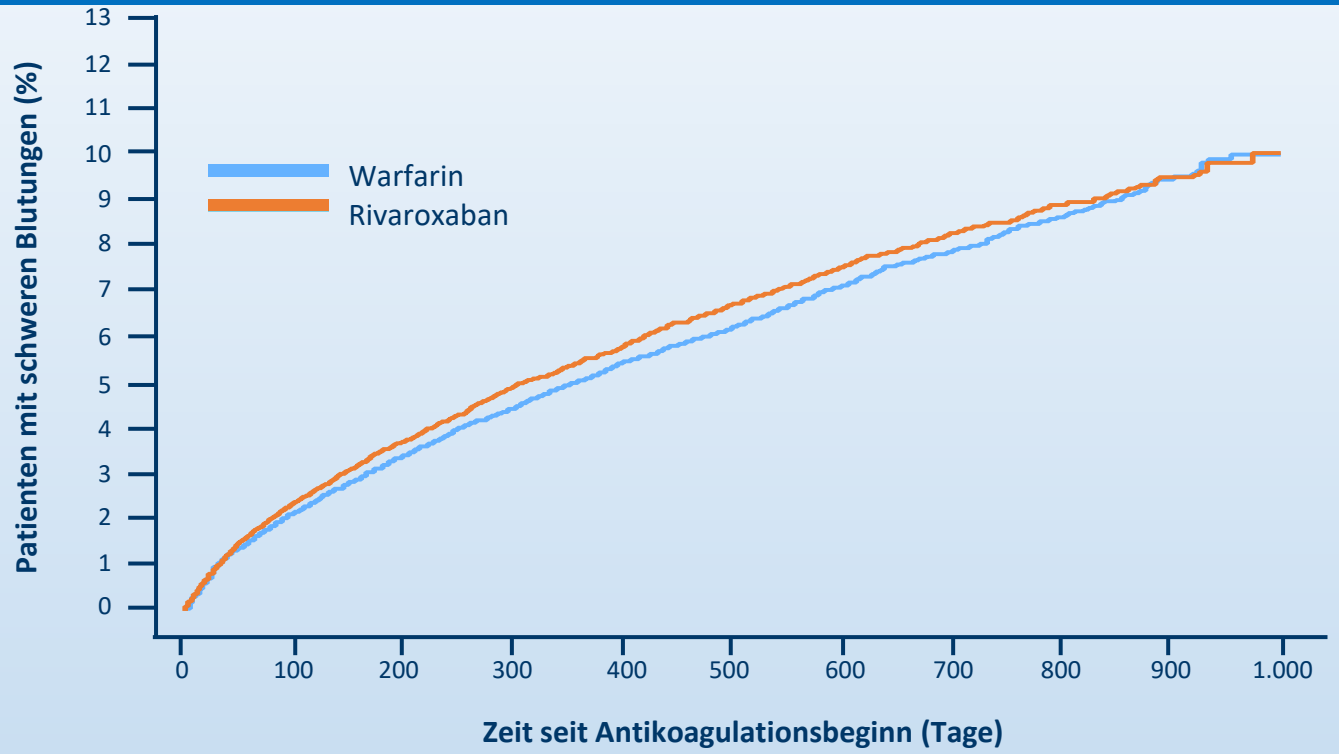


Anzahl Patienten unter Risiko

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

Schwere Blutungen

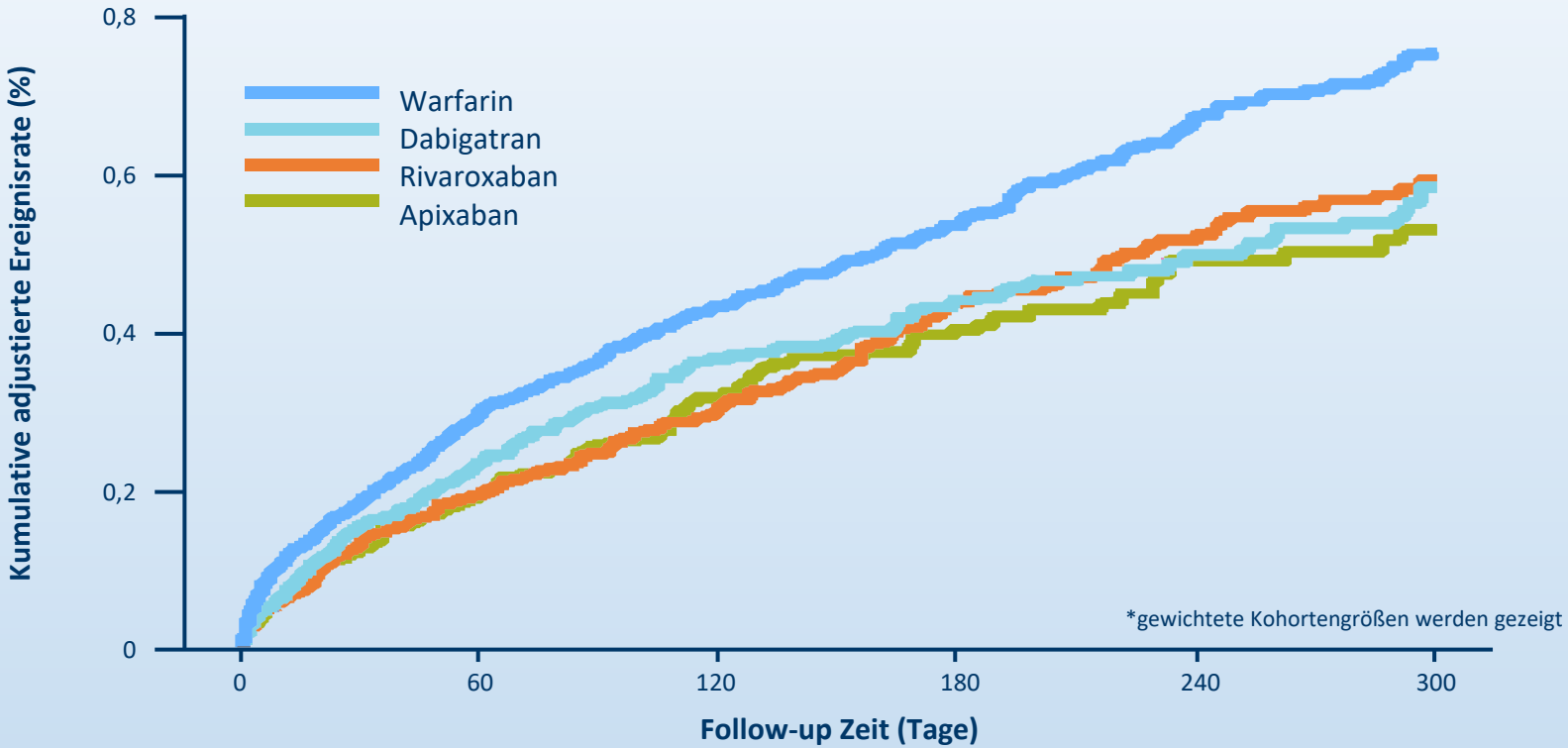


Anzahl Patienten unter Risiko

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

Thromboembolische Schlaganfälle



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

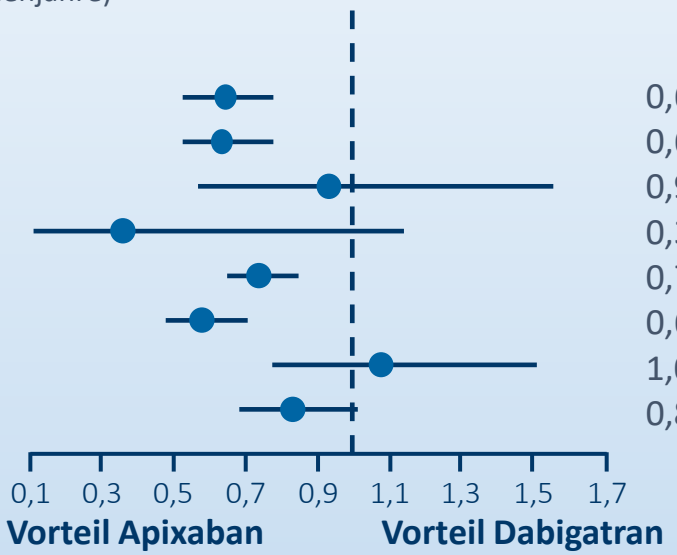
Gewichtete Anzahl unter Risiko

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

Ergebnisse: Apixaban vs. Dabigatran

	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)

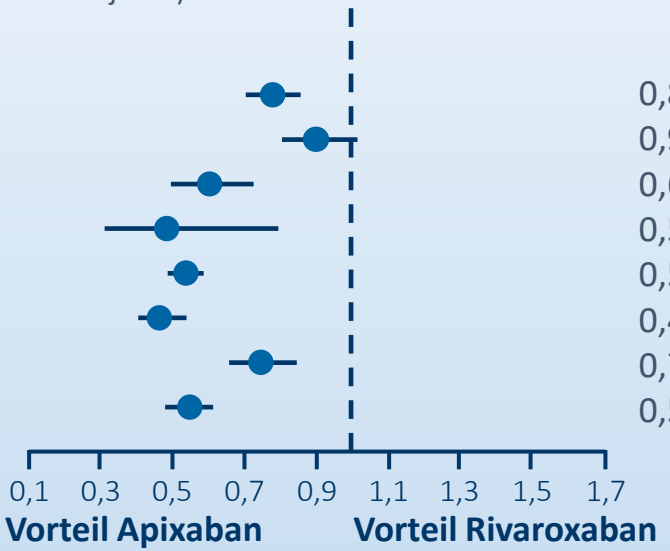


Der Vergleich der NOACs über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht nur die Generierung von Hypothesen

KI: Konfidenz Intervall

Ergebnisse: Apixaban vs. Rivaroxaban

	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

• ESC-Leitlinien 2016
• Empfehlungen zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF

- **DOAK sind Mittel der ersten Wahl nach den neuen ESC-Leitlinien 2016**
  - **Die ESC-Leitlinien geben den NOAK vor den VKA den stärksten Evidenzgrad in der Schlaganfallprophylaxe bei VHF**
  - **Thrombozytenfunktionshemmer sollen in der Monotherapie zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF nicht mehr eingesetzt werden**

Empfehlungen	Evidenz-klasse	Evidenz-grad
Bei Initiierung von OAK in Patienten mit VHF, die sich für eine Therapie mit NOAK eignen (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban), sollten NOAK gegenüber VKA in der Behandlung bevorzugt werden.	I	A
Eine Monotherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern zur Schlaganfallprophylaxe wird nicht empfohlen, unabhängig vom Schlaganfallrisiko.	III (Schaden)	A

ESC: Europäische Gesellschaft für Kardiologie, VHF: Vorhofflimmern, NOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzien, VKA: Vitamin-K-Antagonist, nvVHF: nicht

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

- AKTUELLE LEITLINIEN –

- VTE-BEHANDLUNG BEI KREBSPATIENTEN

432DE20SD01175-01

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Onkopedia Leitlinien 2020: Behandlung und Sekundärprophylaxe der VTE bei Krebspatienten

Onkopedia Leitlinien - Venöse Thrombembolien (VTE) bei Tumorpatienten, 2019.

Tumor-assoziierte VTE

↓

Initiale Antikoagulation

FPX oder NMH oder UFH[b] oder NOAC[a]

↓

Sekundärprophylaxe (3–6 Monate)

NMH oder NOAC[a]

↓

Prolongierte Antikoagulation

NMH oder NOAC[a] oder VKA

Lebens- oder Organbedrohend

↓

Thrombolyse?
Thrombektomie?
Vena-Cava-Filter?

[a] NOACs: unterschiedlich belastbare Datenlage nur für FXa-Inhibitoren, nach mindestens 5-tägiger NMH Therapie für Edoxaban; auch ohne vorherige parenterale Antikoagulation für Rivaroxaban und Apixaban

[b] UFH: insbesondere bei Kontraindikationen gegen NMH und FPX (z. B. schwere Niereninsuffizienz)

Bei Patienten mit Tumorerkrankung werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der TVT/LE-Behandlung, Primär- und Rezidivprophylaxe aktuell in klinischen Studien untersucht. Die Ergebnisse der CARAVAGGIO-Studie sind noch nicht in die aktuelle Fachinformation aufgenommen. Apixaban ist bei malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko kontraindiziert.

VTE: venöse Thromboembolie; FPX: Fondaparinux; NMH: niedermolekulares Heparin; UFH: unfraktioniertes Heparin; NOAC: nicht-Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans; VKA: Vitamin-K-Antagonist

PRIVATPRAXIS Dr. Popp

Onkopedia Leitlinien 2020: Behandlung und Sekundärprophylaxe der VTE bei Krebspatienten

- Standard in der Initialbehandlung von Krebspatienten mit neu diagnostizierter VTE ist seit langem die Gabe von parenteralen Antikoagulanzien – bevorzugt NMH.
- NMH sind in der Sekundärprophylaxe effektiver als VKA und vergleichbar sicher; daher werden sie nicht nur zur Initialtherapie, sondern auch zur Sekundärprophylaxe für 3 - 6 Monate (u.U. darüber hinaus) empfohlen.
- Subgruppenauswertungen der VTE-Studien zeigen für NOACs bei unzureichend charakterisierten Krebspatienten ein ähnliches bis günstigeres Wirkungs-Sicherheits-Profil im Vergleich zu VKA.
- Bei Kontraindikationen gegen NMH (z. B. HIT) oder Ablehnung der subkutanen Applikation durch den Patienten werden bevorzugt NOACs nachrangig alternativ auch VKA zur Anwendung kommen.

NOAK/DOAK bei Operationen ohne CKD

	GFR > 50 Krea < 1,5	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