

# Antikoagulation

grau ist alle Theorie, was zeigt uns die Praxis



**Hubert Wallner**

**IGZ | Interdisziplinäres Gefäß Zentrum**

**Krankenhaus Schwarzach**

**Kardinal Schwarzenbergstrasse 2-6**

**5620 Schwarzach**

**Tel.: 06415/7101-4160**

**Fax: 06415/6766-2066**

**[Hubert.Wallner@kh-schwarzach.at](mailto:Hubert.Wallner@kh-schwarzach.at)**

**[www.igz-schwarzach.at](http://www.igz-schwarzach.at)**

Wien, 11. November 2016

# Antikoagulation

grau ist alle Theorie, was zeigt uns die Praxis



Wien, 11. November 2016

**„Das Licht am Ende des Tunnels kann auch ein entgegenkommender Zug sein“**



Wien, 11. November 2016

# Disclosures

Bayer

BMS

Böhringer Ingelheim

Daichi Sankyo

Pfizer



Wien, 11. November 2016

Donnerstag, 10. November 2016



Donnerstag, 10. November 2016





Donnerstag, 10. November 2016

# Antikoagulantien - November 2016

	Post-OP VTE Proph	Int. VTE Proph.	VTE Therapie	ACS	VH- Flimmern	Klappen- ersatz
VKA*	+	-	+	+	+	+
UFH**	+	-	+	+	-	-
NMH***	+	+	+	+	+	-
Fonda-parinux	+	+	+	+	-	-
<b>Dabigatran</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>Rivaroxaban</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>Apixaban</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>

\*Vitamin K Antagonist, \*\*unfraktioniertes Heparin, \*\*\*niedermolekulares Heparin



# Wann soll kein DOAK verwendet werden?

- Valvuläres Vorhofflimmern
- Künstliche Herzklappen
- Hämodynamisch instabile Pulmonalembolie
- Tumorpatienten (?)
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion
- Schwangerschaft/Stillzeit
- Komedikation mit speziellen Medikamenten
- Kinder



# DOAK: Niereninsuffizienz

**Thrombose- und Blutungsrisiko allgemein höher**

**DOAK werden renal ausgeschieden**

- Pradaxa<sup>®</sup> → 80%
- Eliquis<sup>®</sup>, Xarelto<sup>®</sup>, Lixiana<sup>®</sup> → 25 - 35%

**KI (GFR, ml.Min)**

- Pradaxa<sup>®</sup>: < 30
- Xarelto<sup>®</sup>: < 15
- Eliquis<sup>®</sup>: < 15
- Lixiana<sup>®</sup>: < 15

# Kontrollen während DOAK Behandlung

Adhärenz	3-6 monatlich	
Blutungsrisiko	3-6 monatlich	
Nebenwirkungen	3-6 monatlich	
Ko-medikation	3-6 monatlich	bes. Aspirin, NSARs
Laborkontrollen	Jährlich Halbjährlich KrCl/10-monatlich Bei Bedarf	BB, Leber/Nierenfunktion > 75 Jahre (bes. bei Dabi) KrCl $\leq$ 60 ml/Min In Situationen mit potentiell eingeschränkter Leber/Nierenfunktion

# DOAK: Tipps für die Praxis

- Nutzen/Risiko Profil erheben
- Begleitmedikamente?
- Kombination mit Thrombozytenfunktionshemmern vermeiden
- NSARs mit langer Halbwertszeit nicht/nur kurzzeitig verwenden
- Protonenpumpeninhibitor erwägen
- Ausweis
- Information über Adhärenz
- Kontrollen (Nierenfunktion)
- Keine Unterbrechung bei leichten Blutungen
- Kein präoperatives Heparinbridging

Dabigatran - Pradaxa®

Rivaroxaban - Xarelto®

Apixaban - Eliquis®

Edoxaban - Lixiana®



# Zulassungsstudien der NOAK bei VHF

---

**Dabigatran**

**RE-LY**

NEJM 2009; 361: 1139

**Rivaroxaban**

**ROCKET-AF**

NEJM 2011; 365: 883

**Apixaban**

**ARISTOTLE**

NEJM 2011; 365: 883

**Edoxaban**

**ENGAGE-AF**

NEJM 2013; 369: 2093

---

# Orale Antikoagulantien

- **VKA**
  - Vitamin K Antagonist
- **NOAC**
  - New Oral AntiCoagulants
  - Novel Oral AntiCoagulants
  - NOn-Vitamin K Antagonist AntiCoagulants
- **DOAC**
  - Direct Oral AntiCoagulants
- **TSOAC**
  - Target Specific Oral Anticoagulants
- **SODA**
  - Specific Oral Direct-Acting Anticoagulants

# Überblick zu den Studien I

	<b>RE-LY</b> (Dabigatran)	<b>ROCKET-AF</b> (Rivaroxaban)
Patienten	18.113	14.264
Alter / Risiken	72a / $\geq 1$ RF	73a / $\text{CHADS}_2 \geq 2$
Dosis /d vs. Warfarin INR 2-3	2 x 110mg 2 x 150mg	1 x 20mg (1 x 15mg)
mediane Laufzeit	24 Monate	707 Tage
prim. Endpunkt	<b>Insult o. Embolie</b>	<b>Insult o. Embolie</b>
Testung	Nichtunterlegenheit $\Rightarrow$ Überlegenheit	Nichtunterlegenheit $\Rightarrow$ Überlegenheit
Verblindung	offen vs. Warfarin	doppelblind
$\text{CHADS}_2$ -Score	<b>2,1</b> (in 32% 0-1)	<b>3,5</b> (in 87% $>2$ )
mediane TTR* (mittlere)	<b>65,5%</b> (64%)	<b>58%</b> (55%)

# Überblick zu den Studien II

	<b>ARISTOTLE</b> (Apixaban)	<b>ENGAGE AF-TIMI 48</b> (Edoxaban)
Patienten	18.201	21.105
Alter / Risiken	70a / $\geq 1$ RF	72a / CHADS <sub>2</sub> $\geq 2$
Dosis /d vs. Warfarin INR 2-3	2 x 5mg (2 x 2,5mg)	1 x 30(15)mg 1 x 60(30)mg
mediane Laufzeit	1,8 Jahre	2,8 Jahre
prim. Endpunkt	<b>Insult o. Embolie</b>	<b>Insult o. Embolie</b>
Testung	Nichtunterlegenheit ⇒ Überlegenheit	Nichtunterlegenheit ⇒ Überlegenheit
Verblindung	doppelblind	doppelblind
CHADS <sub>2</sub> -Score	<b>2,1</b> (in 34% 0-1)	<b>2,8</b> (in 77% 2-3)
mediane TTR* (mittlere)	<b>66%</b> (62%)	<b>68%</b> (65%)

# pharmakologische Basisdaten der NOAK

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Wirkprinzip</b>	FIIa-Hemmer	FXa-Hemmer	FXa-Hemmer	FXa-Hemmer
<b>Tagesdosis (VHF)</b>	2 x 150mg 2 x 110mg	1 x 20mg (1 x 15mg)	2 x 5mg (2 x 2,5mg)	1 x 60mg (1 x 30mg)
<b>Bioverfüg.</b>	6%	70-100%	50%	62%
<b>T<sub>max</sub>, h</b>	2	3	3	2
<b>HWZ, h</b>	12 – 17	5 – 9	9 – 14	10 – 14
<b>EW-Bindung</b>	34-35%	92-95%	87%	55%
<b>Metabolis., Transporter</b>	Glukuronidier., p-GP	CYP3A4/2J2, p-GP	CYP3A4/5, p-GP	CYP3A4, p-GP
<b>ren. Elim.</b>	80%	33%	27%	50%
<b>Antidot</b>	ja	(noch) nein	(noch) nein	(noch) nein



# „Signifikanzen“ für NOAK vs. Warfarin

## Überblick – qualitativ, Gesamtstudie

vs. Warfarin	Insult + SSE	ischäm. Insult	schwere Blutungen	Hirnblutungen
Dabigatran 2 x 110mg	↔	↔	↓	↓
Dabigatran 2 x 150mg	↓	↓	↔	↓
Rivaroxaban 1 x 20mg	↔	↔	↔	↓
Apixaban 2 x 5mg	↓	↔	↓	↓
Edoxaban 1 x 30mg	↔	↑	↓	↓
Edoxaban 1 x 60mg	↔	↔	↓	↓

# Neue orale Antikoagulantien bei VHF

## Zusammenfassung

- In allen bisherigen Phase III Studien erzielten die neuen OAK im Vergleich zu Warfarin eine **signifikante Reduktion der Schlaganfälle und systemischen Embolien**
- In allen 4 Studien wurden **intrakranielle Blutungen**, im Vergleich zu Warfarin **signifikant reduziert** (40-50%)

- Rivaroxaban muss **1x täglich** eingenommen werden
- Dabigatran und Apixaban müssen **2x täglich** eingenommen werden
- **Dosisanpassungen bei NI**
- **Interaktionen mit Co-Medikation beachten**

# Pradaxa<sup>®</sup>: Welche Dosis soll verwendet werden?

Vorhofflimmern

➤ ≤ 80 Jahre: 2 x 150 mg/Tag

# Pradaxa®: Welche Dosis soll verwendet werden?

Vorhofflimmern

2 x 110 mg/Tag ist **empfohlen**

- Patienten > 80 Jahre
- Verapamil (Isoptin®) als Begleitmedikation

2 x 110 mg/Tag ist **zu erwägen**

- Patienten zwischen 75 und 80 Jahren mit erhöhtem Blutungs- und niedrigem Thromboembolierisiko
- Patienten mit hohem Blutungsrisiko und beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/Min)
- Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastro-ösophagealem Reflux

Fachinformation PRADAXA® in der aktuellen Fassung

# Xarelto®: Welche Dosis soll verwendet werden?

Vorhofflimmern

- 20 mg/Tag (Standarddosis)
- 15 mg/Tag (Kreatininclearance 15-49 ml/Min)

Fachinformation XARELTO® in der aktuellen Fassung



# Eliquis<sup>®</sup>: Welche Dosis soll verwendet werden?

Vorhofflimmern

- 2 x 5 mg/Tag (Standarddosis)
  
- 2 x 2,5 mg/Tag:
  - Kreatininclearance 15-29 ml/Min oder
  - mindestens 2 von folgenden Kriterien
    - < 60 kg und/oder
    - > 80 Jahre
    - > 1,5 mg/dl Serumkreatinin

Fachinformation ELIQUIS<sup>®</sup> in der aktuellen Fassung

# Lixiana<sup>®</sup>: Welche Dosis soll verwendet werden?

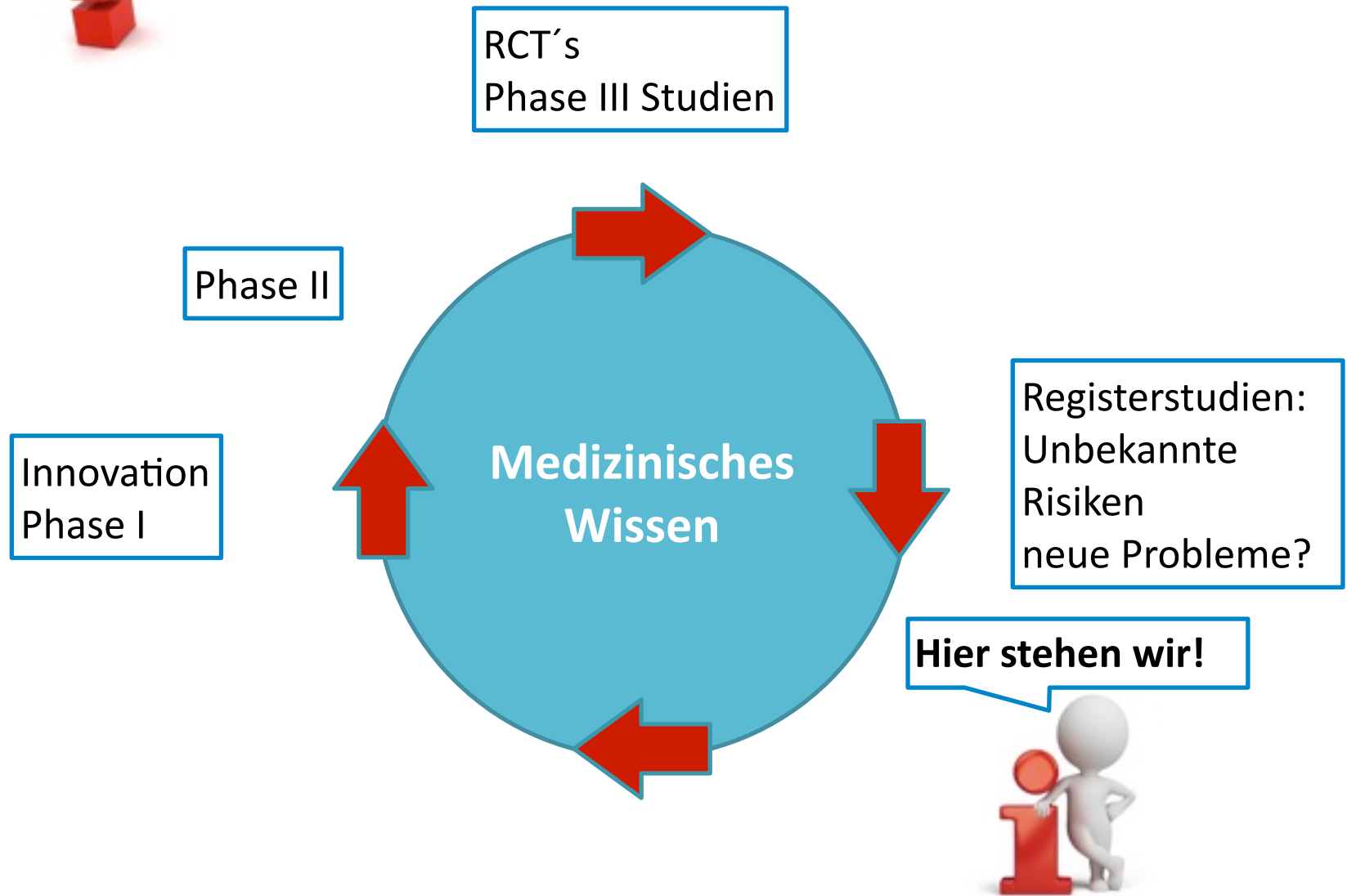
Vorhofflimmern

- 60 mg/Tag (Standarddosis)
- 30 mg/Tag:
  - Kreatininclearance 15-50 ml/Min und/oder
  - < 60 kg und/oder
  - Komedikation mit Cyclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol

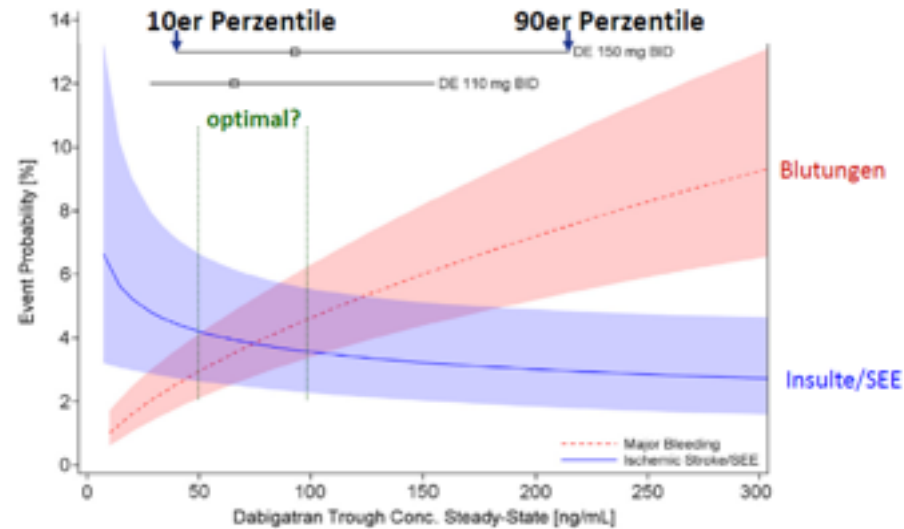
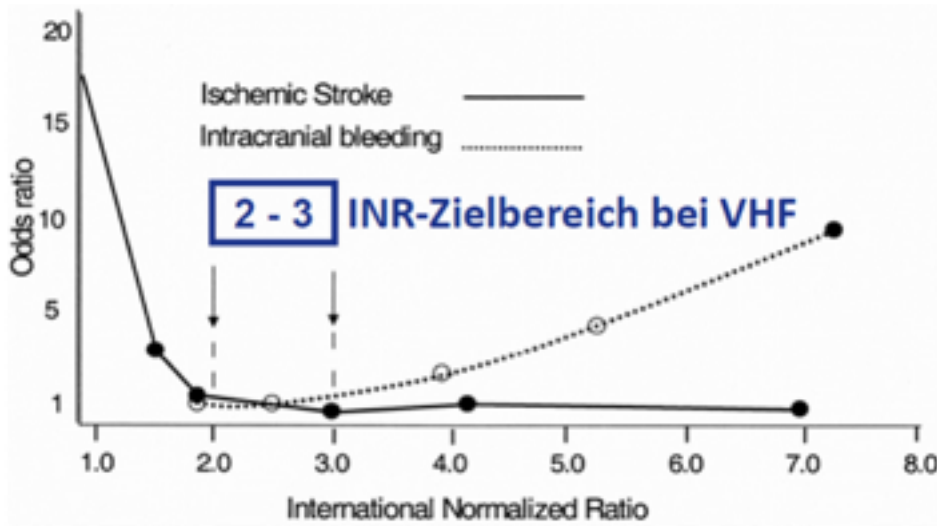
Fachinformation LIXIANA<sup>®</sup> in der aktuellen Fassung



# Wo stehen wir?



# Insultrate & Blutungsrate in Abhängigkeit von Medikamenten-Spiegeln



# Conventional coagulation tests



# Nutzen versus Risiko

**Thrombose**



**Blutung**





Donnerstag, 10. November 2016





### Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc Score

Condition	Points	Adjusted Stroke Rate % / Year
CHF/LV dysfunction	1	15.2
Hypertension	1	6.7
Age >= 75 y	2	9.6
Diabetes mellitus	1	9.8
Stroke/TIA/Embolism	2	6.7
Vascular Disease*	1	4.0
Age 65-74 y	1	3.2
Sex category (female)	1	2.2
<b>Total Score</b>	<b>9</b>	<b>1.3</b>
<b>Score</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

↑ Orale Antikoagulation  
↓ Orale Antikoagulation

### Blutungsrisiko : HAS-BLED Score

Letter	Condition	Score
H	Hypertension	1
A	abnormal renal or liver function	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	labile INRs	1
E	Elderly (age > 65 y)	1
D	Drugs or alcohol	1 or 2
<b>Total Score</b>		<b>9</b>

**Score >= 3 = High Risk**

**Risiko: Vorhofflimmern**

# Klinische Studien zu neuen oralen Antikoagulanzen

## Mehrwert indirekter Vergleiche (Netzwerkanalysen)

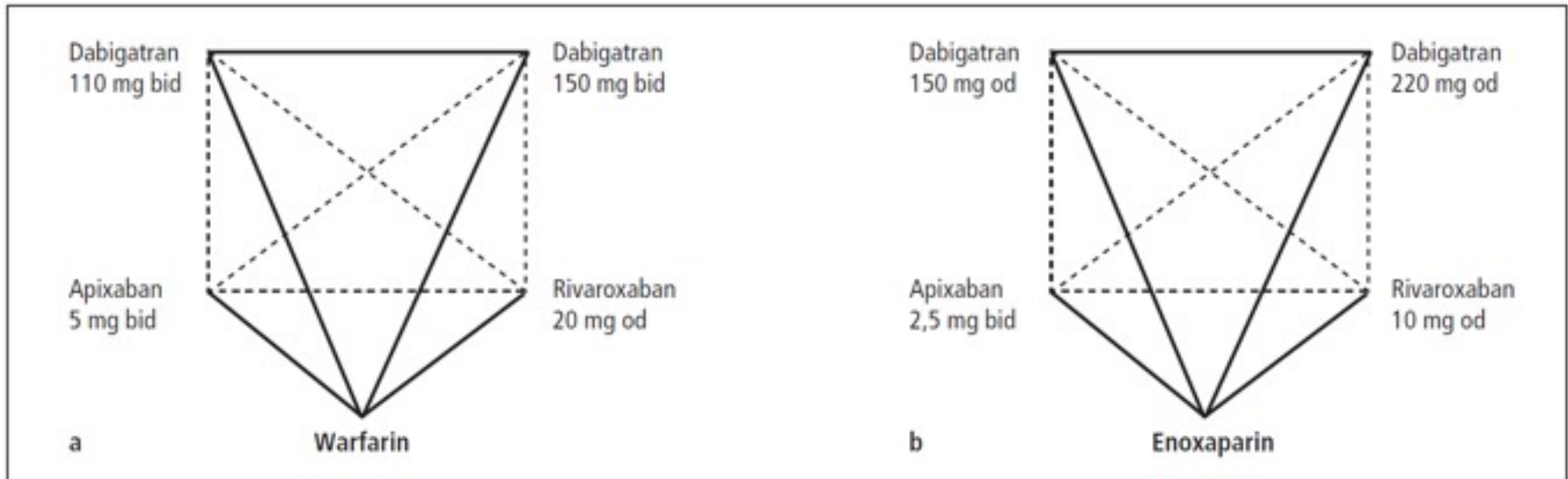
J. Harenberg<sup>1</sup>; C. Weiss<sup>2</sup>; S. Marx<sup>1</sup>; S. Zolfaghari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für klinische Pharmakologie, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland; <sup>2</sup>Abteilung für Biometrie und Statistik, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

# Indirekter Vergleich - Netzwerkanalysen

nvAF

VTE-Prophylaxe



a) NOAK oder Warfarin unter Einschluss von Patienten mit nvAF

b) NOAK oder Enoxaparin bei Patienten mit primärer, elektiver KTEP und HTEP zur VTE-Prophylaxe (indirekte Vergleiche, auch Netzwerkanalysen genannt)

	Fortsetzung									
	Wells	Harenberg	Lip	Mantha	Schneeweis	Testa	Miller	Dentali	Rasmussen	Alonso
p-Werte	√	√	√	√	√	√	√	√	v	√
PRISMA-Kriterien	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
ISPOR-Kriterien	√	√	√	√						
Risikoverhältnis			√		√		√	√	√	
Quotenverhältnis	√	√		√		√				√
NOAK-Zusammenfassung						√	√	√		
Subgruppen					√					
Phase-II-Studien								√		
Andere Blutungen							+		√	

NOAK: Neue orale Antikoagulanzen, na: nicht analysiert, D: Dabigatran, A: Apixaban, R: Rivaroxaban, + signifikant, – nicht signifikant, PRISMA und ISPOR: siehe Hauptdokument, √ angewendet; wenn Informationen (+ oder -) in der Zeile des Outcome-Ereignisses angegeben sind, wurden NOAK-Daten zusammengefasst.

Tab. 1 Ergebnisse indirekter Vergleiche (auch Netzwerkanalysen genannt) der neuen Antikoagulantien (NOAK) mit Warfarin bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien.

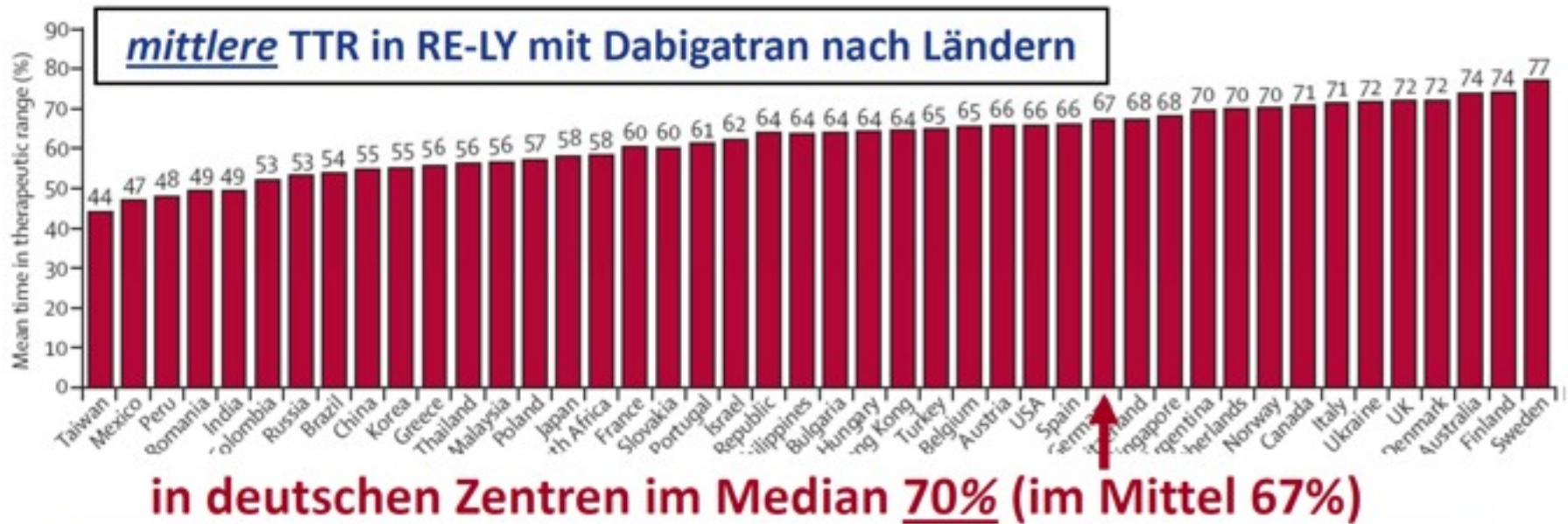
		Literaturstelle									
		Wells	Harenberg	Lip	Mantha	Schneeweis	Testa	Miller	Dentali	Rasmussen	Alonso
Schlaganfall oder Embolie											
	D 150 vs R	+	+	+	+	-	na	na	na	-	na
	D 110 vs R	-	-	-	-	-	na	na	na	-	na
	D 150 vs A	-	-	-	-	-	na	na	na	-	na
	D 110 vs A	-	-	-	-	-	na	na	na	-	na
	R vs A	-	-	-	-	-	na	na	na	-	na
	D 110 vs 150	+	+	na	na	na	na	na	na	-	na
	D 150 vs HM										-
Starke Blutung							+	+	+	+	
	D 150 vs R		-			--	+	na	na	-	na
	D 110 vs R	+	+	+	+	-	-	na	na	-	na
	D 150 vs A	+	+	+	+	+	-	na	na	-	na
	D 110 vs A	-	-	-	-	-	-	na	na	-	na
	R vs A	+	+	+	+	+	+	na	na	-	na
	D 110 vs 150	+	-	na	na	-	na	na	na	-	na
	D 150 vs HM										-
Intrakranielle Blutung							+	+	+	+	
	D 150 vs R	-	-	-	-	na	na	na	na	-	na
	D 110 vs R	+	+	+	+	na	na	na	na	-	na
	D 150 vs A	-	-	-	-	na	na	na	na	-	na
	D 110 vs A	-	-	-	-	na	na	na	na	-	na
	R vs A	-	-	na	-	na	na	na	na	-	na
	D 110 vs D 150				na	na	na	na	na	-	na
Mortalität							+	-	+		
	D 150 vs R	-	-	-	-	na	na	na	na	-	na
	D 110 vs R	-	-	-	-	na	na	na	na	-	na
	D 150 vs A	-	-	-	-	na	na	na	na	-	na
	D 110 vs A	-	-	-	-	na	na	na	na	-	na
	R vs A	-	-	-	-	na	na	na	na	-	na
	D 110 vs D 150	-	-	na	-	na	na	na	na	-	na
	D 150 vs HM										-
Myokardinfarkt							-	-	-	-	
	D 150 vs R	+	+	+	na	na	na	na	na	-	na
	D 110 vs R	+	+	+	na	na	na	na	na	-	na
	D 150 vs A		+	-	na	na	na	na	na	+	na
	D 110 vs A		+	-	na	na	na	na	na	-	na
	R vs A		-	-	na	na	na	na	na	-	na
	D 110 vs D 150		-	na	na	na	na	na	na	-	na

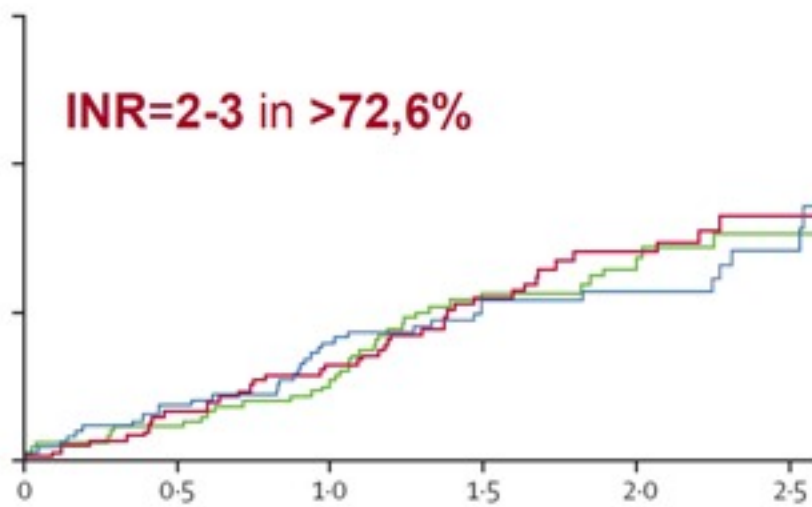
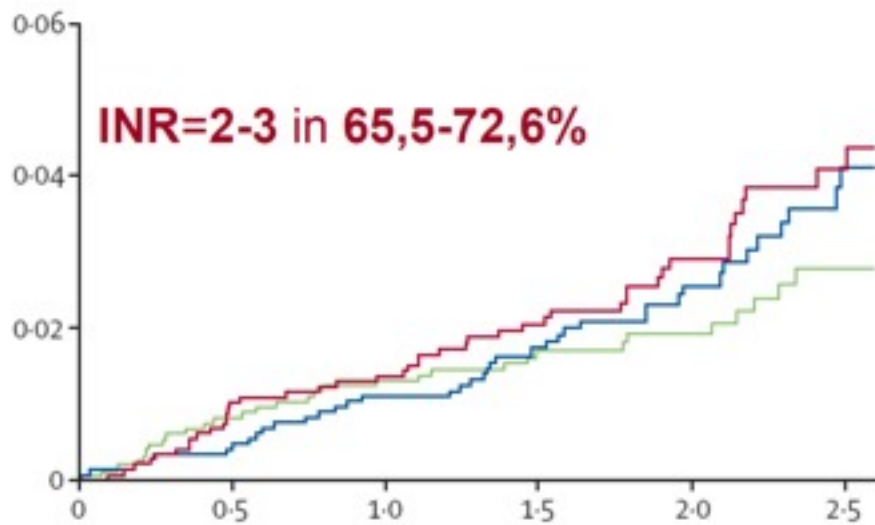
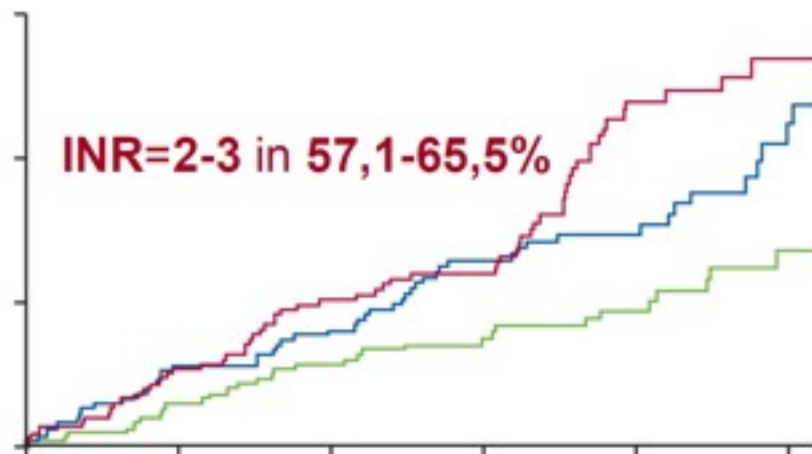
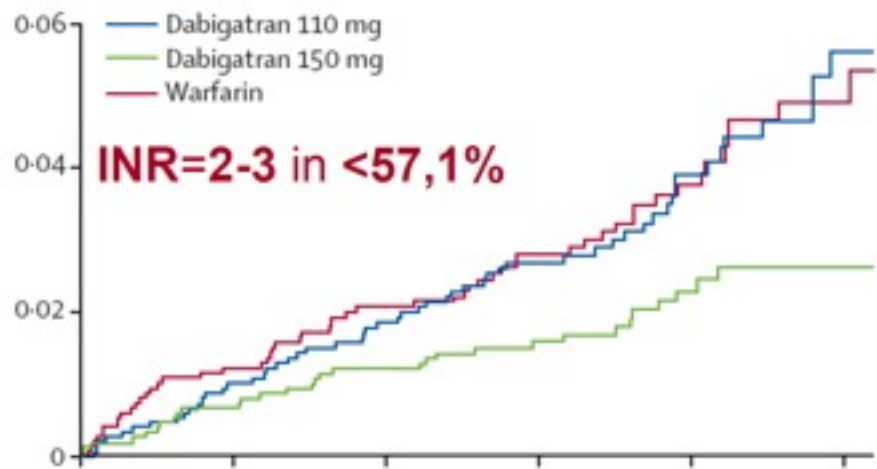


## TTR-Werte

Dabigatran-Studie  
Rivaroxaban-Studie  
Apixaban-Studie  
Edoxaban-Studie

median	(mittel)
65,5%	<u>(64%)</u>
58%	<u>(55%)</u>
66%	<u>(62%)</u>
68%	<u>(65%)</u>

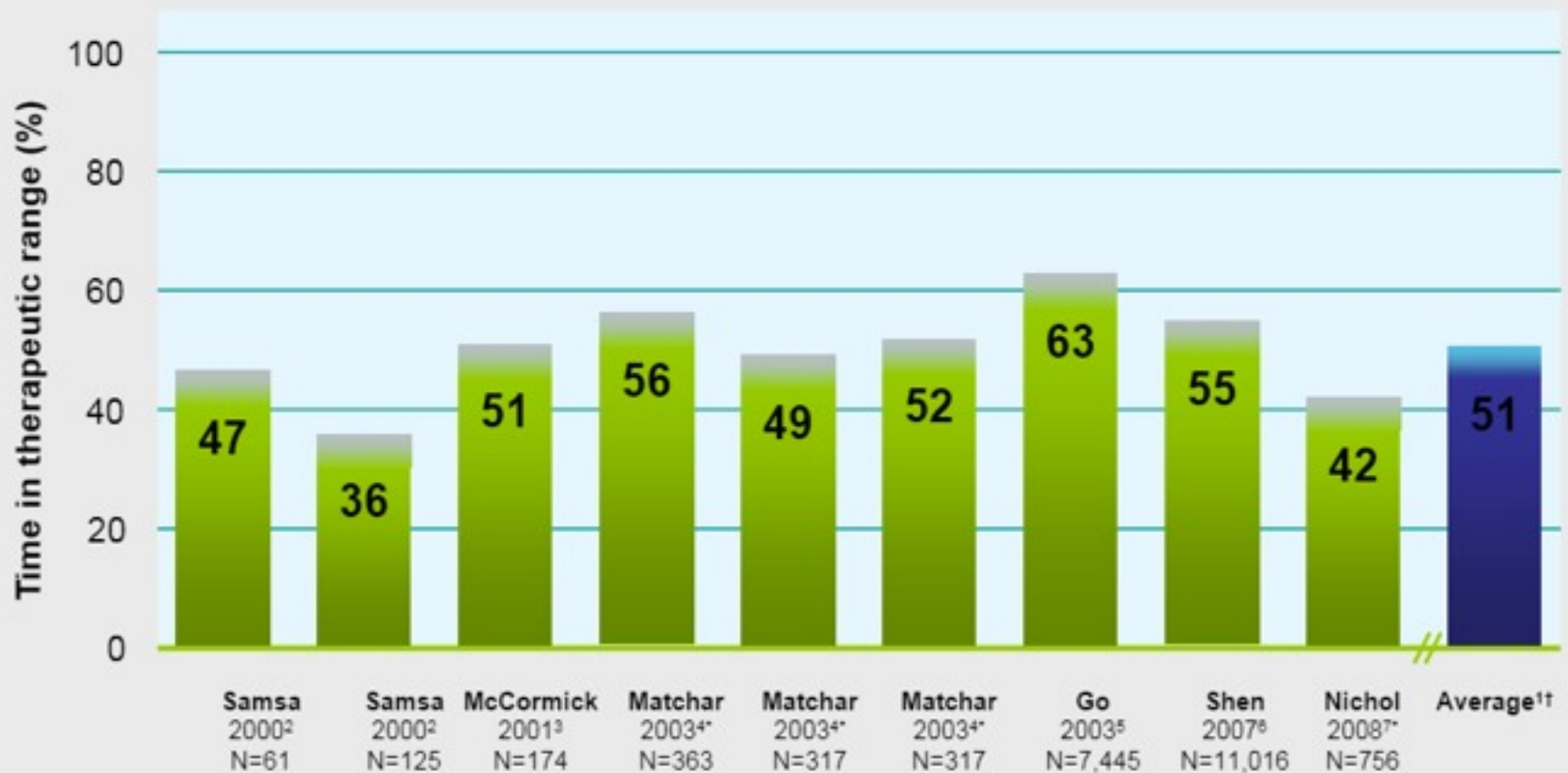




Lancet 2010; 376: 975-83



# “TIME in THERAPEUTIC-RANGE” (TTR) mit Warfarin in der Praxis



\* Linear interpolation method not used. † Overall effect = 0.55.

1. Baker WL, et al. *J Manag Care Pharm* 2009;15:244-252.
2. Samsa GP, et al. *Arch Intern Med* 2000;160:967-973.
3. McCormick D, et al. *Arch Intern Med* 2001;161:2458-2463.
4. Matchar DB. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:379-381.
5. Go AS, et al. *JAMA* 2003;290:2685-2692.
6. Shen AY, et al. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:309-315.
7. Nichol MB, et al. *Ann Pharmacother* 2008;42:62-70.

# Vergleich der Resultate von **RE-LY**, **ROCKET AF** und **ARISTOTLE**





# Vergleich der Resultate von **RE-LY**, **ROCKET AF** und **ARISTOTLE**



# Vergleich der Resultate von **RE-LY**, **ROCKET AF** und **ARISTOTLE**

- **1:1 Studienvergleiche sind immer schwierig**  
aufgrund wesentlicher Unterscheidungsunkte



# Vergleich der Resultate von **RE-LY**, **ROCKET AF** und **ARISTOTLE**

- **1:1 Studienvergleiche sind immer schwierig**  
aufgrund wesentlicher Unterscheidungsunkte
- **Studiendesign/Power**
  - Doppelblind (**ROCKET AF**, **ARISTOTLE**) vs. Open-label (**RE-LY**)



# Vergleich der Resultate von **RE-LY**, **ROCKET AF** und **ARISTOTLE**

- **1:1 Studienvergleiche sind immer schwierig**  
aufgrund wesentlicher Unterscheidungsunkte
- **Studiendesign/Power**
  - Doppelblind (**ROCKET AF**, **ARISTOTLE**) vs. Open-label (**RE-LY**)
- **Patientenpopulation/Ko-Medikation**



# Vergleich der Resultate von **RE-LY**, **ROCKET AF** und **ARISTOTLE**

- **1:1 Studienvergleiche sind immer schwierig**  
aufgrund wesentlicher Unterscheidungsunkte
- **Studiendesign/Power**
  - Doppelblind (**ROCKET AF**, **ARISTOTLE**) vs. Open-label (**RE-LY**)
- **Patientenpopulation/Ko-Medikation**
- **Pharmakodynamik und -kinetik der untersuchten Medikamente**



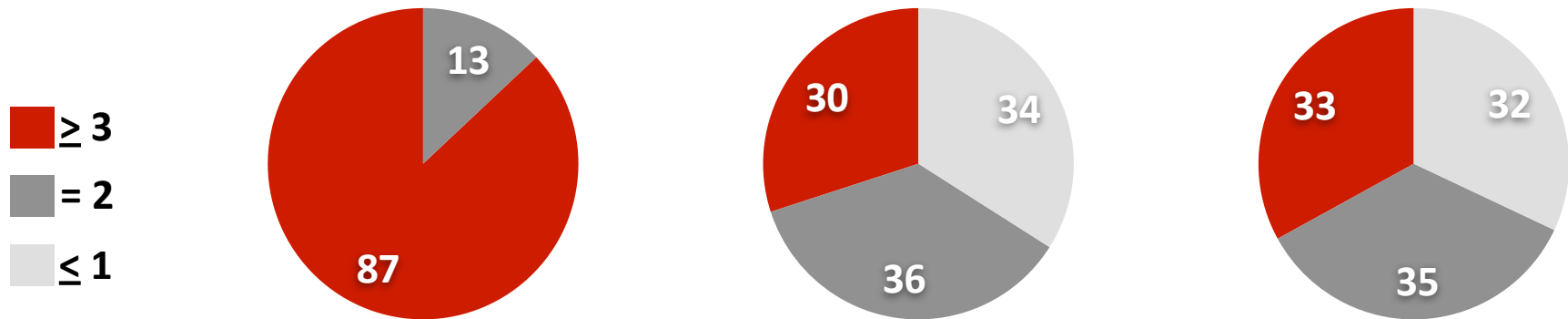


# Vergleich der Resultate von **RE-LY**, **ROCKET AF** und **ARISTOTLE**

- **1:1 Studienvergleiche sind immer schwierig**  
aufgrund wesentlicher Unterscheidungsunkte
- **Studiendesign/Power**
  - Doppelblind (**ROCKET AF**, **ARISTOTLE**) vs. Open-label (**RE-LY**)
- **Patientenpopulation/Ko-Medikation**
- **Pharmakodynamik und -kinetik der untersuchten Medikamente**
- **Unterschiedliche Definitionen (und Kombinationen) der Endpunkte, in Bezug auf Wirkung und Sicherheit (z.B. Blutungsereignisse)**

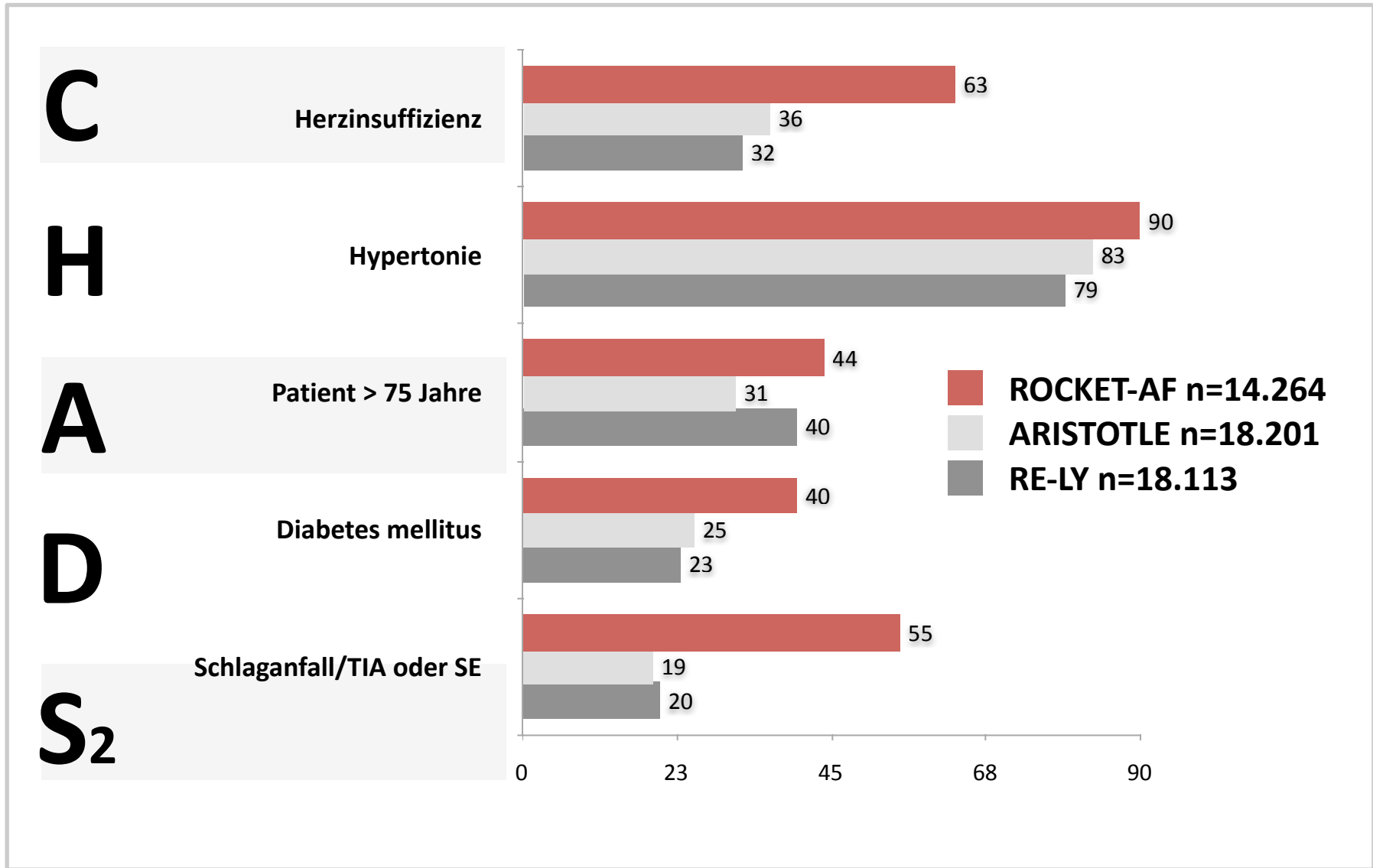
# Unterschiedliche Ausprägung an Komorbiditäten/Risikofaktoren

	ROCKET-AF	ARISTOTLE	RE-LY
Durchschnittlicher CHADS <sub>2</sub> Score	3,5	2,1	2,1 (110 mg)
			2,2 (150 mg)



Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91. Granger C. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92. Connolly S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009;361.

# Unterschiedliche Ausprägung an Komorbiditäten/Risikofaktoren



Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91.

Granger C. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92.

Connolly S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009;361.

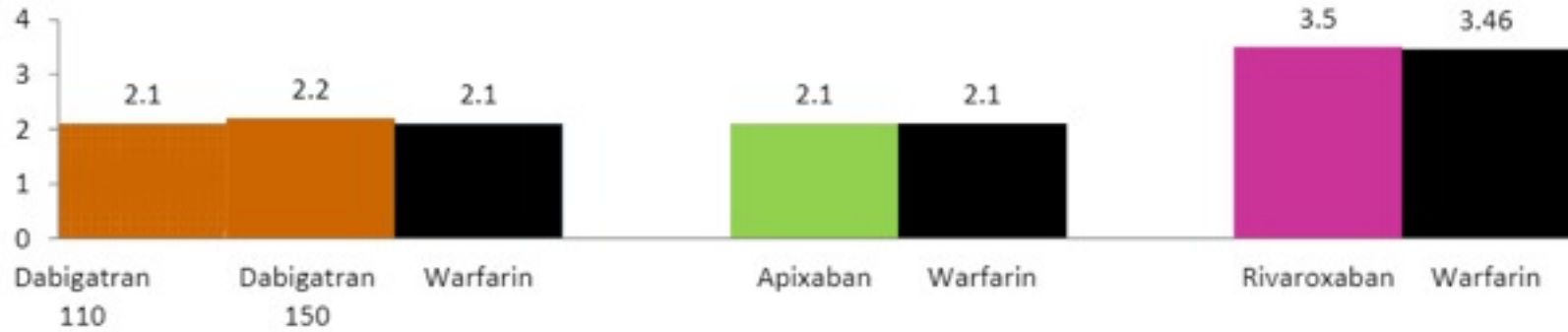
Halperin et al. Abstract 148: Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Warfarin Among Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the ROCKET-AF Trial. ISC 2012, Abstract 148.

Eikelboom et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. Circulation. 2011;123:2363-2372.

# Neue OAK bei Vorhofflimmern

RE-LY ARISTOTLE ROCKET AF

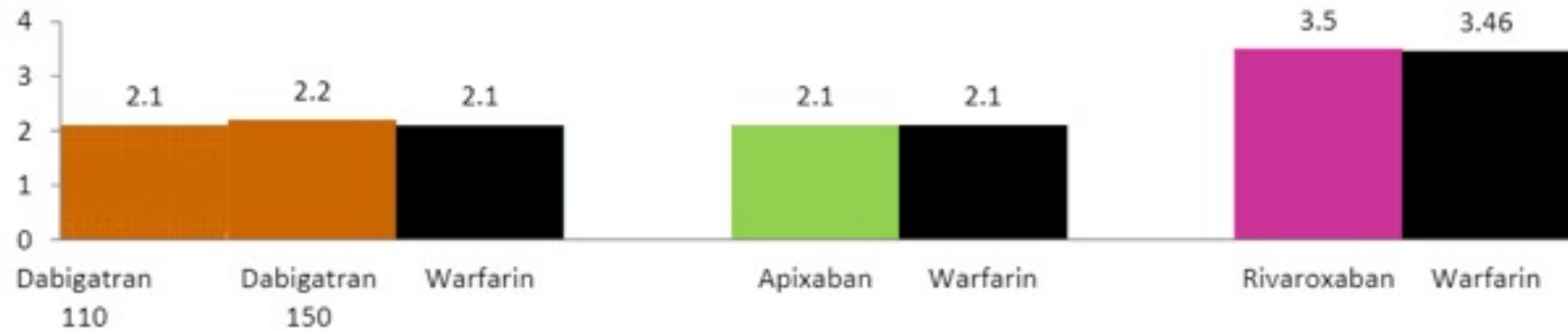
## CHADS<sub>2</sub>



# Neue OAK bei Vorhofflimmern

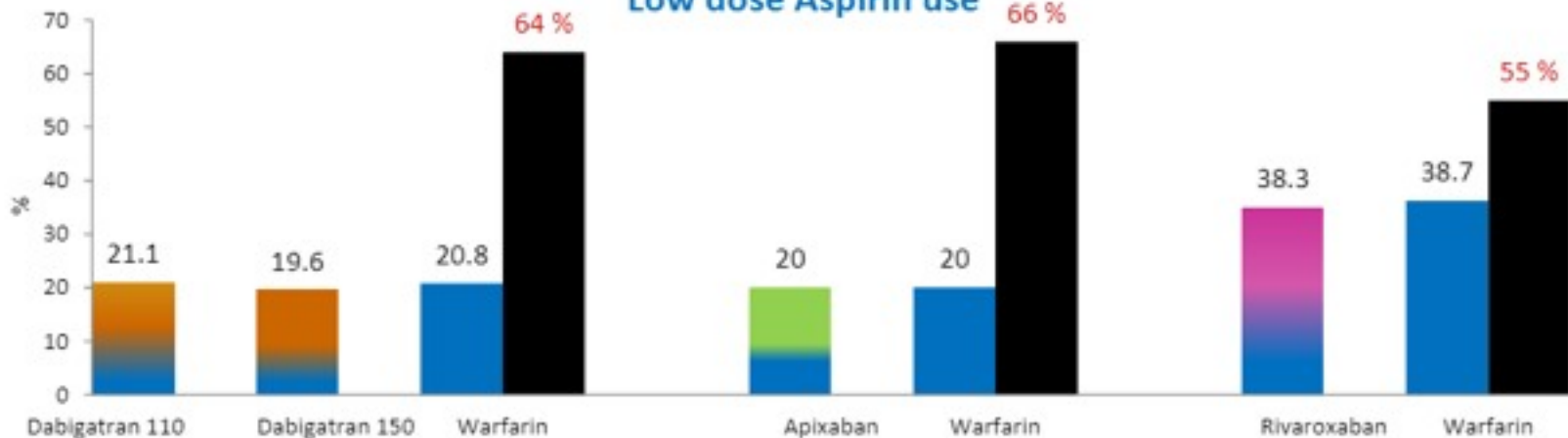
RE-LY ARISTOTLE ROCKET AF

## CHADS<sub>2</sub>



## INR 2 – 3 (TTR) %/time

### Low dose Aspirin use



Manesh R. Patel et al. N Engl J Med 2011;365:883-91  
 Stuart J. Connolly et al. N Engl J Med 2009;361:1139-51  
 Christopher B. Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92

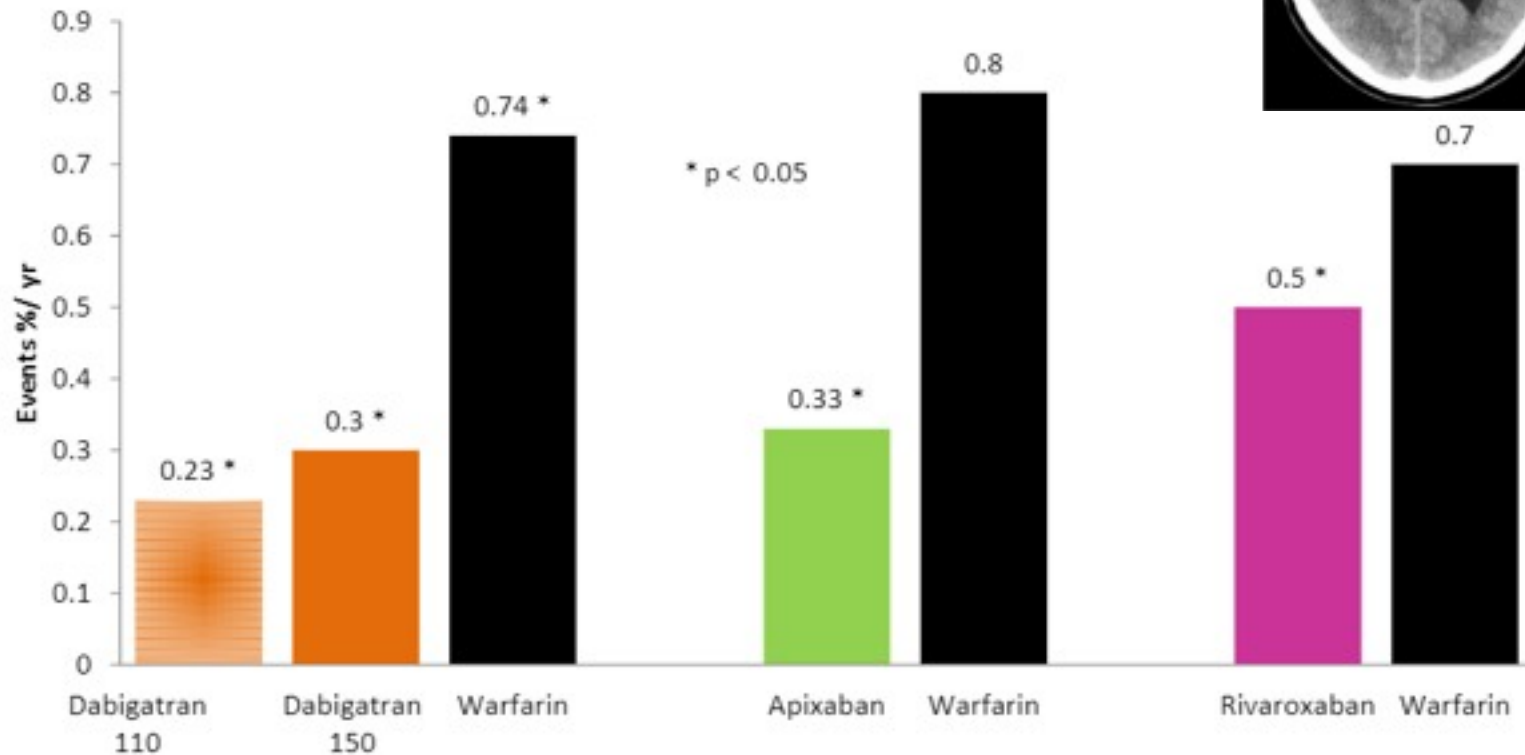
www.heart.org

# Neue OAK bei Vorhofflimmern

RE-LY ARISTOTLE ROCKET AF



## Intracranial bleeding

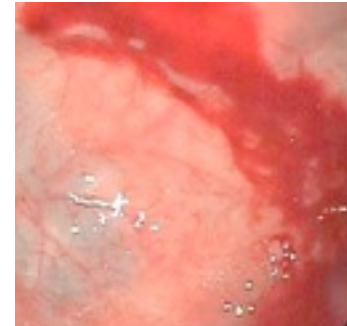


Manesh R. Patel et al. N Engl J Med 2011;365:883-91  
Stuart J. Connolly et al. N Engl J Med 2009;361:1139-51  
Christopher B. Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92

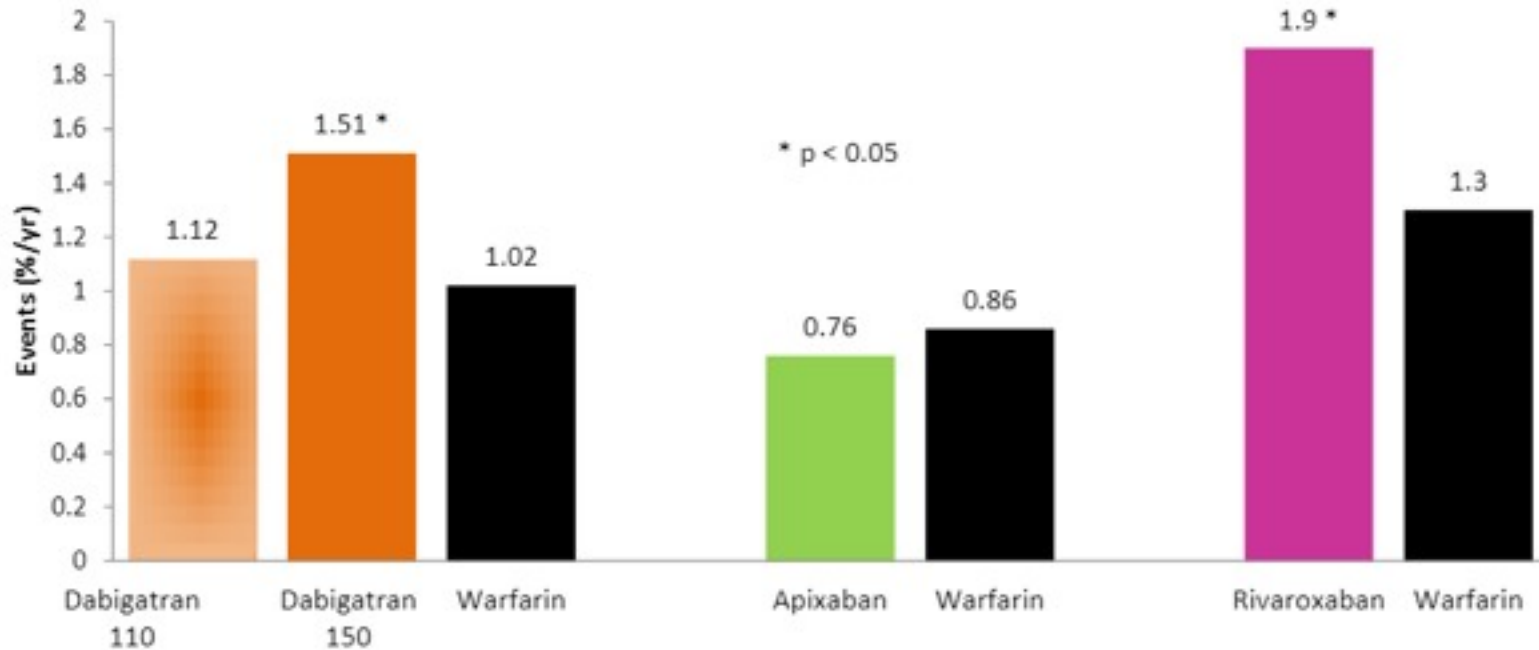
© 2012 Bayer HealthCare

# Neue OAK bei Vorhofflimmern

RE-LY ARISTOTLE ROCKET AF



## GI-bleeding

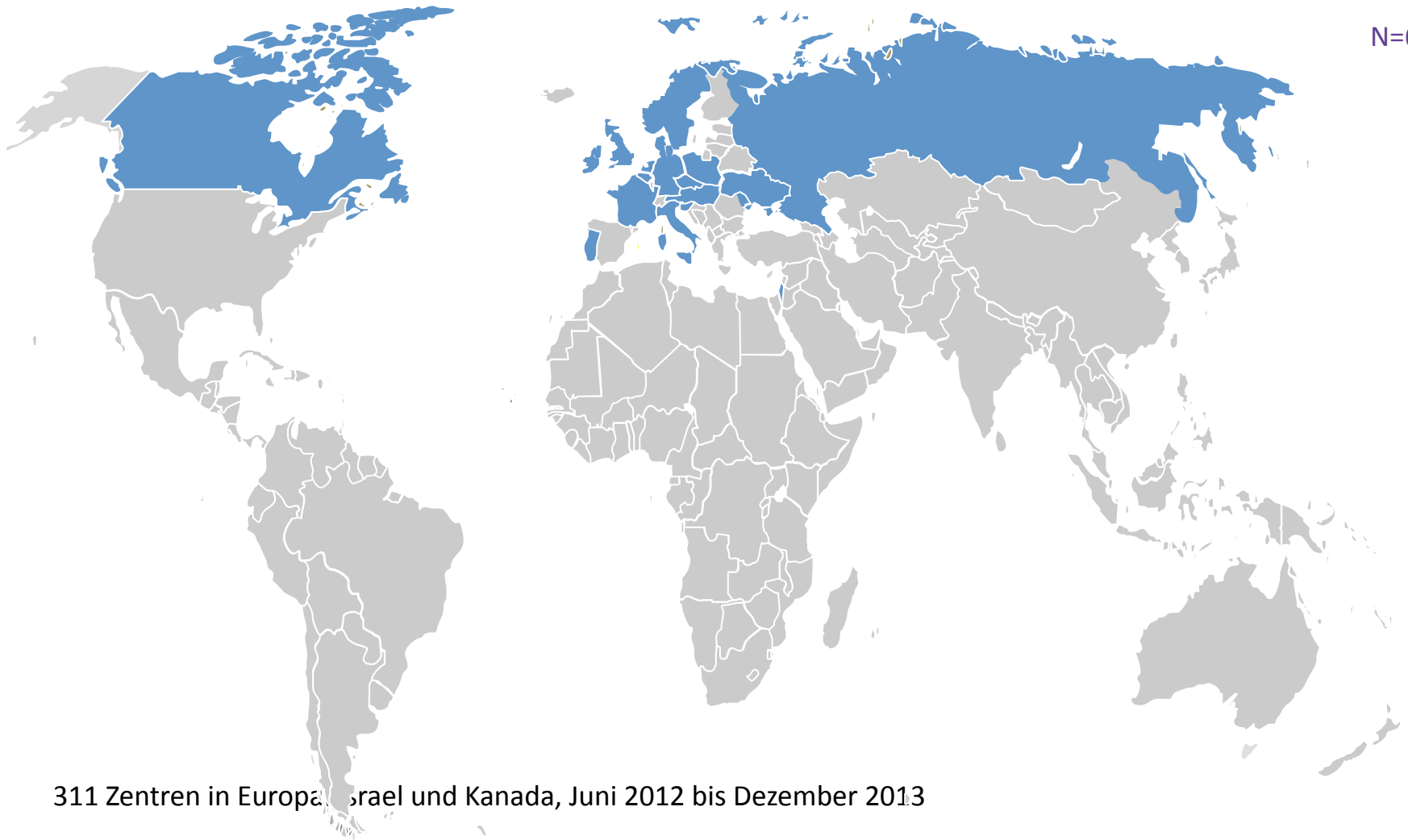


Manesh R. Patel et al. N Engl J Med 2011;365:883-91  
Stuart J. Connolly et al. N Engl J Med 2009;361:1139-51  
Christopher B. Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92



# XANTUS: Erste internationale, prospektive Studie für Patienten mit nvVHF im klinischen Alltag

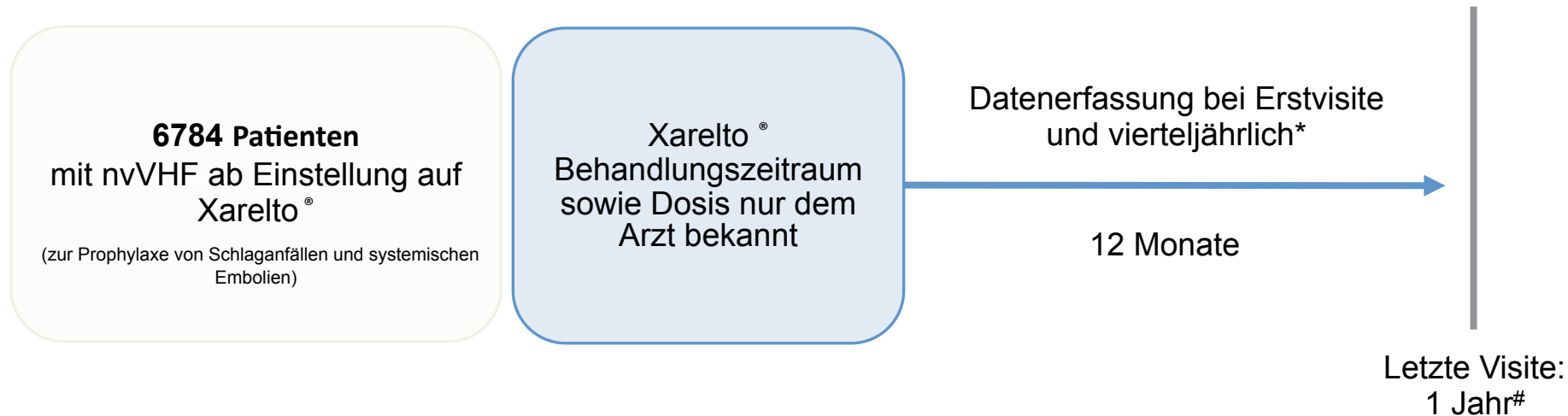
N=6784



311 Zentren in Europa, Israel und Kanada, Juni 2012 bis Dezember 2013

# XANTUS Studiendesign:

- Ziel: Erhebung von Daten zu schwerwiegenden Blutungsereignissen, Schlaganfälle und systemischen Embolien bei Patienten mit nvVHF im klinischen Alltag
- Primäre Endpunkte: schwere Blutungen (Definition nach ISTH), Gesamtmortalität und andere potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen



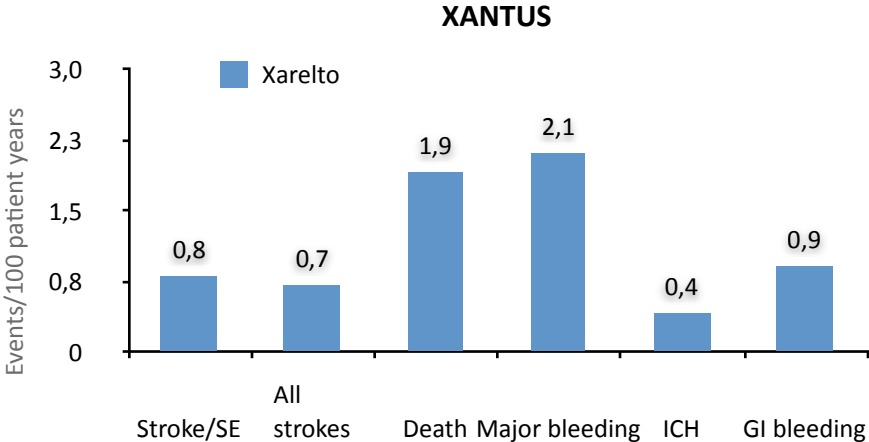
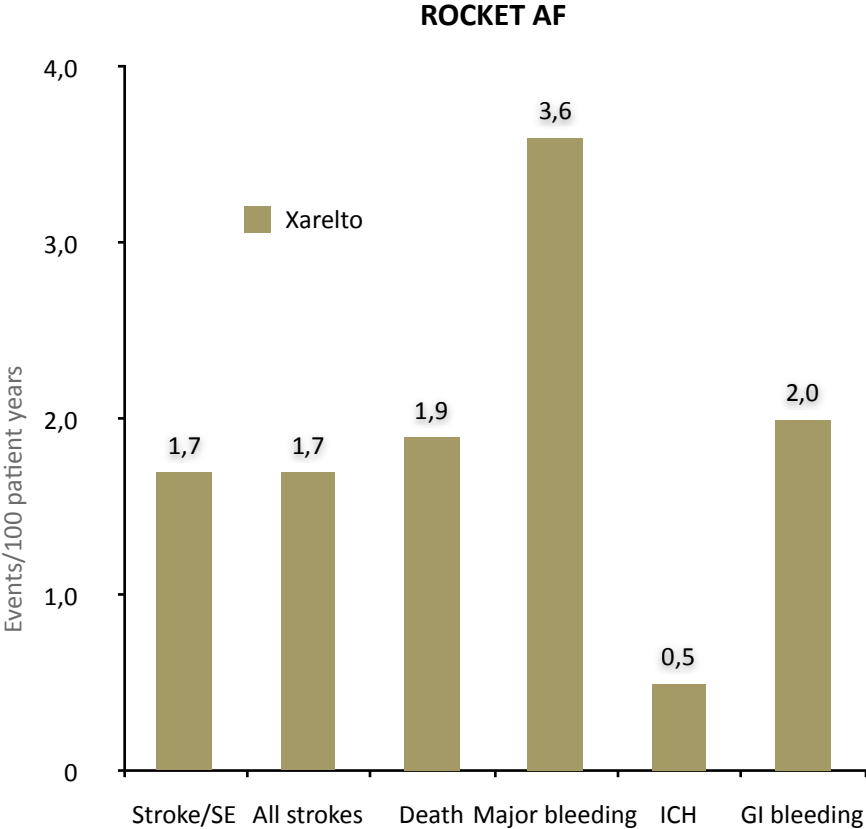
\* Exakte Zeiträume für Nachuntersuchungen nicht definiert (alle 3 Monate empfohlen); # bei Xarelto® Therapieabbruch  $\leq 1$  Jahr, Observationsende 30 Tage nach letzter Dosis. Die Beobachtungsstudie hatte keinen Einfluss auf die klinische Praxis. 1. Camm AJ *et al*, *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:425–434; 2. Camm AJ *et al*, *Eur Heart J* 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466

# XANTUS: Stärken und Limitationen

- **Stärken:**
  - Große Teilnehmerzahl
  - Prospektives Design
  - Unabhängige Endpunkt Entscheidungen
- **Limitationen:**
  - Single-arm, open-label Studie
  - Selektions-Bias bei Patientenauswahl nicht ausgeschlossen
  - Limitierter Einfluss auf Vollständigkeit der Daten
  - Ergebnisse nicht auf Baseline Risikofaktoren angepasst

# Gegenüberstellung XANTUS und ROCKET AF

	CHADS <sub>2</sub>	Prior stroke <sup>#</sup>
ROCKET AF <sup>1</sup>	3.5	55%
XANTUS <sup>2</sup>	2.0	19%

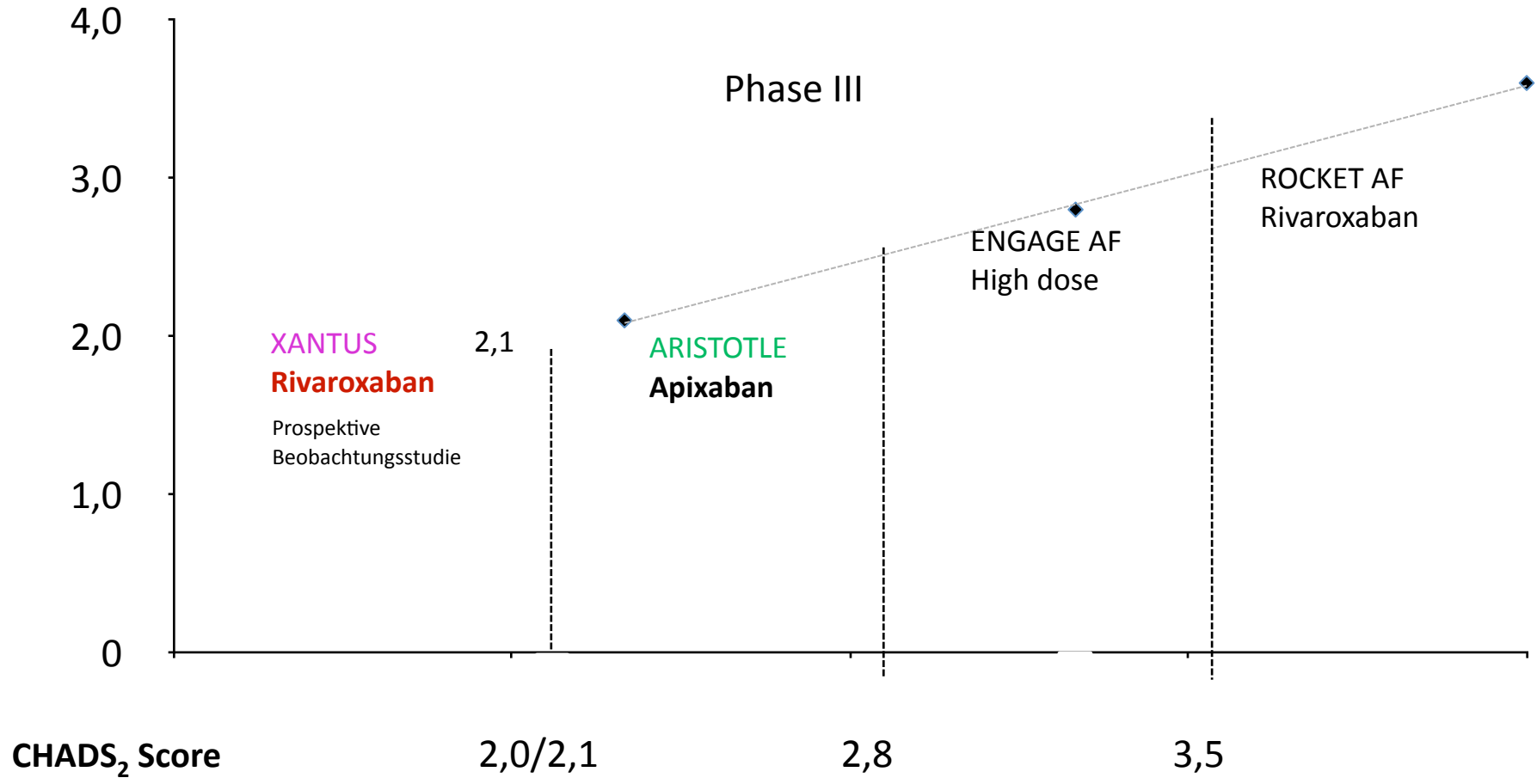


<sup>#</sup>Includes prior stroke, SE or TIA; Events per 100 patient-years

1. Patel MR et al, *N Engl J Med* 2011;365:883–891; 2. Camm AJ et al, *Eur Heart J* 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466

# Korrelation zwischen CHADS<sub>2</sub>-Score und Blutungsraten ist bekannt<sup>1</sup>

Trend erkennbar auch in prospektiven Studien der zugelassenen Faktor Xa Inhibitoren



Darstellung nur für safety Endpunkt major bleeding. Nicht zum direkten Vergleich geeignet; Kein Anspruch auf Vollständigkeit; \*major bleeding Definition nach ISTH safety Auswertungen on-treatment





*Prevention*

# Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2

**Hans-Christoph Diener<sup>1\*</sup>, James Aisenberg<sup>2</sup>, Jack Ansell<sup>3</sup>, Dan Atar<sup>4</sup>,  
Günter Breithardt<sup>5</sup>, John Eikelboom<sup>6</sup>, Michael D. Ezekowitz<sup>7,8,9</sup>,  
Christopher B. Granger<sup>10</sup>, Jonathan L. Halperin<sup>11</sup>, Stefan H. Hohnloser<sup>12</sup>,  
Elaine M. Hylek<sup>13</sup>, Paulus Kirchhof<sup>14,15</sup>, Deirdre A. Lane<sup>16</sup>, Freek W.A. Verheugt<sup>17</sup>,  
Roland Veltkamp<sup>18</sup>, and Gregory Y.H. Lip<sup>19,20</sup>**

<sup>1</sup>Department of Neurology, University Hospital Essen, Essen, Germany; <sup>2</sup>Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA; <sup>3</sup>Hofstra North Shore/LIJ School of Medicine, Hempstead, USA; <sup>4</sup>Division of Medicine, Oslo University Hospital, Ullevål and University of Oslo, Norway; <sup>5</sup>Division of Rhythmology, Department of Cardiovascular Medicine, Hospital of the University Münster, Münster, Germany; <sup>6</sup>Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, ON, Canada; <sup>7</sup>Cardiovascular Research Foundation, New York, NY, USA; <sup>8</sup>Thomas Jefferson University Sidney Kimmel Medical College, Philadelphia, PA, USA; <sup>9</sup>Lankenau Medical Center, Wynnewood, PA, USA; <sup>10</sup>Department of Medicine, Duke University, Durham, NC, USA; <sup>11</sup>Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Mount Sinai Medical Center, New York, NY, USA; <sup>12</sup>Division of Clinical Electrophysiology, Department of Cardiology, J. W. Goethe University, Frankfurt, Germany; <sup>13</sup>Boston Medical Center, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA; <sup>14</sup>Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, SWBH and UHB NHS Trusts, Birmingham, UK; <sup>15</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Hospital of the University of Münster, Münster, Germany; <sup>16</sup>University of Birmingham, Institute of Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, UK; <sup>17</sup>Afdeling Cardiologie, Hartcentrum OLVG, Amsterdam, The Netherlands; <sup>18</sup>Imperial College London, London, UK; <sup>19</sup>University of Birmingham, Birmingham, UK; and <sup>20</sup>Aalborg Thrombosis Research Unit, Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark



# Timing of treatment according to the 1-3-6-12 day rule

- In patients with AF and **TIA**, OAC including NOACAs treatment may be initiated on the first day after neuroimaging has excluded ICH.
- In patients with **mild ischaemic stroke**, OAC treatment may be initiated after 3 days.
- In patients with strokes of **moderate severity**, anticoagulation may be started after 5-7 days.
- In patients with **severe strokes**, anticoagulation may be initiated after 12-14 days.

The 1-3-6-12 day rule is not based on evidence and has not been derived from controlled trials

# Patients with a high risk of gastrointestinal bleeding

## First choice

For patients with a high risk of gastrointestinal bleeding, apixaban 5 mg twice daily or dabigatran 110 mg twice daily may be used

## Second choice

Dabigatran 150 mg twice daily, edoxaban 60 mg once daily, or rivaroxaban 20 mg once daily

## Comments

Gastrointestinal bleeding, even in the setting of anticoagulation, does usually not cause death or permanent major disability. Thus, the choice of OAC should be driven mainly by stroke prevention considerations

JAMA Internal Medicine | [Original Investigation](#)

# Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation




David J. Graham, MD, MPH; Marsha E. Reichman, PhD; Michael Wernecke, BA; Ya-Hui Hsueh, PhD; Rima Izem, PhD; Mary Ross Southworth, PharmD; Yuqin Wei, MS; Jiemin Liao, MA; Margie R. Goulding, PhD; Katrina Mott, MHS; Yoganand Chillarige, MPA; Thomas E. MaCurdy, PhD; Chris Worrall, BS; Jeffrey A. Kelman, MD, MMSc

**IMPORTANCE** Dabigatran and rivaroxaban are non-vitamin K oral anticoagulants approved for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF). There are no randomized head-to-head comparisons of these drugs for stroke, bleeding, or mortality outcomes.

**OBJECTIVE** To compare risks of thromboembolic stroke, intracranial hemorrhage (ICH), major extracranial bleeding including major gastrointestinal bleeding, and mortality in patients with nonvalvular AF who initiated dabigatran or rivaroxaban treatment for stroke prevention.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** Retrospective new-user cohort study of 118 891 patients with nonvalvular AF who were 65 years or older, enrolled in fee-for-service Medicare, and who initiated treatment with dabigatran or rivaroxaban from November 4, 2011, through June 30, 2014. Differences in baseline characteristics were adjusted using stabilized inverse probability of treatment weights based on propensity scores. The data analysis was performed from May 7, 2015, through June 30, 2016.

**EXPOSURES** Dabigatran, 150 mg, twice daily; rivaroxaban, 20 mg, once daily.

-  [Editor's Note](#)
-  [Supplemental content](#)
-  [CME Quiz at   
jamanetworkcme.com](#)

# Patients with renal impairment and on dialysis

## First choice

Patients with AF and stage III CKD (creatinine clearance 30–49 mL/min) may be treated with apixaban 5 mg twice daily (apixaban 2.5 mg twice a day if  $\geq 1$  additional criteria: age  $\geq 80$  years, body weight  $\leq 60$  kg, serum creatinine  $\geq 1.5$  mg/dL (133 mmol/L are present), rivaroxaban 15 mg daily, or edoxaban 30 mg once daily

## Second choice

Dabigatran 110 mg twice daily

## Not recommended

Dabigatran 150 mg twice daily, rivaroxaban 20 mg once daily, or edoxaban 60 mg once daily

# Non-vitamin K oral anticoagulants and age

## First choice

In patients older than 75 years, we suggest apixaban 5 mg twice daily [2.5 mg if  $\geq 2$  of the following: age  $\geq 80$  years, body weight  $\leq 60$  kg, or creatinine  $\geq 1.5$  mg/dL (133 mmol/L)]

## Second choice

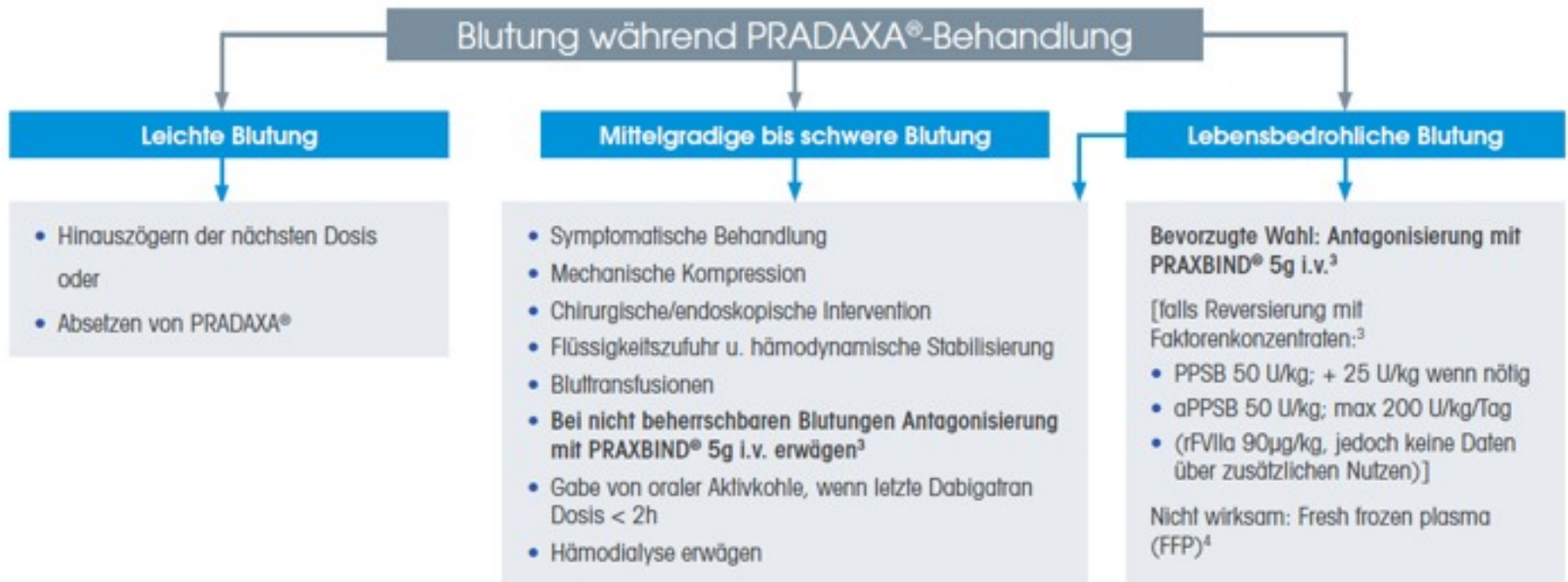
Dabigatran 110 mg twice daily, rivaroxaban 20 mg once daily, or edoxaban 60 mg once daily

ORIGINAL ARTICLE

# Idarucizumab for Dabigatran Reversal

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., John Eikelboom, M.B., B.S.,  
Stephan Glund, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D.,  
Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D.,  
Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D.,  
Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., M.M.E.,  
Bushi Wang, Ph.D., Chak-Wah Kam, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

### MANAGEMENT VON BLUTUNGEN UNTER PRADAXA®<sup>3,4</sup>





# Für wen wird ein Antidot notwendig sein?

Nur eine Minderheit der Patienten wird ein spezifisches Antidot benötigen

# Für wen wird ein Antidot notwendig sein?

Nur eine Minderheit der Patienten wird ein spezifisches Antidot benötigen

```
graph TD; A[Nur eine Minderheit der Patienten wird ein spezifisches Antidot benötigen] --> B[Lebensbedrohliche Blutung]; A --> C[Akut-Eingriff];
```

Lebensbedrohliche Blutung

Akut-Eingriff

# Für wen wird ein Antidot notwendig sein?

Nur eine Minderheit der Patienten wird ein spezifisches Antidot benötigen

Lebensbedrohliche Blutung

Akut-Eingriff

## Anforderungen an ein ideales Antidot

- **Wirksamkeit**
  - *Sofortige, vollständige* und *anhaltende* Reversierung
- **Sicherheit**
  - Keine prothrombotischen Eigenschaften
  - Spezifischer Angriffspunkt
- **Einfach in der Anwendung**

# Spezifische NOAK Antidota – Status der Entwicklung



1. Adapted from Greinacher et al. Thromb Haemost 2015; 2. Clinicaltrials.gov: NCT02104947; 3. Pollack et al. Thromb Haemost. 2015; 4. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02329327; 5. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02207257

# Idarucizumab - Eigenschaften

## Wiederherstellung der Gerinnung

- Hohe Bindungsaffinität: ~350 Mal höher als von Dabigatran zu Thrombin
- Keinen pro- oder antithrombotischen Effekt
- Kurze Halbwertszeit

## Einfache und rasche Applikation

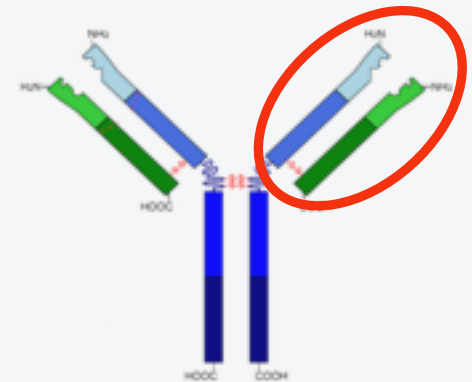
- IV Gabe, sofortiges Eintreten der Wirkung

## Geringes Risiko für Nebenwirkungen

## Elimination

- vorwiegend renaler Katabolismus

## Fully humanized antibody fragment (Fab)



# RE-VERSE AD™ - Ursachen der Akutsituation

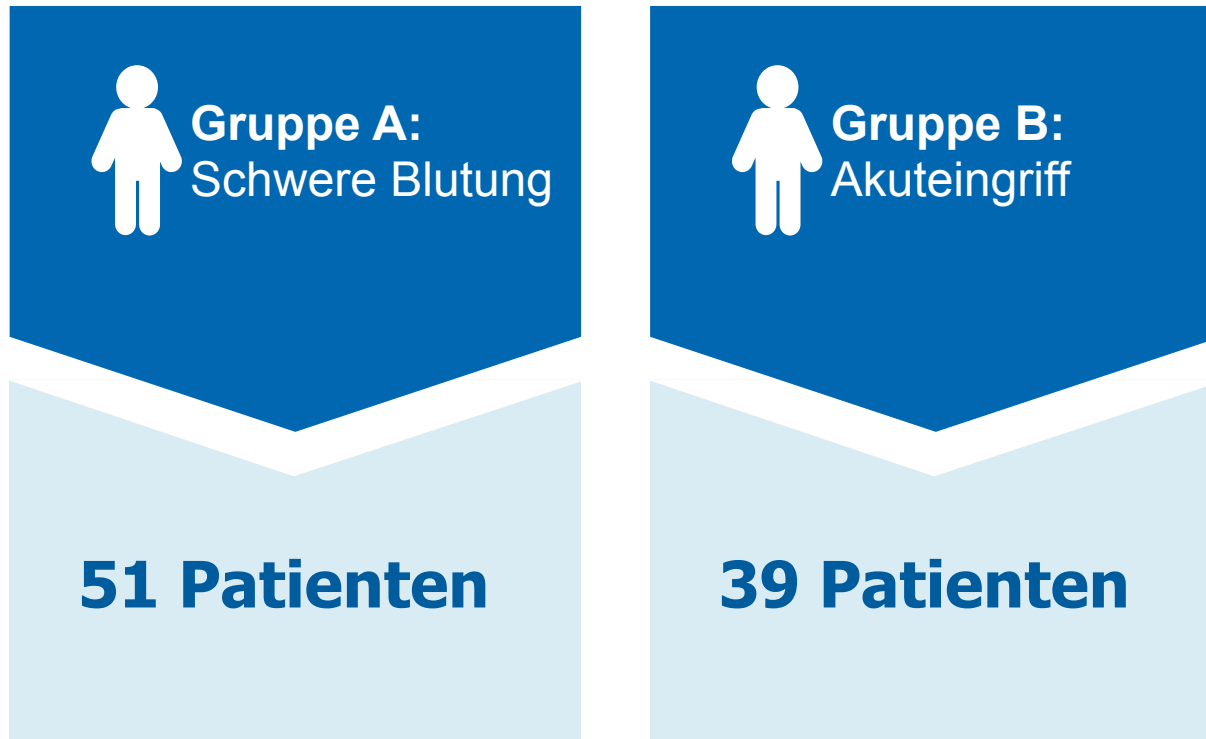
	Group A (n=51)
<b>Type of bleeding</b>	
Intracranial	18
Trauma	9
Gastrointestinal	20
Other*	11

	Group B (n=39)
<b>Reason for surgery†</b>	
Aortic dissection	1
Pericardial tamponade	1
Peritonitis	1
Acute mesenteric ischaemia with sepsis	2
Bone fractures	8
Acute cholecystitis	5
Acute renal insufficiency, catheter placement	4
Acute appendicitis	3
Joint/wound infection	3
Abscess (suprapubic, scrotal)	2

\*'Other' bleeding types: urogenital, epistaxis, liver, aortic aneurism and aortic dissection

† Other reasons for surgery (one patient each) were: acute deterioration of aortic valve; small bowel obstruction; pneumothorax; probable perforation of the viscera; incarcerated umbilical hernia; lumbar puncture; left leg gangrene; unstable angina, ureteral obstruction, and hydronephrosis

# RE-VERSE AD™: Interimsresultate der ersten 90 Patienten wurden am ISTH präsentiert und im NEJM publiziert





# Die Anwendung von Praxbind® (Idarucizumab)

## Intravenöse Kurzinfusion oder Bolus

### Zusammensetzung

- Eine Ampulle (50 ml) enthält 2,5 g Idarucizumab\*
- Ampullen enthalten fertige Infusionslösung; → einfache und schnelle Anwendung

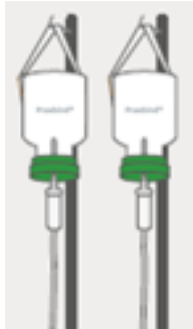


### Empfohlene Dosierung ist 5 g (i.V.)

- Zwei Ampullen (je 50 ml; 2×2,5 g) entsprechen einer kompletten Dosis



### Empfohlene Anwendung von Praxbind®

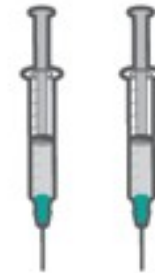


#### Kurzinfusion (i.V.)

Die komplette Dosis (5g) sollte in zwei aufeinander folgenden Infusionen über je 5–10 Min. verabreicht werden

#### i.V. Bolus

Verabreichung der Komplett-Dosis (5 g) in 2 separaten i.V. Bolus-Injektionen



# Central Lab data (retrospective patient data)

Time after idarucizumab injection	dTT (s)	ECT (s)	TT (s)	aPTT (s)
Prior to injection	47.8	76.0	72.5	51.7
20 min	29.4	35.1	10.8	31.7
4 hours	29.4	35.5	11.7	33.5
12 hours	29.2	35.8	11.5	33.1
24 hours	29.8	35.1	11.0	34.3
<b>Upper limit of normal</b>	<b>35.5</b>	<b>41.3</b>	<b>14.2</b>	<b>39.8</b>

aPTT, activated partial thromboplastin time; dTT, diluted thrombin time; ECT, ecarin clotting time; TT, thrombin time

# Central Lab data (retrospective patient data)

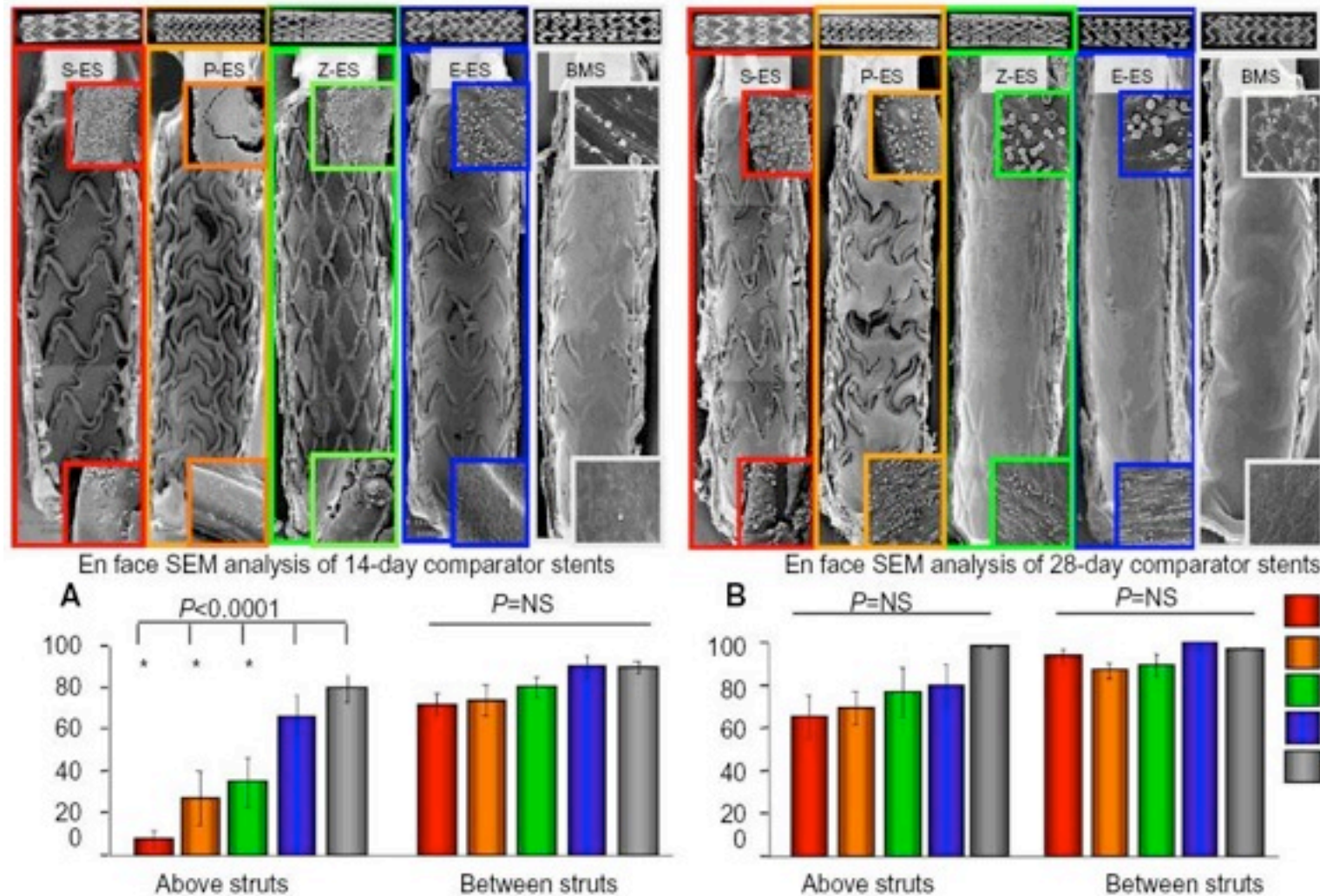
Time after idarucizumab injection	dTT (s)	ECT (s)	T
Prior to injection	47.8	76.0	
20 min	29.4	35.1	
4 hours	29.4	35.5	
12 hours	29.2	35.8	
24 hours	29.8	35.1	
<b>Upper limit of normal</b>	<b>35.5</b>	<b>41.3</b>	

## Additional information Unbound dabigatran levels (ng/mL):

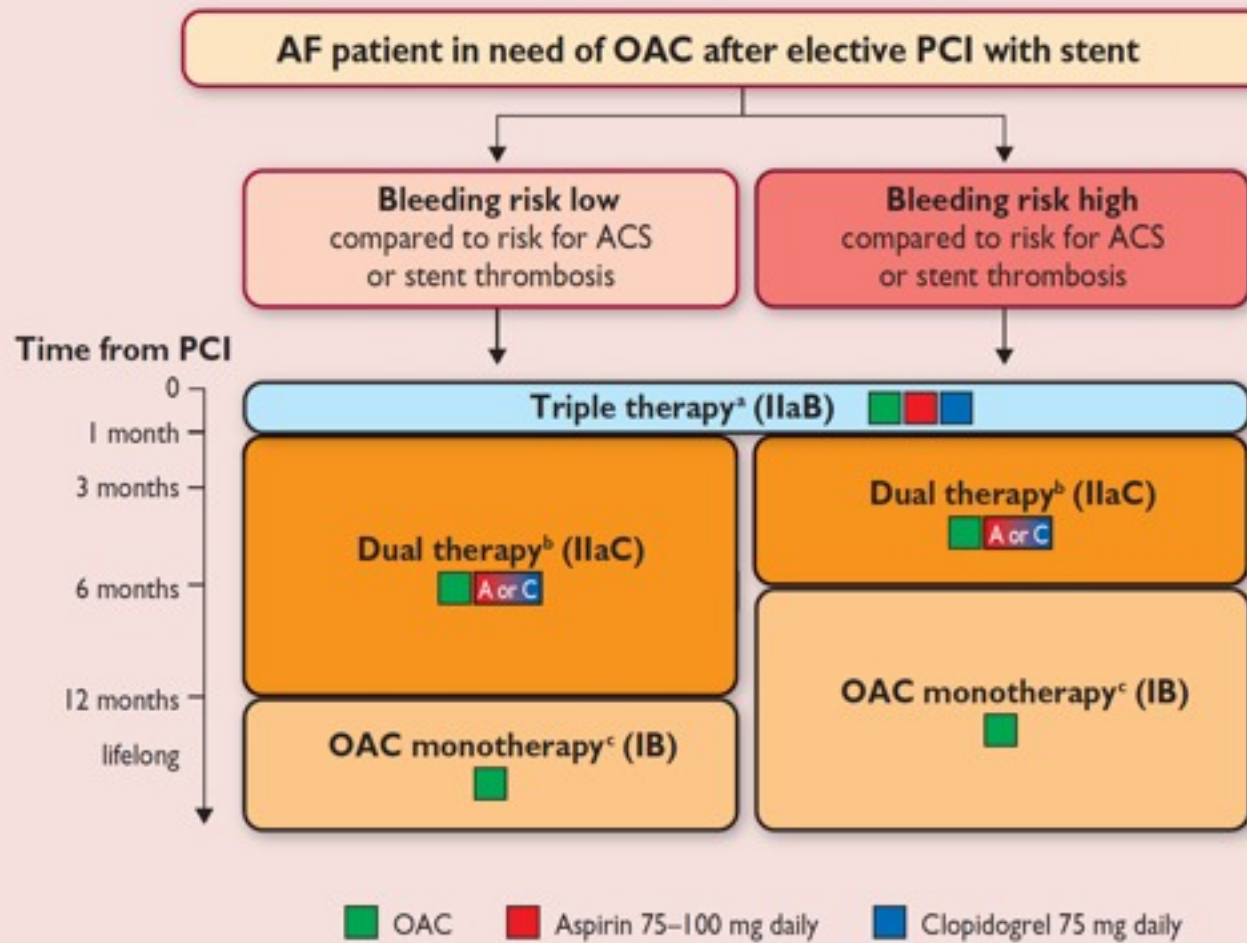
Prior to injection 97  
 20 min 1  
 4 hours 1  
 12 hours 1  
 24 hours 1

aPTT, activated partial thromboplastin time; dTT, diluted thrombin time; ECT, ecarin clotting time; T

# DES on Endothelialisation - “stent-coverage”



*“At pathology, CoCr-EES revealed less inflammation and greater strut coverage when compared to 1st Gen DES, while maintaining similar efficacy in reducing neointimal growth. Specifically, in small vessel disease, CoCr-EES have been shown to be less thrombogenic compared to 1st Gen DES.”*



ACS = acute coronary syndrome; AF = atrial fibrillation; OAC = oral anticoagulation (using vitamin K antagonists or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants); PCI = percutaneous coronary intervention.

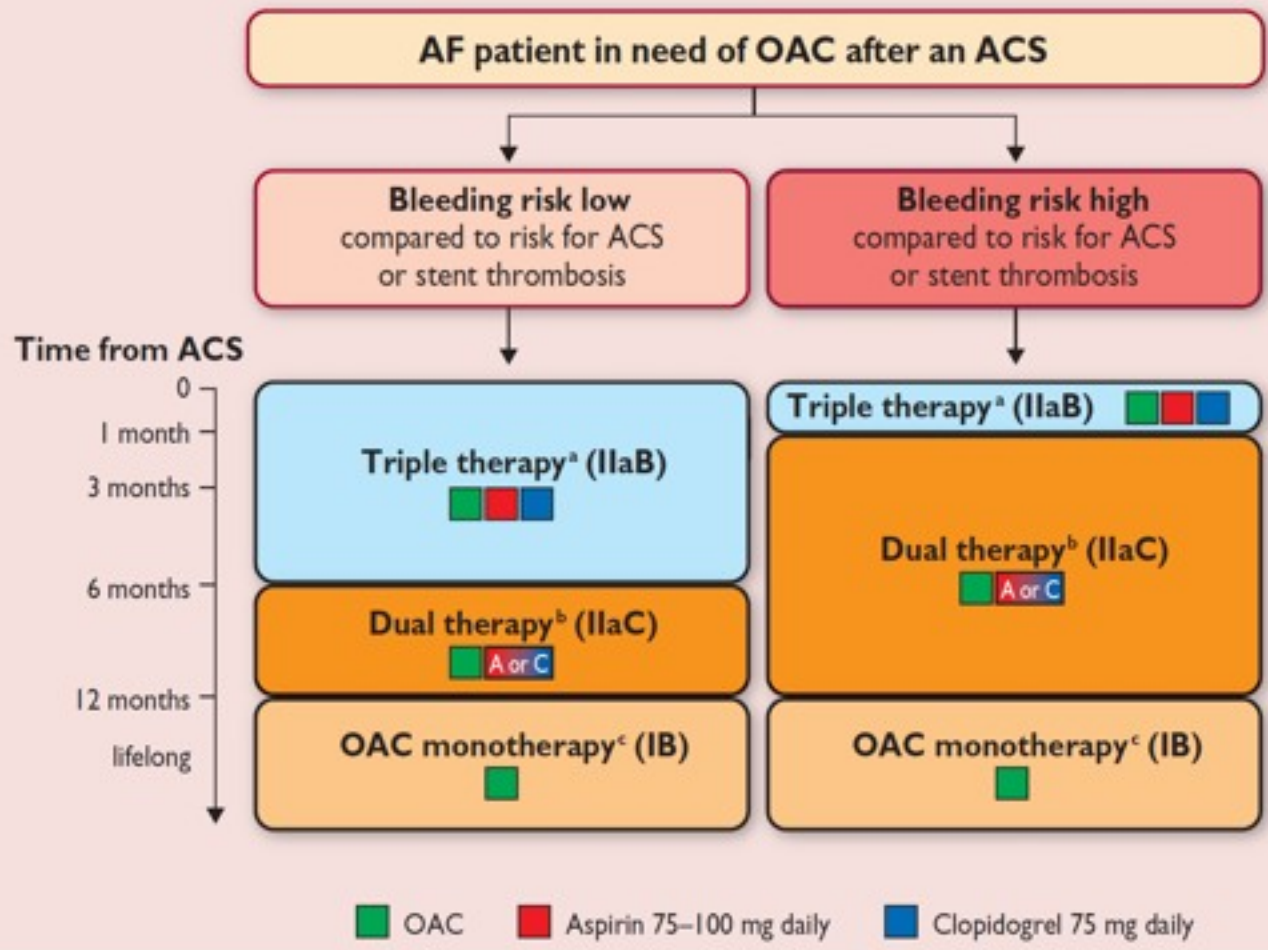
<sup>a</sup>Dual therapy with OAC and aspirin or clopidogrel may be considered in selected patients.

<sup>b</sup>OAC plus single antiplatelet.

<sup>c</sup>Dual therapy with OAC and an antiplatelet agent (aspirin or clopidogrel) may be considered in patients at high risk of coronary events.

**Figure 13** Antithrombotic therapy after elective percutaneous intervention in atrial fibrillation patients requiring anticoagulation.





ACS = acute coronary syndrome; AF = atrial fibrillation; OAC = oral anticoagulation (using vitamin K antagonists or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants); PCI = percutaneous coronary intervention.

<sup>a</sup>Dual therapy with OAC and aspirin or clopidogrel may be considered in selected patients, especially those not receiving a stent or patients at a longer time from the index event.

<sup>b</sup>OAC plus single antiplatelet.

<sup>c</sup>Dual therapy with OAC and an antiplatelet agent (aspirin or clopidogrel) may be considered in patients at high risk of coronary events.

**Figure 12** Antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome in atrial fibrillation patients requiring anticoagulation.

# Zusammenfassung

- Im Vergleich mit VKA sind die DOAK´s mind. gleich gut für die Schlaganfallprävention, halbieren die ICH, haben eine 10%ige niedrigere Mortalität und sind einfacher in der Anwendung
- Für eine sichere Anwendung müssen beachtet werden
  - Dosisanpassung bei renaler Dysfunktion
  - Wissen wie ihre Wirkung gemessen werden kann
  - Wissen über perioperatives Management
  - Wissen über Blutungsmanagement
  - Vermeiden von Aspirin bei unklarer IND



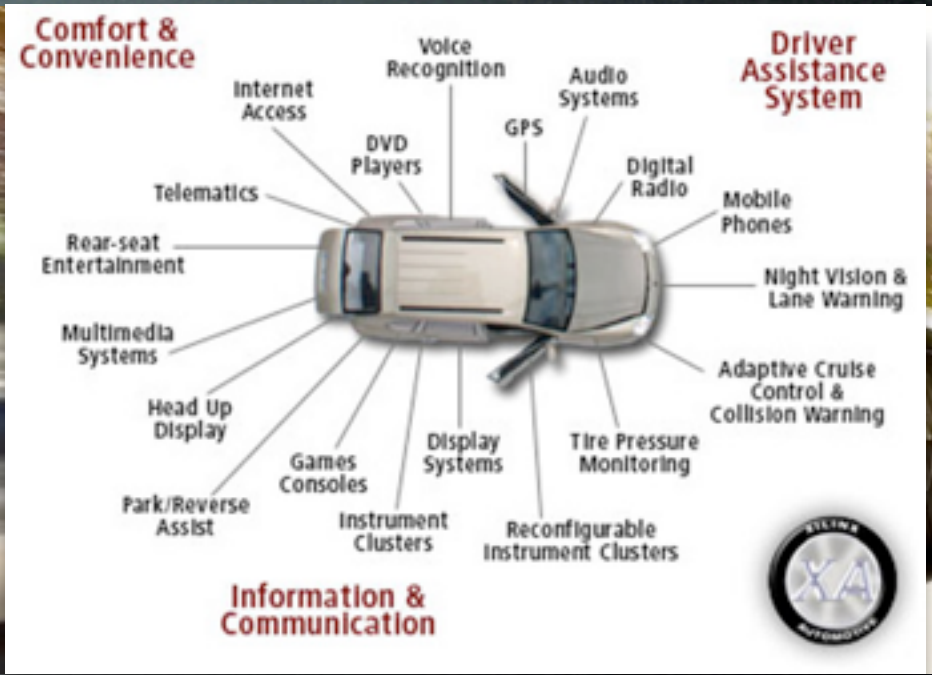




Donnerstag, 10. November 2016







**Vielen Dank für  
Aufmerksamkeit und Geduld!**