



Fortbildungsveranstaltung der AKdÄ
im Rahmen des
123. Kongress der
Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
e. V.

Mannheim, 1. Mai 2017

Halten Blockbuster, was sie versprechen?

Direkte orale Antikoagulanzen

Hans Wille

Institut für Klinische Pharmakologie
Klinikum Bremen-Mitte gGmbH, Bremen
www.pharmakologie-bremen.de

potentielle Interessenskonflikte

- **Kooperationsverträge mit KV-Bremen (institutionell)**
- **Kooperationsverträge mit gesetzlichen Krankenkassen in Bremen (institutionell)**
- **externer Sachverständiger und Reviewer beim IQWiG für verschiedene Arzneimittel-Bewertungen (institutionell)**

- **Mitglied DGIM, DEGAM, EbM-Netz, DGKliPha**
- **persönliche Honorare für Vorträge bei Ärztekammern, Ärztevereinen, FA-Verbänden, Fortbildungsakademien**
- **Redaktionsmitglied beim „arznei-telegramm“**
- **ordentliches Mitglied der AKdÄ**

aktualisierter Leitfaden der AKdÄ

Orale Antikoagulation
bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

Empfehlungen zum Einsatz der direkten
oralen Antikoagulanzen

Dabigatran (Pradaxa[®]), Apixaban (Eliquis[®]),
Edoxaban (Lixiana[®]) und Rivaroxaban (Xarelto[®])



2., überarbeitete Auflage

September 2016

NOAK können eine Option sein ...

- spezifische Interaktionen mit VKA durch AM, Nahrungsmittel
- stark schwankende INR-Werte unter VKA trotz Compliance
- hohes Risiko für intrazerebrale Blutungen
- regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes schwierig
- frisch diagnostiziertes VHF, das akut einer Rhythmisierung oder Ablation zugeführt werden soll

NOAK nur nach eingehender Prüfung

- mäßige Nierenfunktionseinschränkung (CrCl 30–50 ml/min)
- zusätzliche Indikation für eine einfache und vor allem für eine duale Thrombozytenaggregationshemmung
- Multimedikation (≥ 5 Arzneimittel)

NOAK sollten nicht eingesetzt werden ...

- mit VKA gut einstellbare bzw. bei bereits bestehender VKA-Therapie gut eingestellte Patienten (INR > 70 % der Zeit im therapeutischen Bereich)
- unsichere Adhärenz
- hohes Risiko für gastrointestinale Blutungen (z. B. Ulcera, Ösophagusvarizen, entzündliche Darmerkrankungen)
- schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl < 30 ml/min)
- bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, für die als Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-3A4 und P-Glykoprotein Wechselwirkungen beschrieben sind
- Herzklappenersatz und relevante Mitralstenose

pharmakologische Basisdaten der NOAK

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Wirkprinzip	FIIa-Hemmer	FXa-Hemmer	FXa-Hemmer	FXa-Hemmer
Tagesdosis (VHF)	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)*
Bioverfüg.	6%	70-100%	50%	62%
T_{max}, h	2	3	3	2
HWZ, h	12 – 17	5 – 9	9 – 14	10 – 14
EW-Bindung	34-35%	92-95%	87%	55%
Metabolis., Transporter	Glukuronidier., p-GP	CYP3A4/2J2, p-GP	CYP3A4/5, p-GP	CYP3A4, p-GP
ren. Elimin.	80%	33%	27%	50%
Antidot	ja	(noch) nein	(noch) nein	(noch) nein

AM-Interaktionspotenzial der NOAK

Table 2 Effect on NOAC plasma levels ('area under the curve, AUC') from drug-drug interactions and clinical factors, and recommendations towards NOAC dose adaptation

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs:					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60%	No PK data ^a	+40%	Minor effect ^c (use with caution if Cr-Cl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect	No data yet	No effect	No effect
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect	+40%	No data yet	Minor effect (use with caution if Cr-Cl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if Cr-Cl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53%	No data yet	+77% (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) (No dose reduction required by label)	Minor effect (use with caution if Cr-Cl 15-50 ml/min)
Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18%	No data yet	No effect	No effect
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	moderate P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	No data yet	+90% (reduce NOAC dose by 50%)	+30-54%
Rifampicin ^{***}	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	minus 66%	minus 54%	avoid if possible; minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites	Up to minus 50%
Antiviral drugs					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase	No data yet	Up to +153%

Continued

Table 2 Continued

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered)
Itraconazole; Ketoconazole; Posaconazole; Voriconazole;	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg if Cr-Cl 30-50 ml/min)	+100%	+87-95% (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160%
Immunosuppressive					
Cyclosporin; Tacrolimus	P-gp competition	Not recommended	No data yet	+73%	Extent of increase unknown
Antiphlogistics					
Naproxen	P-gp competition	No data yet	+55%	No effect (but pharmacodynamically increased bleeding time)	No data yet
Antacids					
H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12-30%	No effect	No effect	No effect
Others					
Carbamazepine ^b ; Phenobarbital ^b ; Phenytoin ^b ; St John's wort ^b	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	minus 66%	minus 54%	minus 35%	Up to minus 50%
Other factors:					
Age ≥ 80 years	Increased plasma level		b	d	
Age ≥ 75 years	Increased plasma level			d	
Weight ≤ 60 kg	Increased plasma level		b		
Renal function	Increased plasma level	See specific dose instructions according to renal function			
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history of GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥ 3			

Red: contra-indicated/not recommended. **Orange:** reduce dose (from 150 mg BID to 110 mg BID for dabigatran; from 20 to 15 mg OD for rivaroxaban; from 5 mg BID to 2.5 mg BID for apixaban). **Yellow:** consider dose reduction if two or more 'yellow' factors are present.

Hatching: no clinical or PK data available.

BCRP, breast cancer resistance protein; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; H2B, H2-blockers; PPI, proton pump inhibitors; P-gp, P-glycoprotein; GI, gastro-intestinal. ^bBased on in vitro investigations, comparing the IC₅₀ for P-gp inhibition to maximal plasma levels at therapeutic dose, and/or on interaction analysis of efficacy and safety endpoints in the phase-3 clinical trials. No direct PK interaction data available.

^cSome interactions lead to reduced NOAC plasma levels in contrast to most interactions that lead to increased NOAC plasma levels. This may also constitute a contraindication for simultaneous use, and such cases are colored **brown**. The label for edoxaban mentions that co-administration is possible in these cases, despite a decreased plasma level, which are deemed not clinically relevant (**blue**). Since not tested prospectively, however, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible.

^dThe SmPC specifies dose reduction from 5 mg BID to 2.5 mg BID if two of three criteria are fulfilled: age ≥ 80 years, weight ≤ 60 kg, and serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL.

^eAge had no significant effect after adjusting for weight and renal function.

AM-Interaktionspotenzial der NOAK

Table 2 Effect on NOAC plasma levels ('area under the curve, AUC') from drug–drug interactions and clinical factors, and recommendations towards NOAC dose adaptation

Table 2 Continued

problematisch vor allem:

Spiegel

Azol-Antimykotika

↑↑

HIV-Protease-Hemmer

↑↑

Makrolid-Antibiotika

↑

Antiarrhythmika

↑

Rifampicin

↓

Antikonvulsiva (klassische)

↓

im „Routinelabor“ nicht erfassbar ... !

^aAge had no significant effect after adjusting for weight and renal function.

Zulassungsstudien im Überblick

	RE-LY (Dabigatran)	ROCKET-AF (Rivaroxaban)
Patienten	18.113	14.264
Alter / Risiken	72a / ≥ 1 RF	73a / CHADS₂ ≥ 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	Insult o. Embolie	Insult o. Embolie
Testung	Nichtunterlegenheit ⇒ Überlegenheit	Nichtunterlegenheit ⇒ Überlegenheit
Verblindung	offen vs. Warfarin	doppelblind
CHADS₂-Score	2,1 (in 32% 0-1)	3,5 (in 87% >2)
mediane TTR* (mittlere)	66% (64%)	58% (55%)

Zulassungsstudien im Überblick

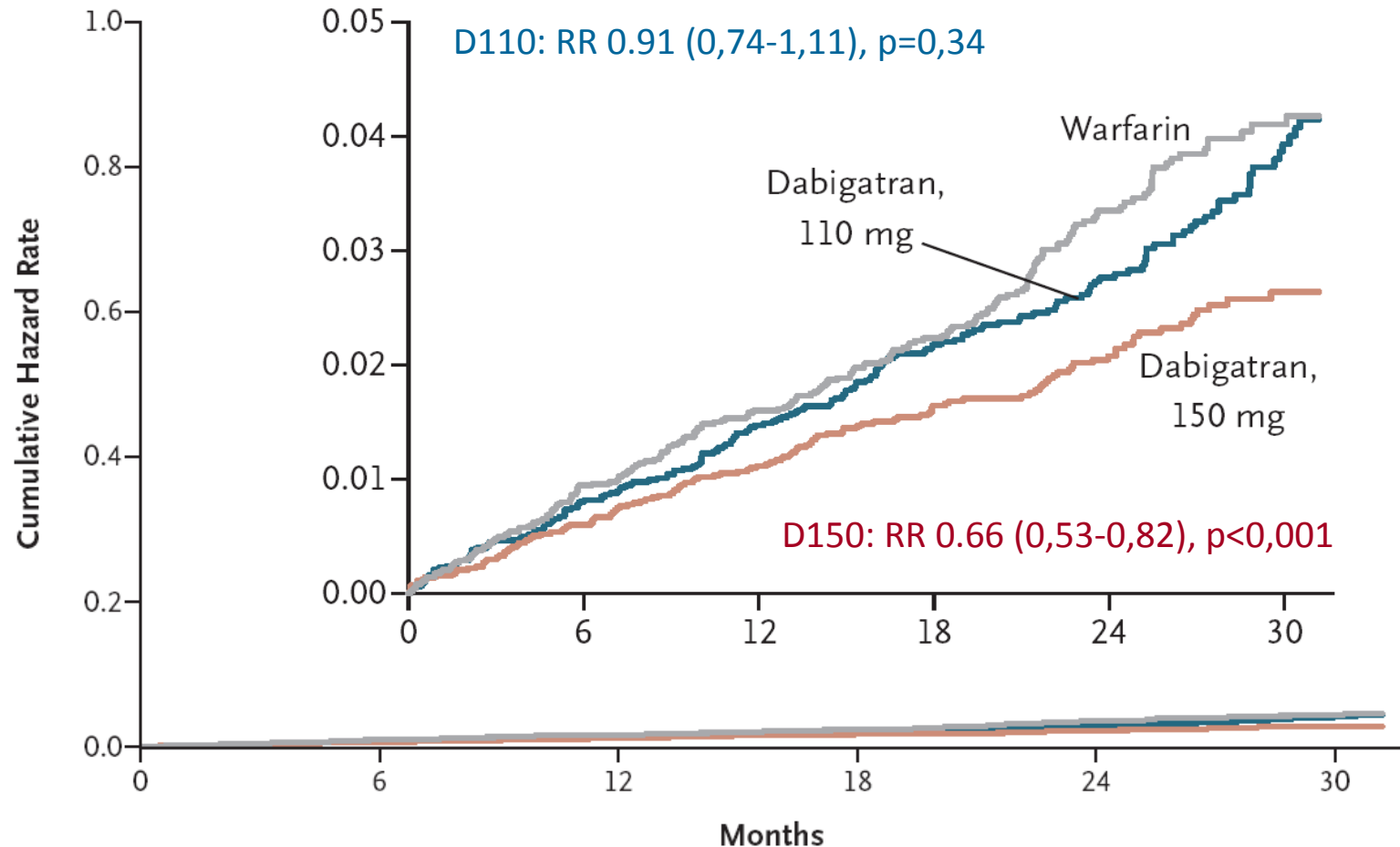
	ARISTOTLE (Apixaban)	ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban)
Patienten	18.201	21.105
Alter / Risiken	70a / ≥ 1 RF	72a / CHADS₂ ≥ 2
Dosis /d vs. Warfarin INR 2-3	2 x 5mg (2 x 2,5mg)	1 x 30(15)mg 1 x 60(30)mg
mediane Laufzeit	1,8 Jahre	2,8 Jahre
prim. Endpunkt	Insult o. Embolie	Insult o. Embolie
Testung	Nichtunterlegenheit ⇒ Überlegenheit	Nichtunterlegenheit ⇒ Überlegenheit
Verblindung	doppelblind	doppelblind
CHADS₂-Score	2,1 (in 34% 0-1)	2,8 (in 77% 2-3)
mediane TTR* (mittlere)	66% (62%)	68% (65%)

„Signifikanzen“ für NOAK vs. Warfarin

WICHTIG – global für die Gesamtstudie!

vs. Warfarin	Insult + SEE	ischäm. Insult	schwere Blutung	GI-Blutung	Hirnblutung
Dabigatran 2 x 110mg	↔	↔	↓	↔	↓
Dabigatran 2 x 150mg	↓	↓	↔	↑	↓
Rivaroxaban 1 x 20mg	↔	↔	↔	↑	↓
Apixaban 2 x 5mg	↓	↔	↓	↔	↓
Edoxaban 1 x 30mg	↔	↑	↓	↓	↓
Edoxaban 1 x 60mg	↔	↔	↓	↑	↓

Schlaganfälle und Embolien – RE-LY (Dabigatran)



No. at Risk

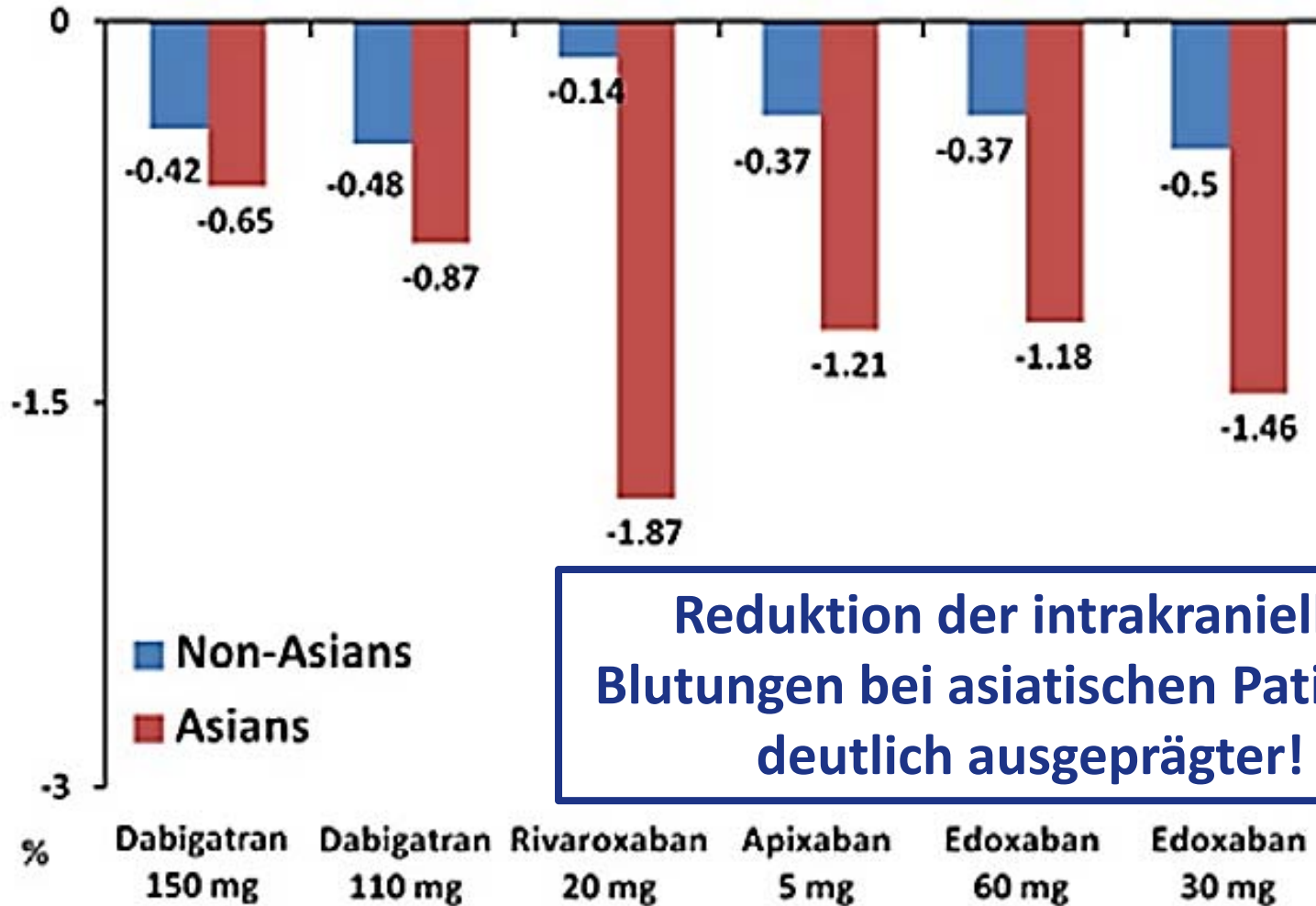
Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429



NNT_{B/H} = Behandlungsjahre für **Benefit** (1 Ereignis weniger) & **Harm** (1 Ereignis mehr)

vs. Warfarin	Insult + SEE*	ischäm. Insult	schwere Blutung	GI-Blutung	Hirnblutung
Dabigatran 2 x 110mg	Nicht unterlegen	n. s.	143	n. s.	187
Dabigatran 2 x 150mg	166	357	n. s.	204	227
Rivaroxaban 1 x 20mg	Nicht unterlegen	n. s.	n. s.	200	500
Apixaban 2 x 5mg	303	n. s.	104	n. s.	213
Edoxaban 1 x 30mg	Nicht unterlegen	192	55	244	169
Edoxaban 1 x 60mg	Nicht unterlegen	n. s.	147	357	217

absolute Reduktion (%/Jahr) bei asiatischen vs. nicht-asiatischen Patienten



AMNOG-Verfahren: G-BA-Beschlüsse für Apixaban & Edoxaban bei VHF positiv

- **Apixaban**

- **Hinweis auf geringen Zusatznutzen vs. VKA**

- wie auch die AKdÄ in ihrer Stellungnahme

- >> Preisreduktion um 17% nach Preisverhandlungen

- **Edoxaban**

- **Hinweis auf geringen Zusatznutzen vs. VKA**

- ähnlich wie die AKdÄ (Anhalt für ...) in ihrer Stellungnahme

- >> Preisreduktion um 13% nach Preisverhandlungen

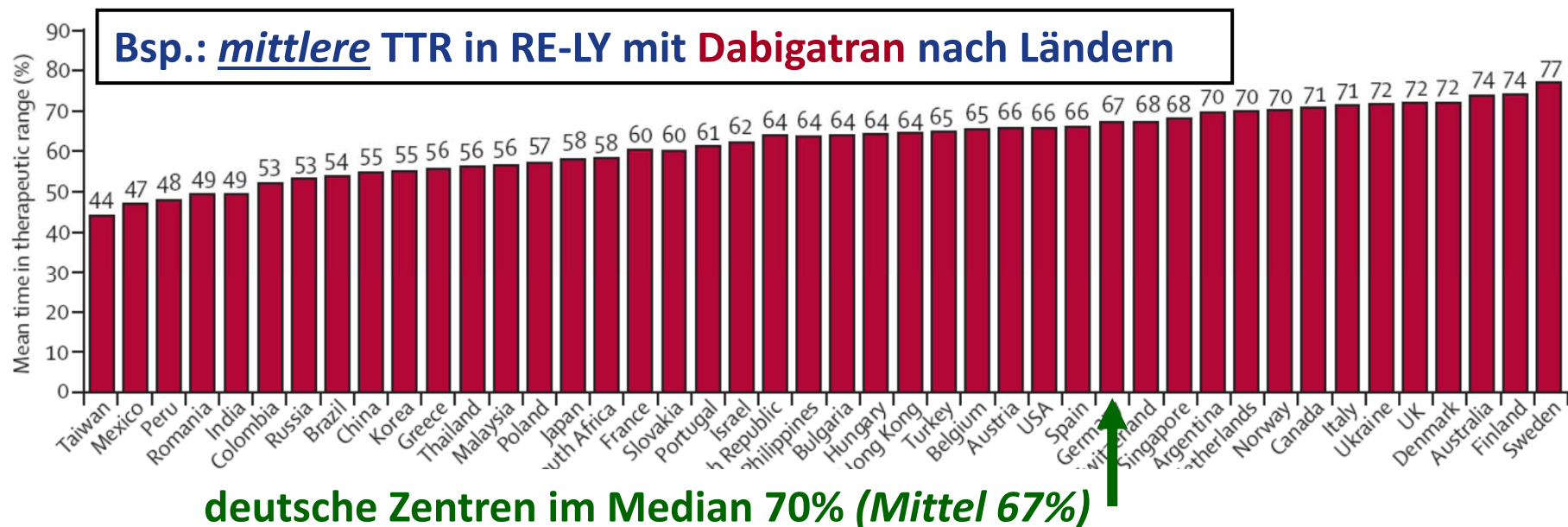
- **ABER:**

- **Bei beiden Bewertungen hat der G-BA den Einfluss der TTR-Güte auf die Ergebnisse nicht berücksichtigt!**

INR-Einstellung (TTR) unter Warfarin – in NOAK-Studien schlecht bis mäßig

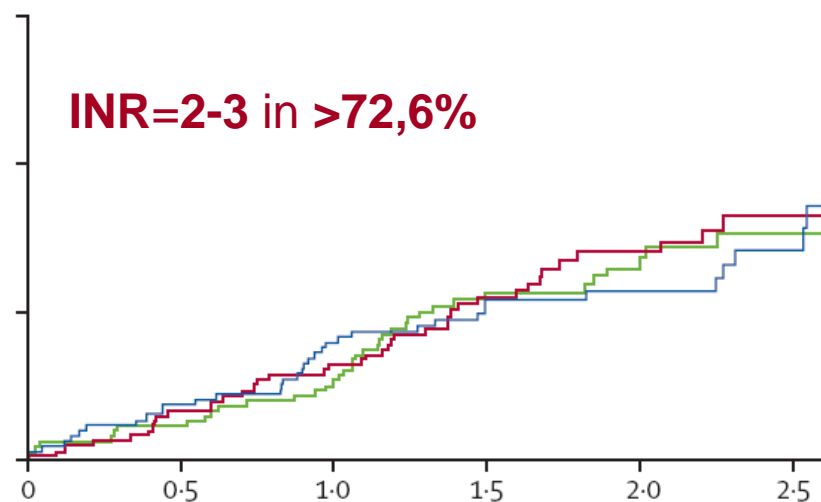
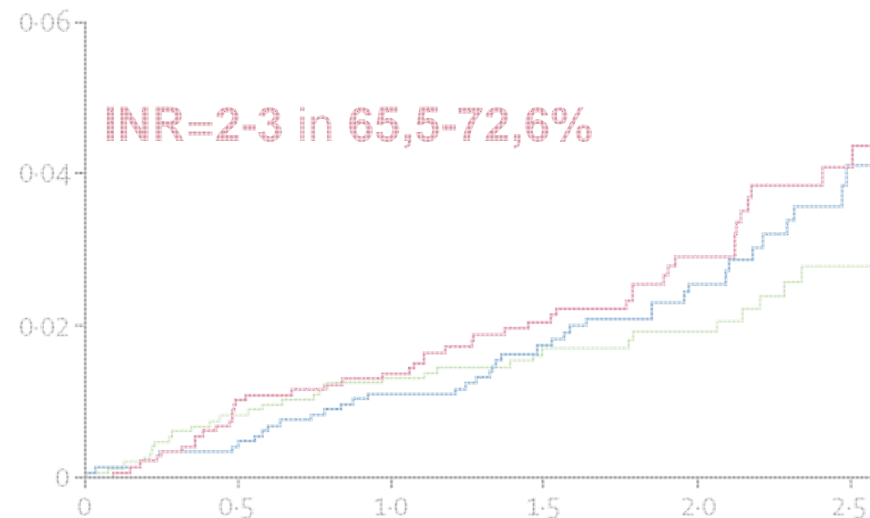
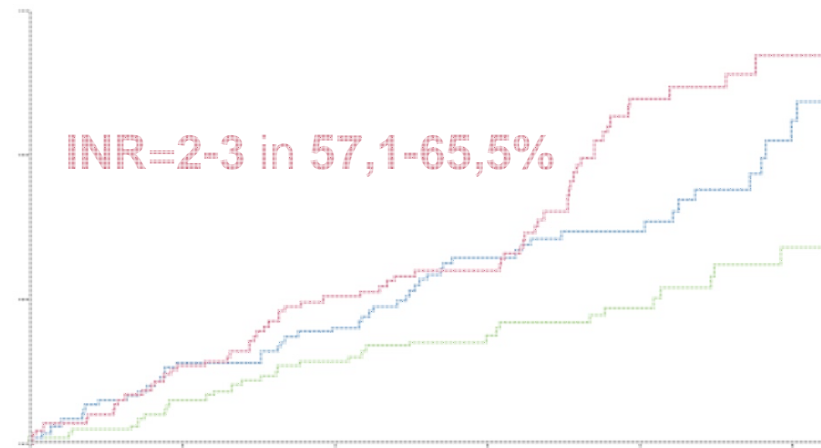
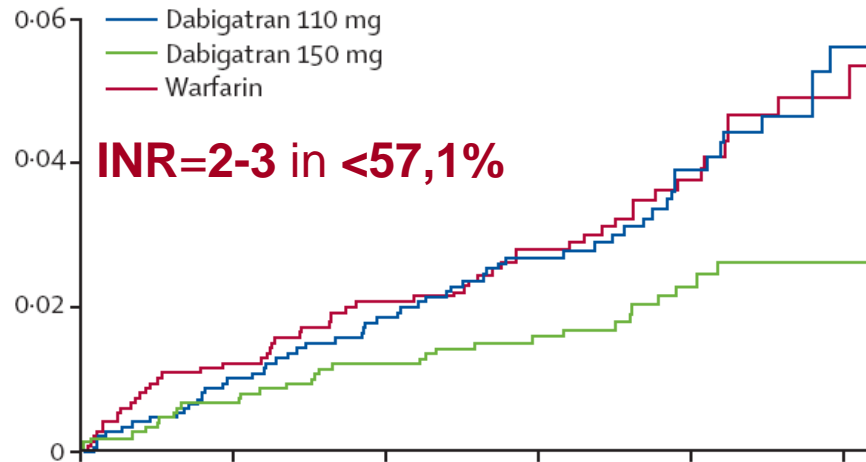
TTR-Werte (Ziel lt. Leitlinien >70%)

	median	(mittel)	in D, median
Dabigatran-Studie	66%	<u>(64%)</u>	70%
Rivaroxaban-Studie	58%	<u>(55%)</u>	
Apixaban-Studie	66%	<u>(62%)</u>	>71%
Edoxaban-Studie	68%	<u>(65%)</u>	



Beispiel Dabigatran vs. Warfarin (RE-LY)

Insulte + Embolien in nach TTR unter Warfarin

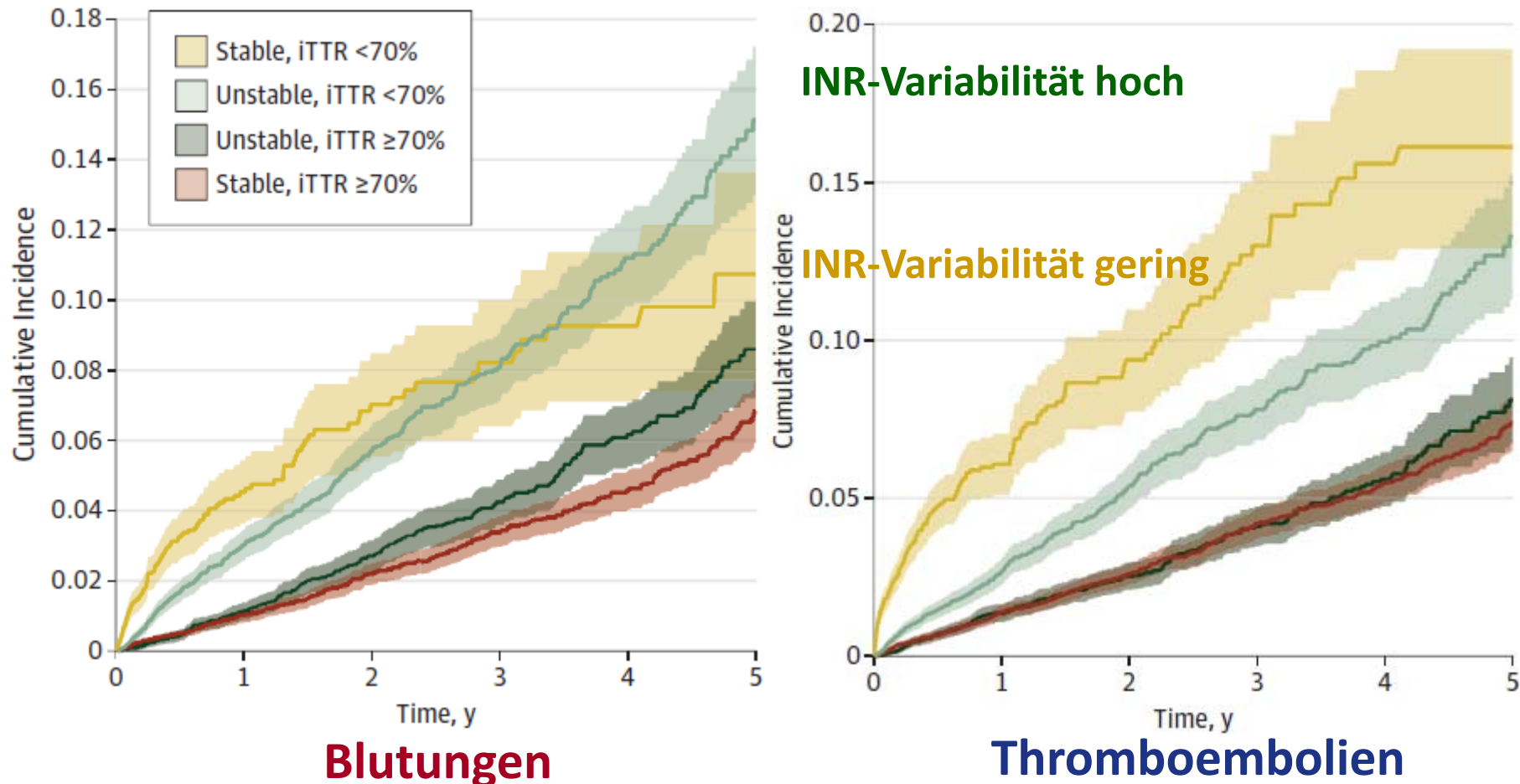


Beispiel Rivaroxaban vs. Warfarin (ROCKET-AF) schwere Blutungen nach TTR unter Warfarin

Center TTR	Rivaroxaban vs Warfarin	
	HR (95% CI)	Interaction <i>P</i> Value*
0.00% to 50.71%	0.80 (0.66, 0.98)	0.001*
50.89% to 58.44%	0.96 (0.81, 1.14)	
58.46% to 65.66%	1.03 (0.87, 1.22)	
65.71% to 100.0%	1.25 (1.10, 1.41)	

1. hochsignifikante Korrelation/Abhängigkeit von TTR
2. Blutungen unter Rivaroxaban häufiger, falls TTR > 66%

Schweden: Blutungen & Thromboembolien bei VHF nach iTTR und INR-Variabilität*



bei einer iTTR <70% sind Mortalität, Thromboembolien und Blutungen incl. ICH 2-3fach höher als bei einer iTTR >70%!

AURICULA-Register (S) vs. NOAK-Studien: Insult- und Blutungsraten

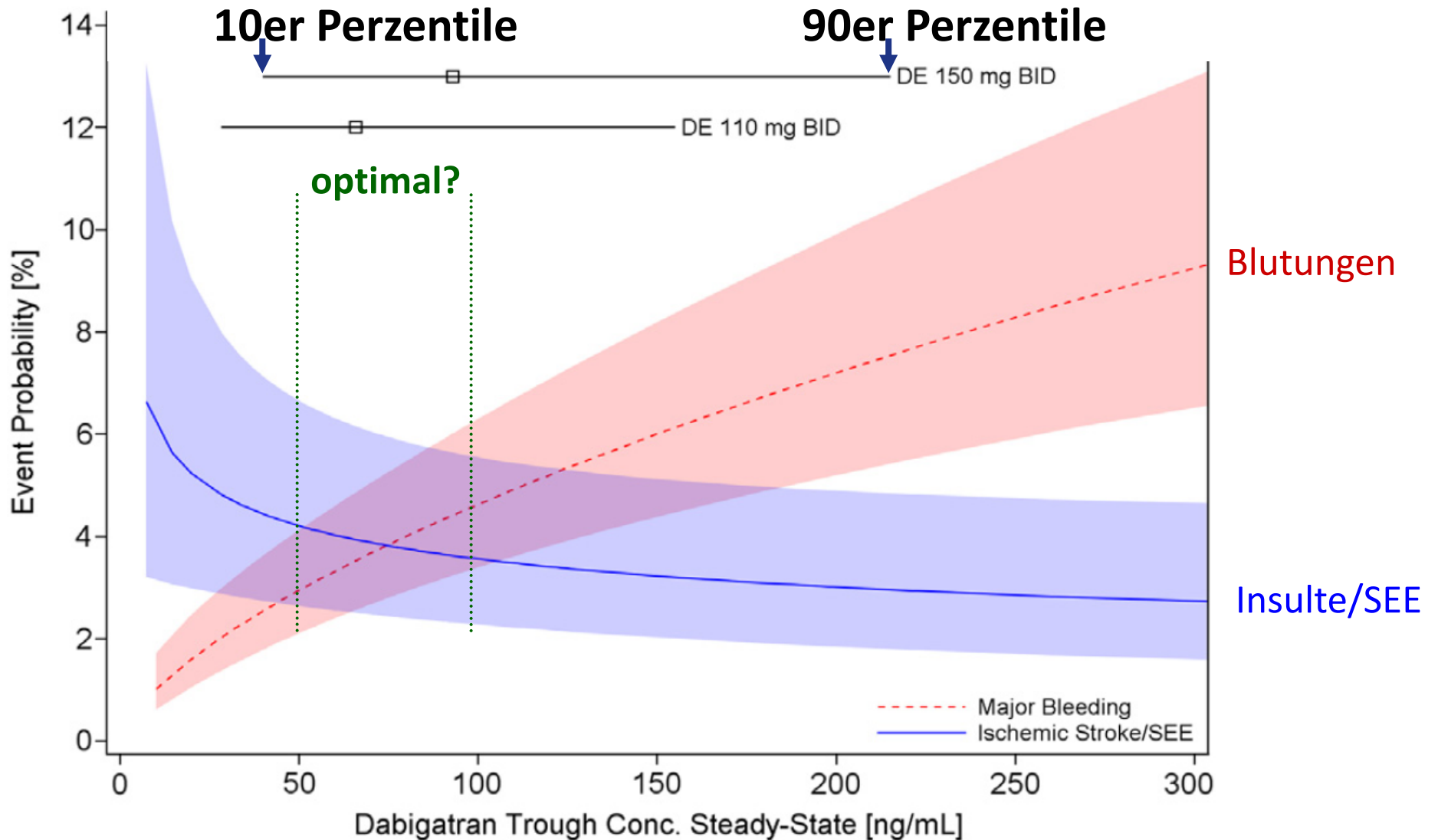
- ❖ 51.299 Patienten unter üblicher Versorgung in Schweden
- ❖ bei VHF mittlere TTR unter Warfarin 77,9%

	Insult & SEE %/a	Blutung %/a	Hirnblutung %/a
Warfarin in AURICULA	1,54	2,18	0,38%
Dabigatran 150mg	1,11	3,11	0,30%
Dabigatran 110mg	1,53	2,71	0,23%
Rivaroxaban	2,10	3,6	0,5%
Apixaban	1,27	2,13	0,33%
Edoxaban 60mg	1,57	2,75	0,39
Warfarin-Arme in NOAK-Studien	1,6-2,4%	3,1-3,4%	0,7-0,8%

Einfluss der NOAK auf **geläufige** – **und spezifische Gerinnungstests**

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban Edoxaban
aPTT	↑↑	↑ (↑)	(↑)
Prothrombinzeit (PTZ)	↑	↑ bis ↑↑	↑
Quick	↓	↓ bis ↓↓	↓
INR	(↑)	↑ bis ↑↑	↑
TT (Thrombinzeit)	↑↑↑↑	↔	(↑)
ECT (Ecarin clotting time)	↑↑↑↑	↔	↔
Anti-Xa-Aktivität	↔ bis ↑	↑↑↑	↑↑↑

Insultrate & Blutungsrate in Abhängigkeit von Dabigatran-Spiegeln



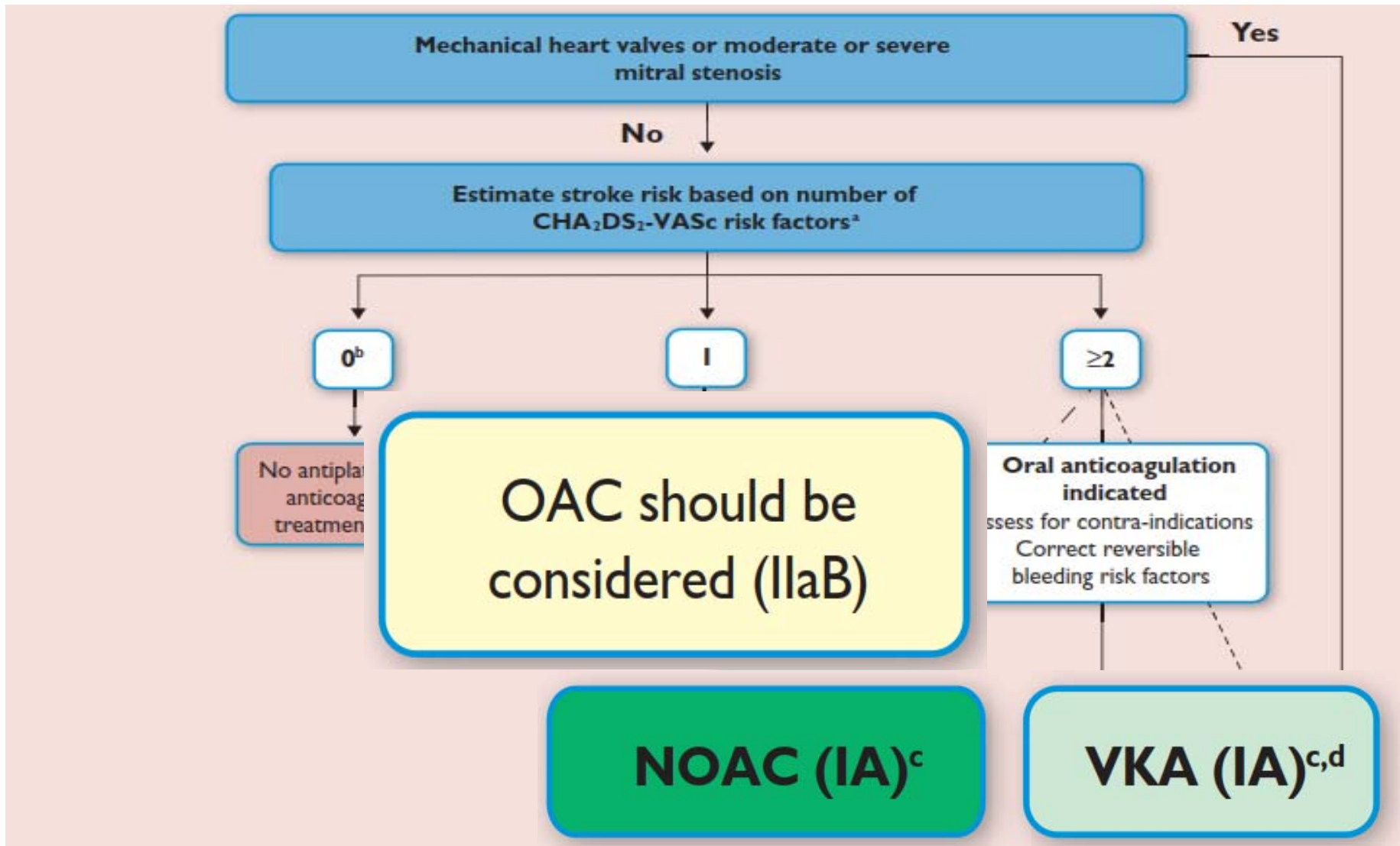
ein Monitoring würde **Therapiesicherheit verbessern** – Beispiel Dabigatran

- bei gut 9.000 Patienten der Zulassungsstudie RE-LY (2009) wurden Dabigatran-Spiegel bestimmt – 2014 (!) publiziert
- 1. **erhebliche Schwankungen der Dabigatran-Spiegel!!**
 - 90er Perzentile um Faktor 5 größer als 10er Perzentile
- 2. **Blutungs- & Insultrate vom Dabigatran-Spiegel abhängig**
 - Spiegel von 28ng/ml → 59ng/ml → Insultrate halbiert
 - Spiegel von 88ng/ml → 210ng/ml → Blutungen verdoppelt

Fazit der Autoren:

„Monitoring könnte Nutzen/Schaden-Relation verbessern“

Wann OAK? ESC-Leitlinie 2016 rudert zurück bei $CHA_2DS_2-VASc = 1$ nur IIaB pro oAK !



ESC-Leitlinie 2016 spricht sich deutlich(er) für **NAOK vs. VKA** aus: **IA-Empfehlung !!**

Recommendation	Class	Level
male AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc of ≥ 2	I	A
female AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc of ≥ 3	I	A
male AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc of ≥ 1	Ila	B
female AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc of ≥ 2	Ila	B
when anticoagulation is initiated and the patient is eligible for a NOAC, a NOAC in preference to VKA	I	A
patients on VKA may be considered for NOAC if TTR is not well controlled despite adherence	IIb	A
patients on VKA keep the TTR as high als possible	I	A

Aber: ESC-Leitlinie ist die, die von vielen anderen relevanten Leitlinien abweicht

- die meisten *internationalen Leitlinien* empfehlen eine Antikoagulation bei CHA_2DS_2 -VASc ≥ 2 oder $CHADS_2 \geq 1$
- viele empfehlen VKA als gleichwertige Alternative zu NOAK
 - AHA 2012; SIGN 2011; AUS 2011; NICE 2014; ACC 2011; ACCP 2012; CCS 2014; EHRA 2015
- die aktuelle *AHA-Leitlinie* von 2014* gibt den VKA eine Präferenz gegenüber NOAK
 - IA-Empfehlung für VKA – und IB-Empfehlung für NOAK
- auch *nationale Leitlinien* sehen VKA & NOAK „gleichwertig“ oder „weitgehend gleichwertig“
 - DEGAM 2012; AKdÄ 2016; DGN / DSG 2012 („... sollten zur Anwendung kommen ...“)

VKA gehören sicher weiter zum Standard beim VHF!

„Real-World“-Daten Halten NOAK, was sie versprechen?

**Test im
Praxisalltag bestanden**

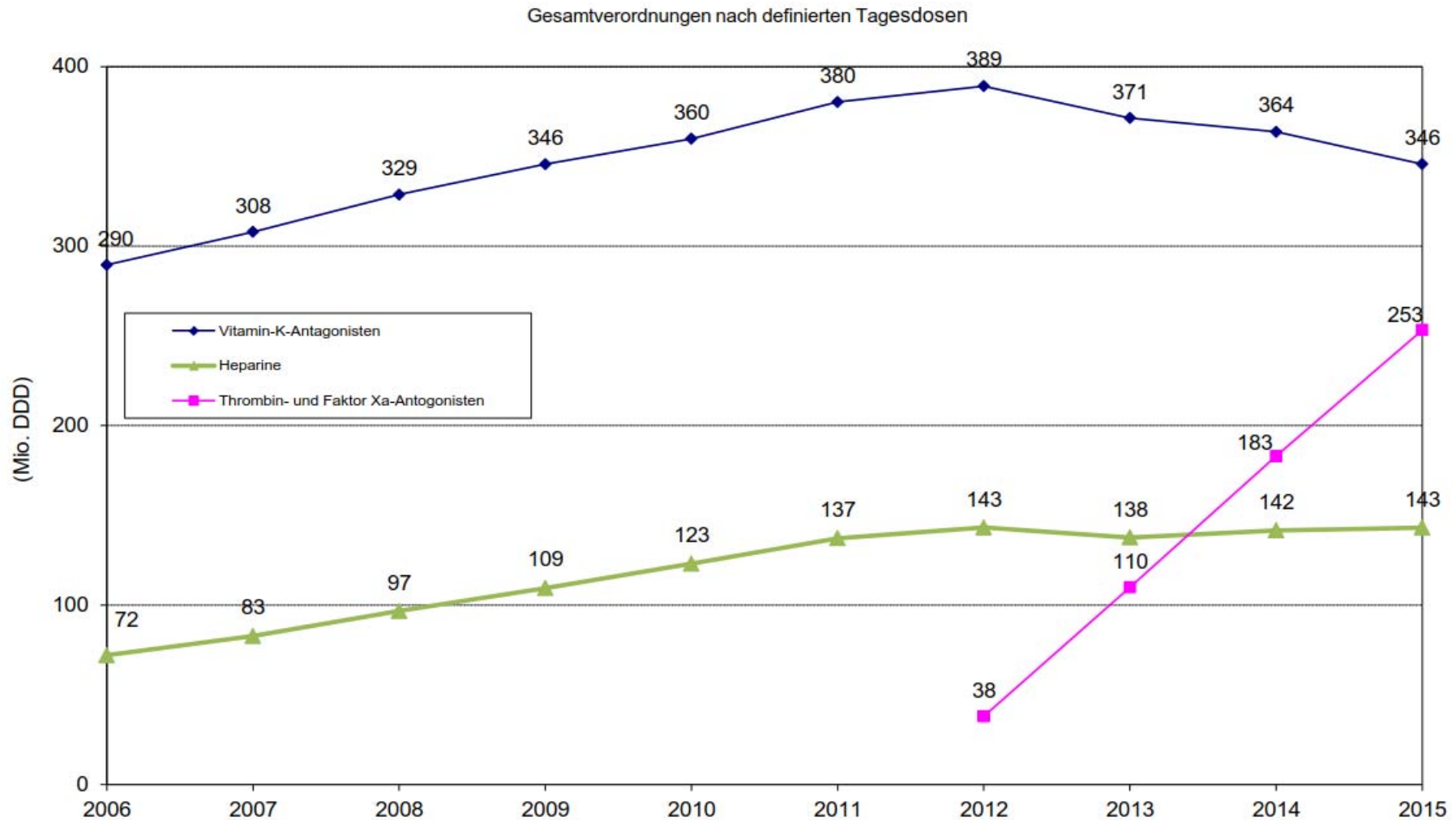
Umfangreiche Daten aus dem Praxisalltag¹, Millionen Patienten weltweit², die meisten Indikationen³:
Die Erfahrung, die Sie und Ihre Patienten brauchen.

 **Rivaroxaban**

1 Camm, A. J. et al., Eur Heart J. 2015, DOI:10.1093/eurheartj/ehw466
2 Patientenzahl basierend auf Schätzungen aufgrund interner Berechnungen von IMS Health MIDAS. Database Monthly Sales
3 unter den NOAK

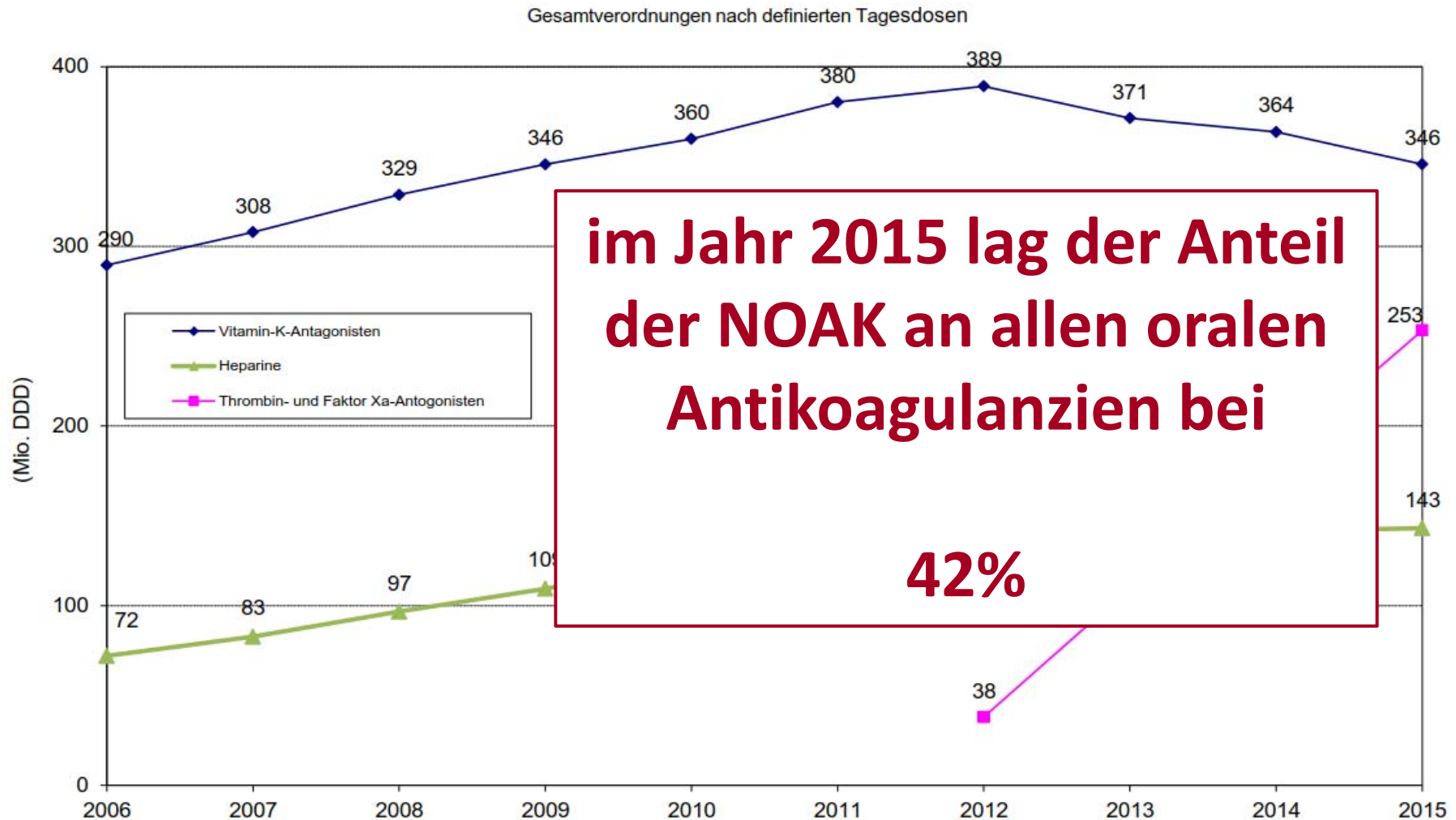
Verordnungen von Antikoagulantien 2006 bis 2015

Abbildung 18.1: Verordnungen von Antikoagulantien 2006 bis 2015



Verordnungen von Antikoagulantien 2006 bis 2015

Abbildung 18.1: Verordnungen von Antikoagulantien 2006 bis 2015



Verordnungen von Antikoagulanzen 2006 bis 2015

Abbildung 18.1: Verordnungen von Antikoagulantien 2006 bis 2015

jährliche GKV-Ausgaben für orale Antikoagulanzen

2012	199	Mio. €
2013	448	Mio. €
2014	703	Mio. €
2015	943	Mio. €
2016	1.201	Mio. €

von 2012 bis 2016

orale Antikoagulanzen gesamt: + 1 Milliarde €

Phenprocoumon: 65.000 → 50.000 €



„Real-World“-Studien zur „Effizienz“ der NOAK vs. VKA bei VHF

- **... können** die Ergebnisse aus **RCTs** zu Nutzen & Schaden der Wirkstoffe grundsätzlich **weder ersetzen noch relativieren** – geschweige denn „validieren“
- können helfen, andere Fragen als die zu Nutzen & Schaden der Wirkstoffe zu klären
 - Art und Weise der Umsetzung der RCT-Ergebnisse
 - Folgen der Umsetzung der RCT-Ergebnisse für die Versorgung
- „Spezial-“Register sind nur für „Spezial-“Fragen geeignet
- **für Versorgungsanalysen sind unselektierte Daten nötig**
 - **nationale Register** (Verordnungen, Erkrankungen, Verläufe ...)
 - **Komplettdaten** (repräsentativer) **Versicherungen**
 - ggfs. Daten von Organisationen, die Daten letzterer analysieren

Vorweg – ein Fazit zu den bisherigen „Real-World“-Studien

- **mittlerweile ist eine Vielzahl „Real-World“-Studien publiziert**
 - bei nur orientierender Suche etwa 40 Publikationen
 - **die Methodik der Untersuchungen variiert erheblich, die Ergebnisse bieten insgesamt kein ganz einheitliches Bild**
 - teils „Widersprüche“ der Ergebnisse untereinander
 - teils „Widersprüche“ zu den Ergebnissen der RCTs
 - in einzelnen wird unter NOAK höhere Mortalität beschrieben
 - **Aber: in der Gesamtschau ist nicht eindeutig erkennbar, dass in der „Real-World“ unter den NOAK weniger Insulte oder Blutungen auftreten als unter VKA**
 - **Aber: soweit mit untersucht werden auch in allen „Real-World“-Studien intrakranieller Blutungen unter NOAK seltener gefunden als unter VKA**
-

Beispiel: Real-World-Daten aus Deutschland

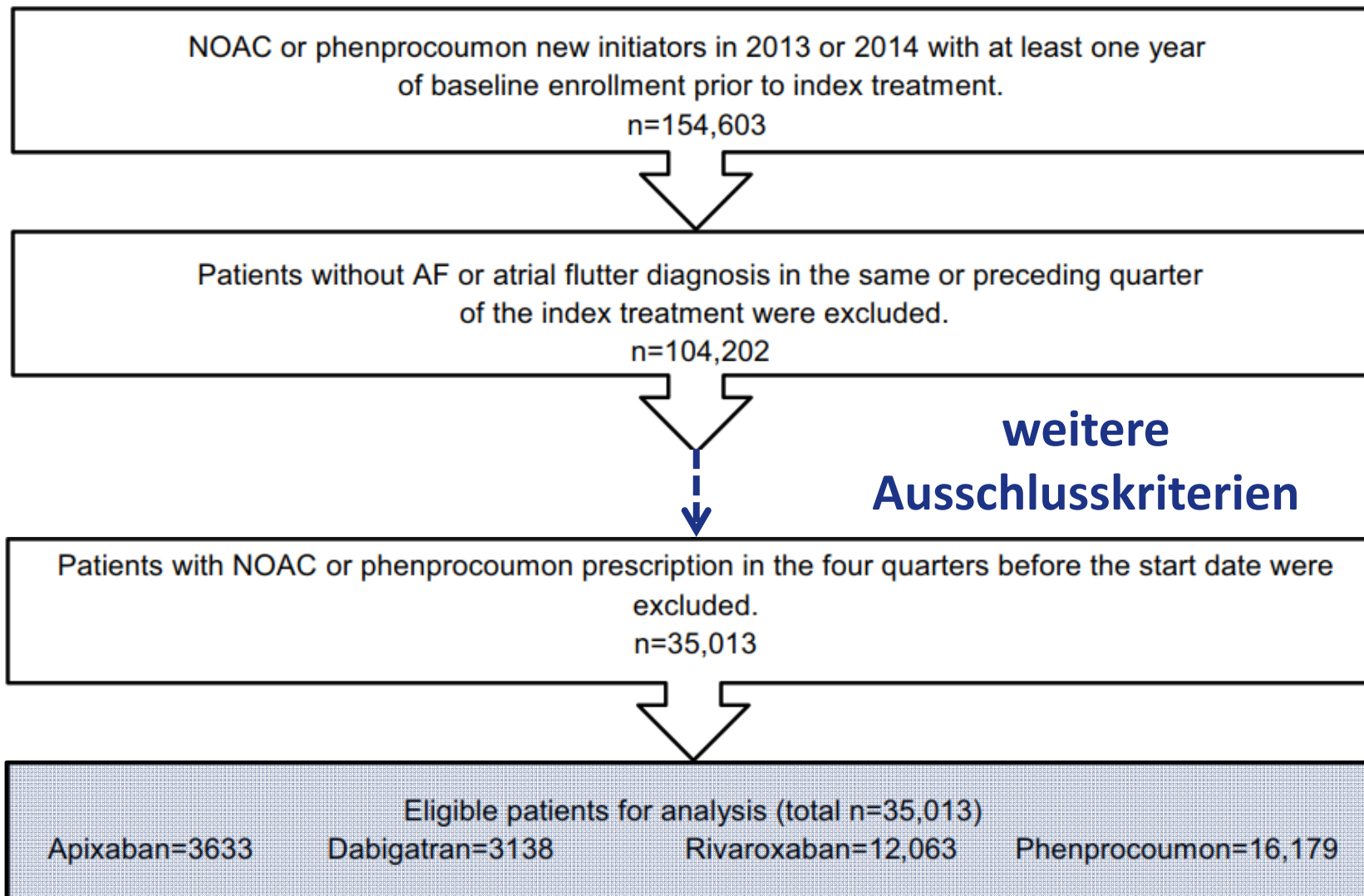
ORIGINAL PAPER

Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study **CARBOS-Studie**

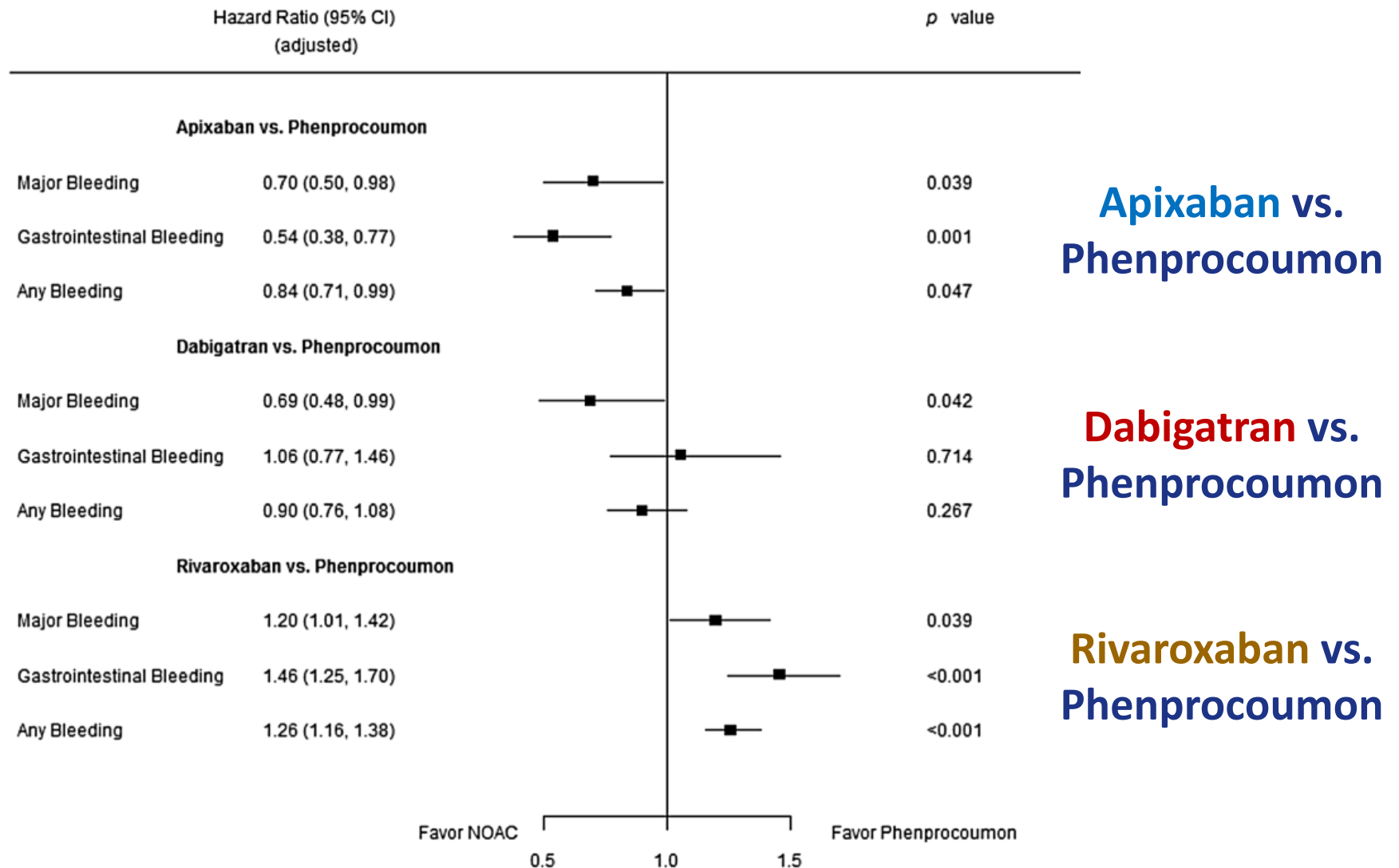
Stefan H. Hohnloser¹ · Edin Basic² · Michael Nabauer³

- retrospektive Analyse von Versicherungsdaten über das Health Risk Intitute (HRI)
 - eine **PASS-Studie im Auftrag BMS/Pfizer**
 - HRI-Datenbank umfasst 4 Mio. für D repräsentative Versicherte
 - welche Versicherungen ?? welche Selektion ?? validiert ??
 - „New User“, beide Dosierungen; Zeitraum 1/2013 bis 12/2014
 - Sensitivitätsanalysen: **Propensity-Score-Matching**; hohe Dosis

Selektion der Patienten aus HRI-Datenbank



Sensitivitätsanalyse: paarweises Matching nach Propensity-Score



Ergebnisse für „Net Clinical Outcome“ = ischämischer Insult / Embolie / Blutung

	Phenprocoumon	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban
Rate pro 100 Pat.-Jahre*	5,3	4,3	5,0	5,4
Hazard Ratio*	Ref.	0,83	0,89	1,07
95% KI	Ref.	0,67-1,01	0,71-1,11	0,94-1,20
p-Wert	Ref.	0,068	0,301	0,298

* Ereignisraten pro 100 Patientenjahre nicht adjustiert; HR adjustiert

>>> Keine signifikanten Unterschiede!

Beispiel 2: nationales dänisches Register – Datenbasis für 2 aktuelle Publikationen

Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study

Torben Bjerregaard Larsen,^{1,2} Flemming Skjøth,^{2,3} Peter Brønnum Nielsen,²
Jette Nordstrøm Kjældgaard,² Gregory Y H Lip^{2,4}

- **61.678 Patienten mit nv-VHF, „new user“, hohe Dosis NOAK**

12.701 Dabigatran, 7.192 Rivaroxaban, 6.349 Apixaban, 35.436 Phenprocoumon

Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study

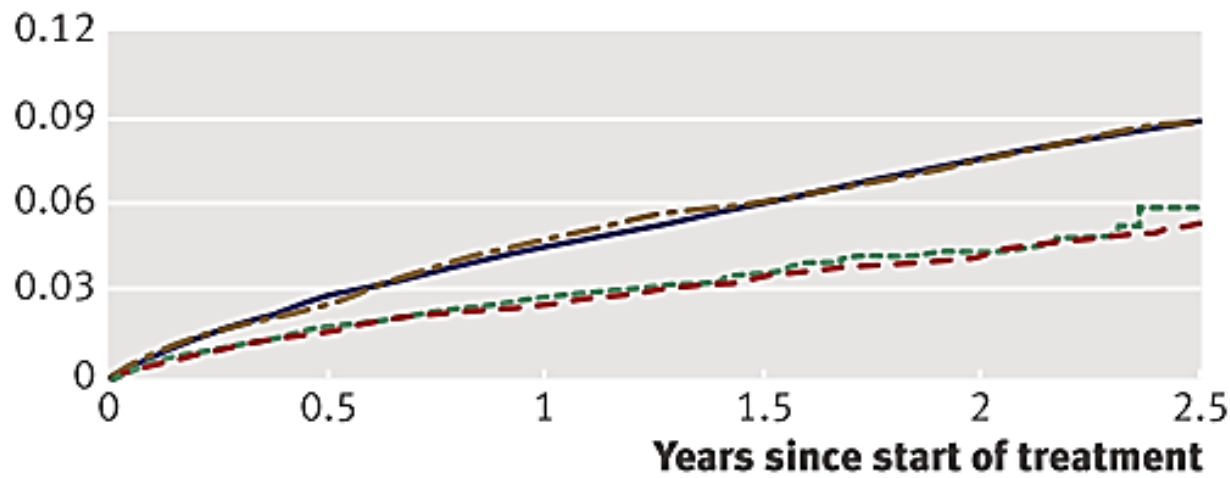
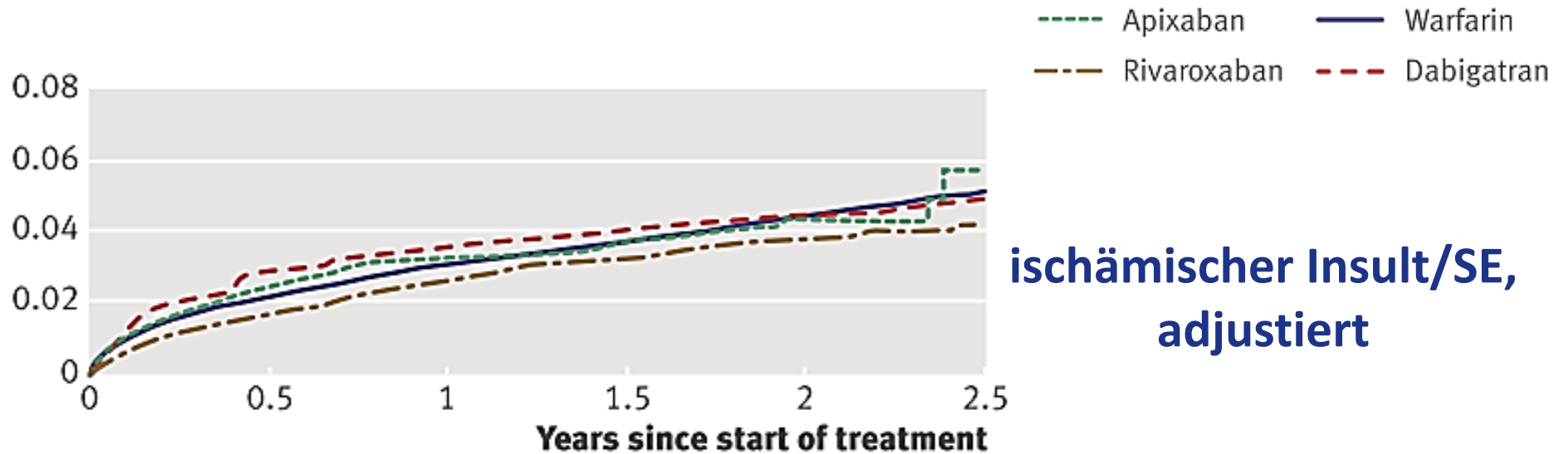
Peter Brønnum Nielsen,¹ Flemming Skjøth,^{1,2} Mette Søgaard,^{1,3} Jette Nordstrøm Kjældgaard,^{1,3}
Gregory Y H Lip,^{1,4} Torben Bjerregaard Larsen^{1,3}

- **55.644 Patienten mit nv-VHF, „new user“, reduzierte Dosis NOAK**

8.857 Dabigatran, 3.476 Rivaroxaban, 4.400 Apixaban, 38.893 Phenprocoumon

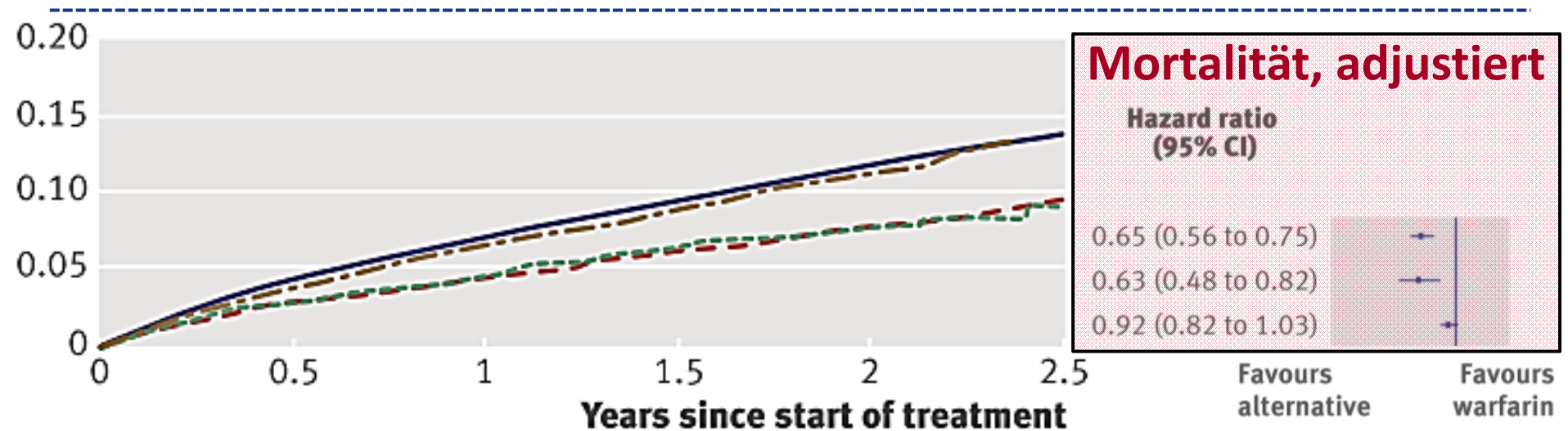
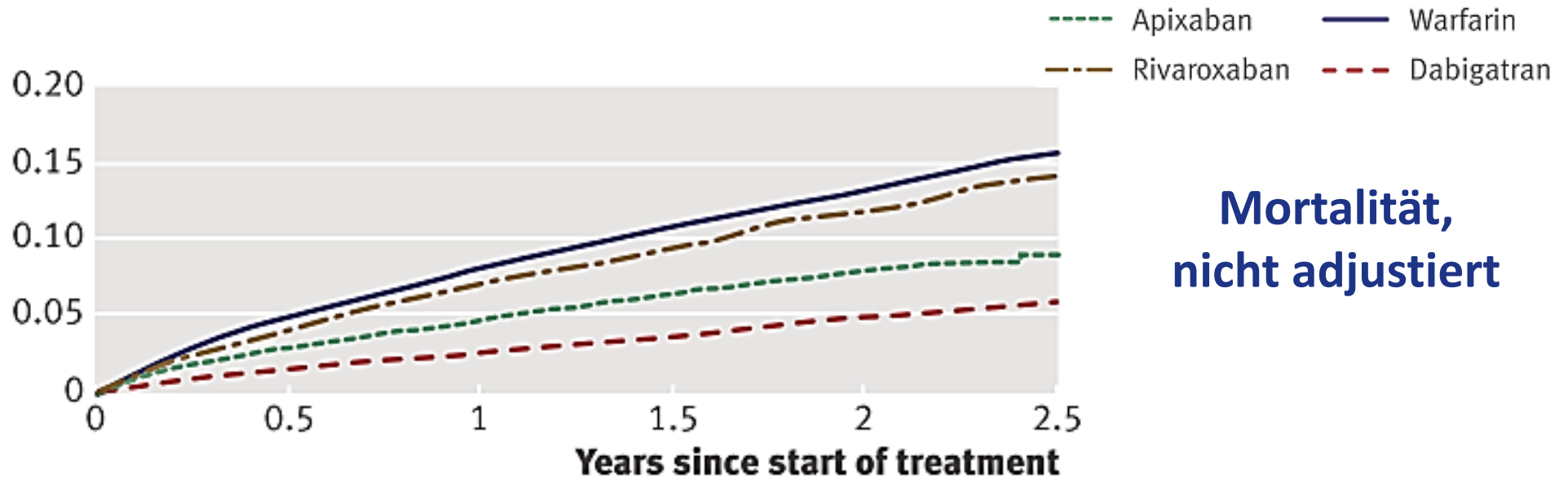
hohe Dosis NOAK vs. Warfarin

dänische nationale Kohorte

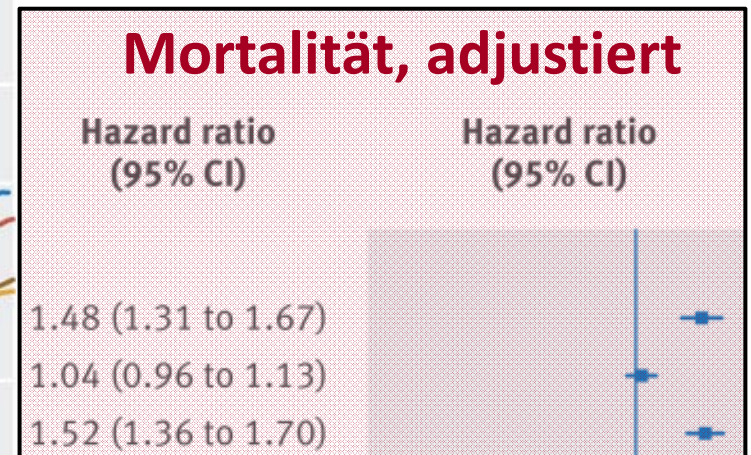
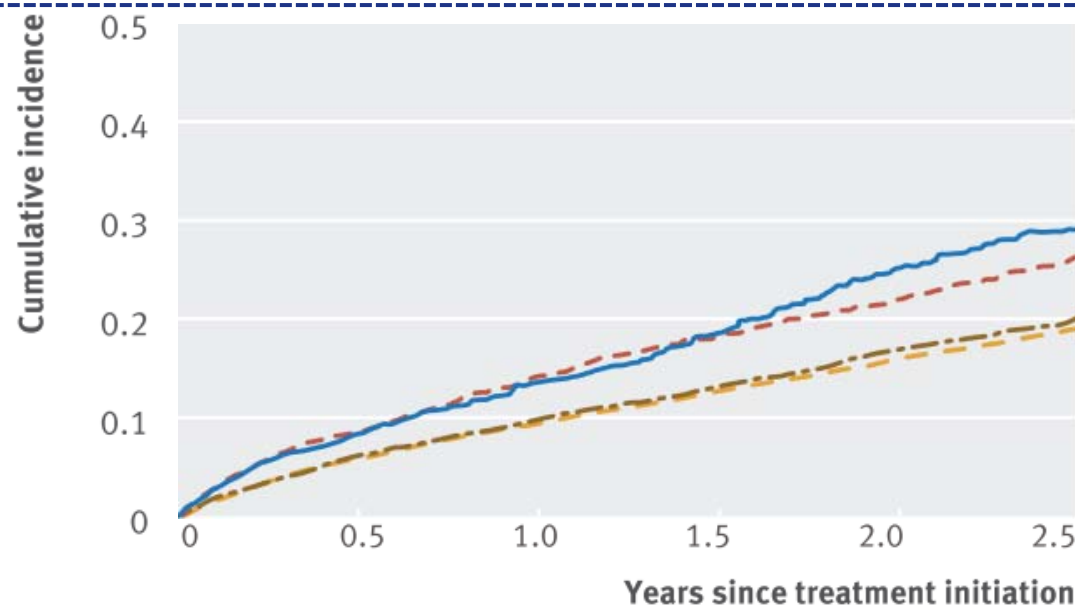
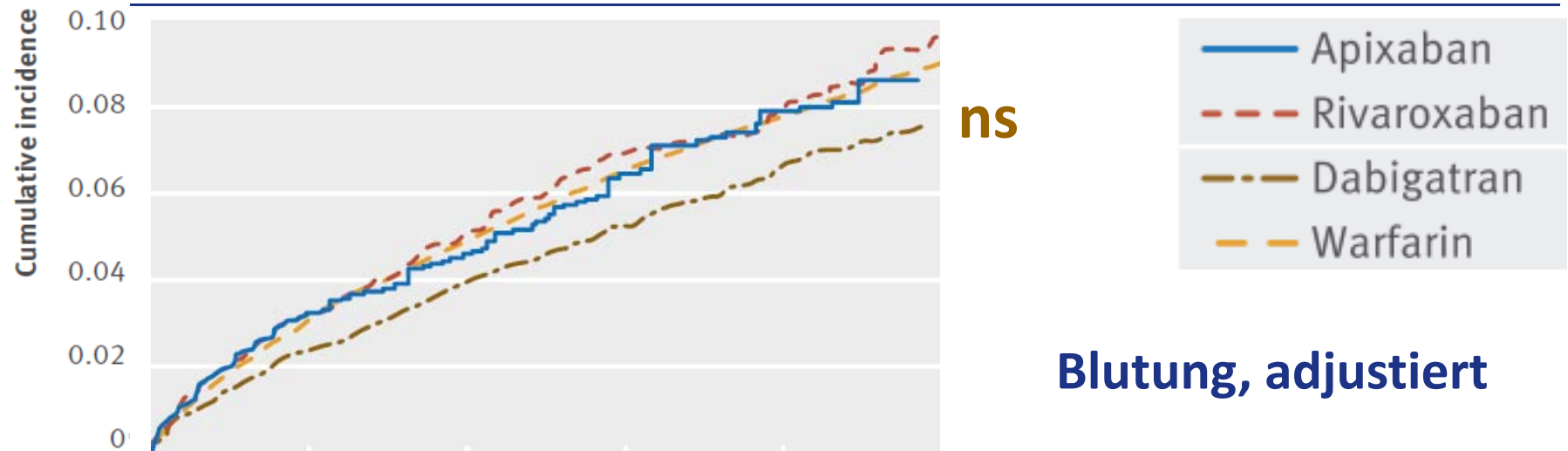


hohe Dosis NOAK vs. Warfarin

dänische nationale Kohorte



niedrige Dosis NOAK vs. Warfarin dänische nationale Kohorte



Favours alternative Favours warfarin

systematische Übersicht

Dabigatran vs. Warfarin in „Real-World“

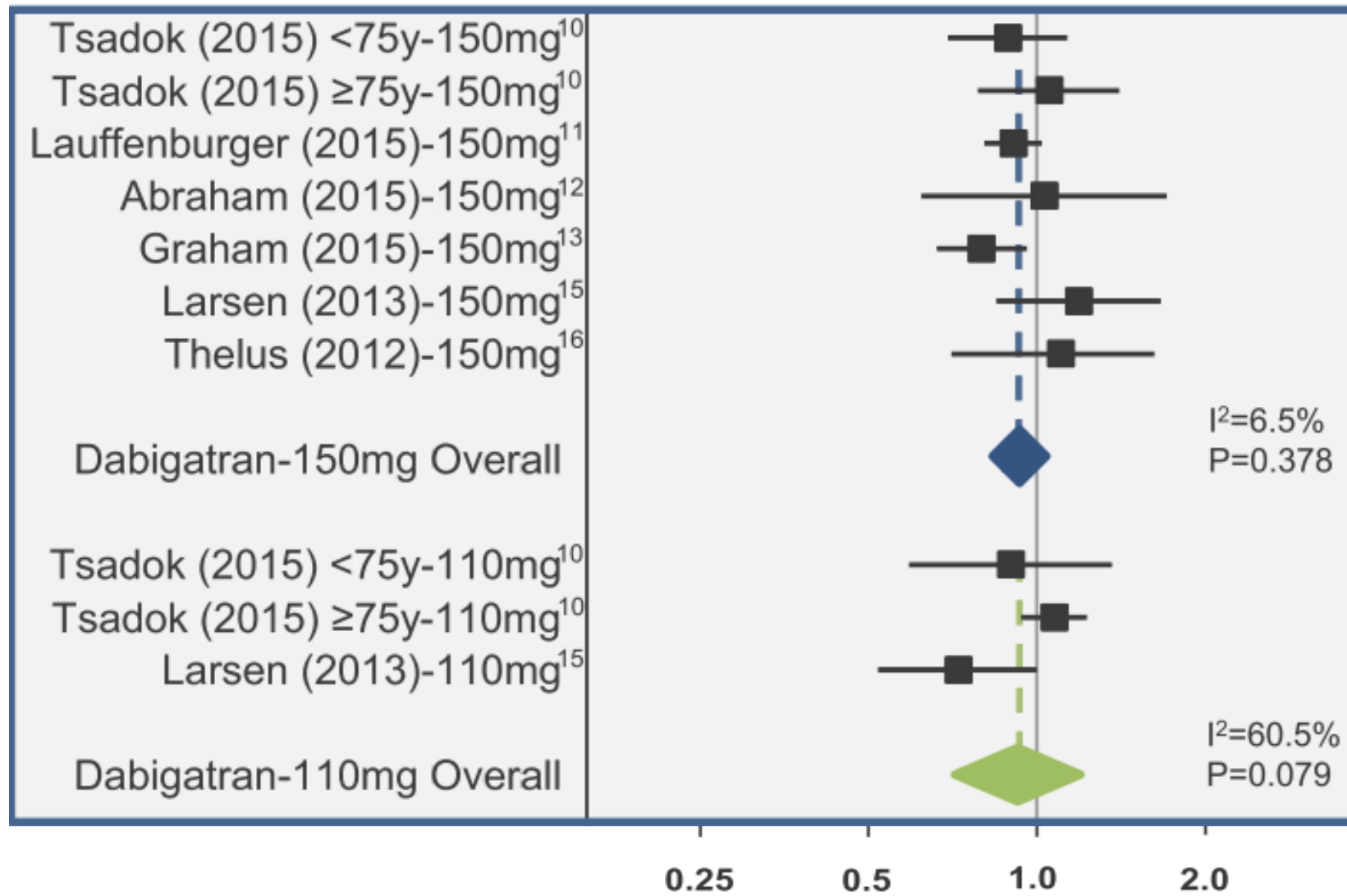
Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice A Systematic Review and Meta-Analysis

Robert J. Romanelli, PhD, MPH; Laura Nolting, BS; Marina Dolginsky, BS;
Eunice Kym, PharmD; Kathleen B. Orrico, PharmD

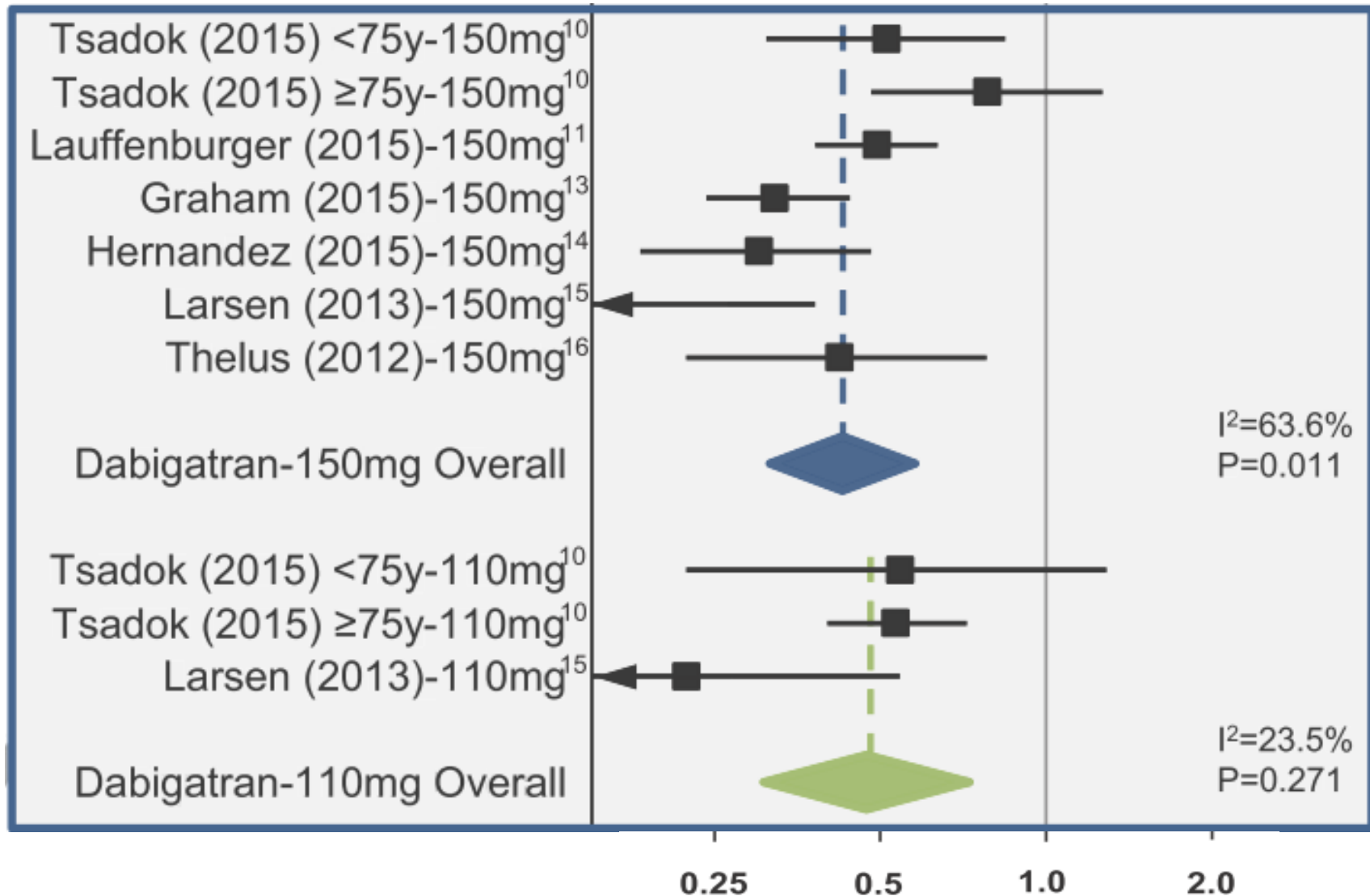
- **systematische Suche bis 3/2015 nach „Real-World“-Vergleichen bei VHF für Dabigatran vs. Warfarin**
 - quantitative Daten zu klinischen Ereignissen,
 - adjustierte HR

>> 7 Studien Dabigatran vs. Warfarin
- **Extraktion der Ergebnisse zu ischämischen Insult, ICH und GI-Blutung und ICH**
 - unzureichende Daten für Infarkt, andere Blutungen, Mortalität

Dabigatran vs. Warfarin ischämischer Insult

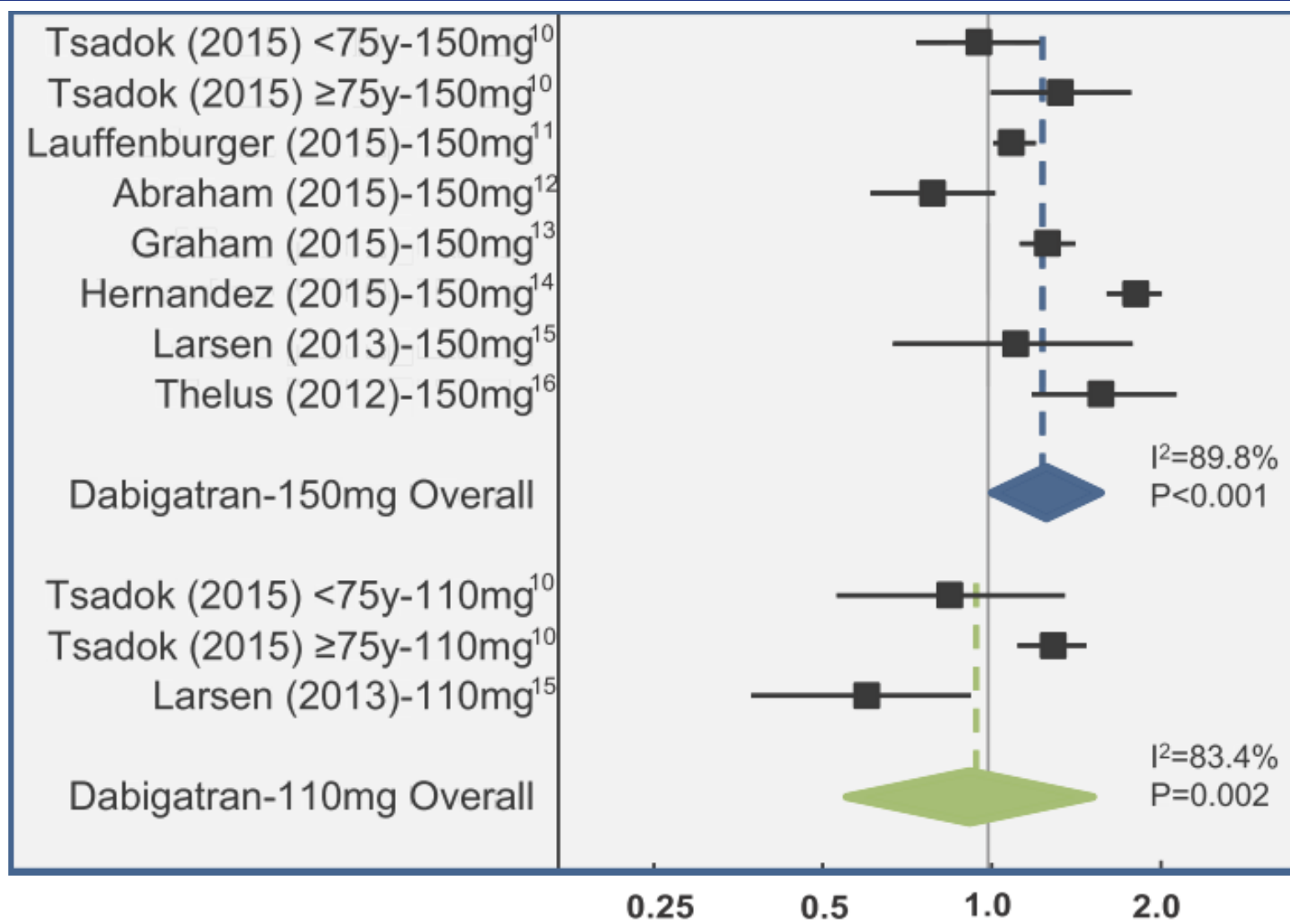


Dabigatran vs. Warfarin intrakranielle Blutung



Dabigatran vs. Warfarin

GI-Blutung



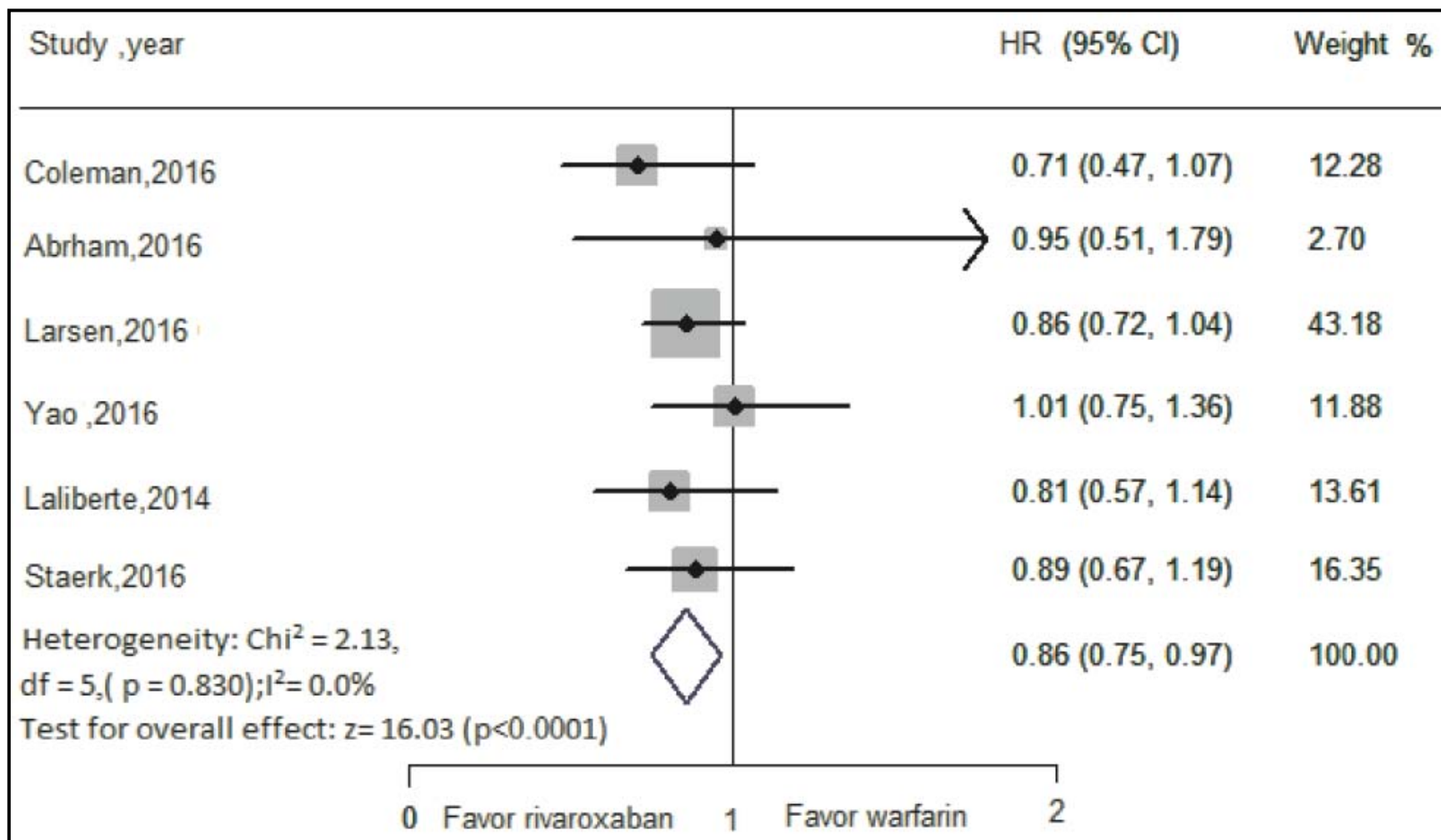
systematische Übersicht Rivaroxaban vs. Warfarin oder Dabigatran „Real-World“

Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Systematic Review and Meta-Analysis

Ying Bai, PhD; Hai Deng, PhD; Alena Shantsila, PhD; Gregory Y.H. Lip, MD

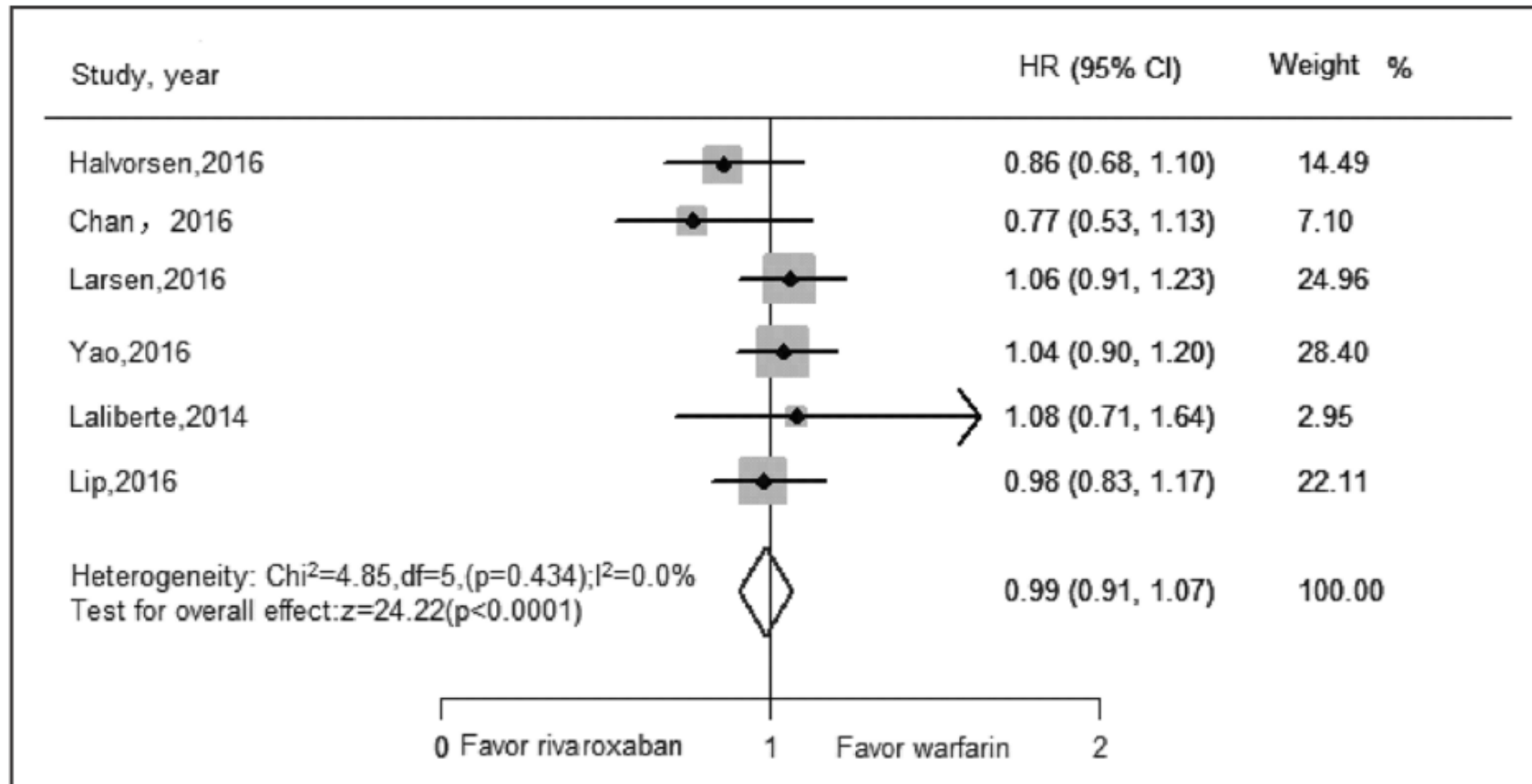
- **Suche bis 10/2016 nach „Real-World“-Vergleichen bei VHF für Rivaroxaban vs. Warfarin & Rivaroxaban vs. Dabigatran**
 - quantitative Daten zu klinischen Ereignissen, adjustierte HR
 - >> **11 Studien Rivaroxaban vs. Warfarin**
 - >> **3 Studien Rivaroxaban vs. Dabigatran**
 - >> **3 Studien Rivaroxaban vs. Warfarin und vs. Dabigatran**
- **Extraktion der Ergebnisse zu Insult (ggfs. ischämisch und hämorrhagisch), Thromboembolie, Infarkt, schwere Blutung (ggfs. ICH und GI-Blutung und ICH)**

Rivaroxaban vs. Warfarin ischämischer Insult



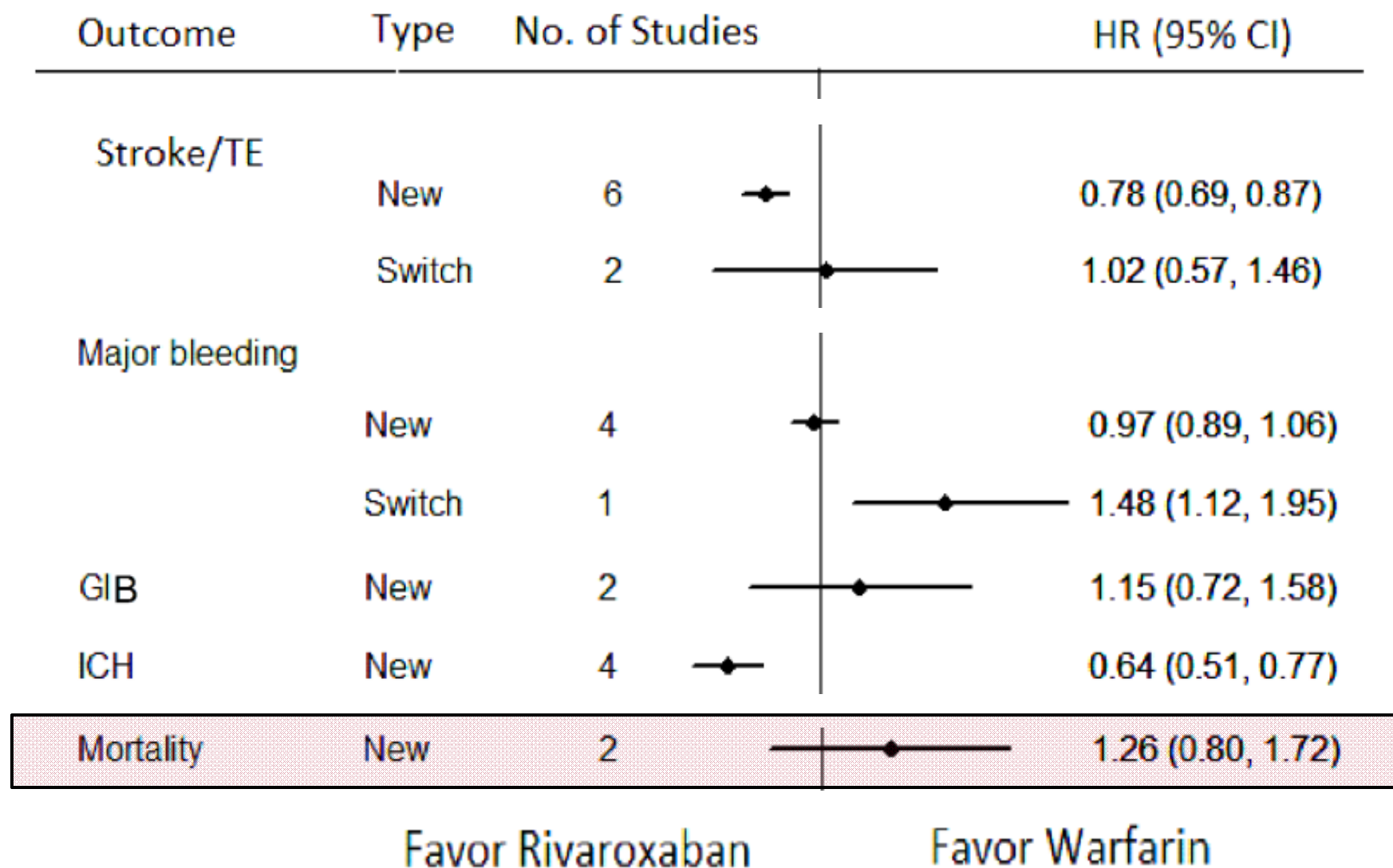
Rivaroxaban vs. Warfarin

schwere Blutung



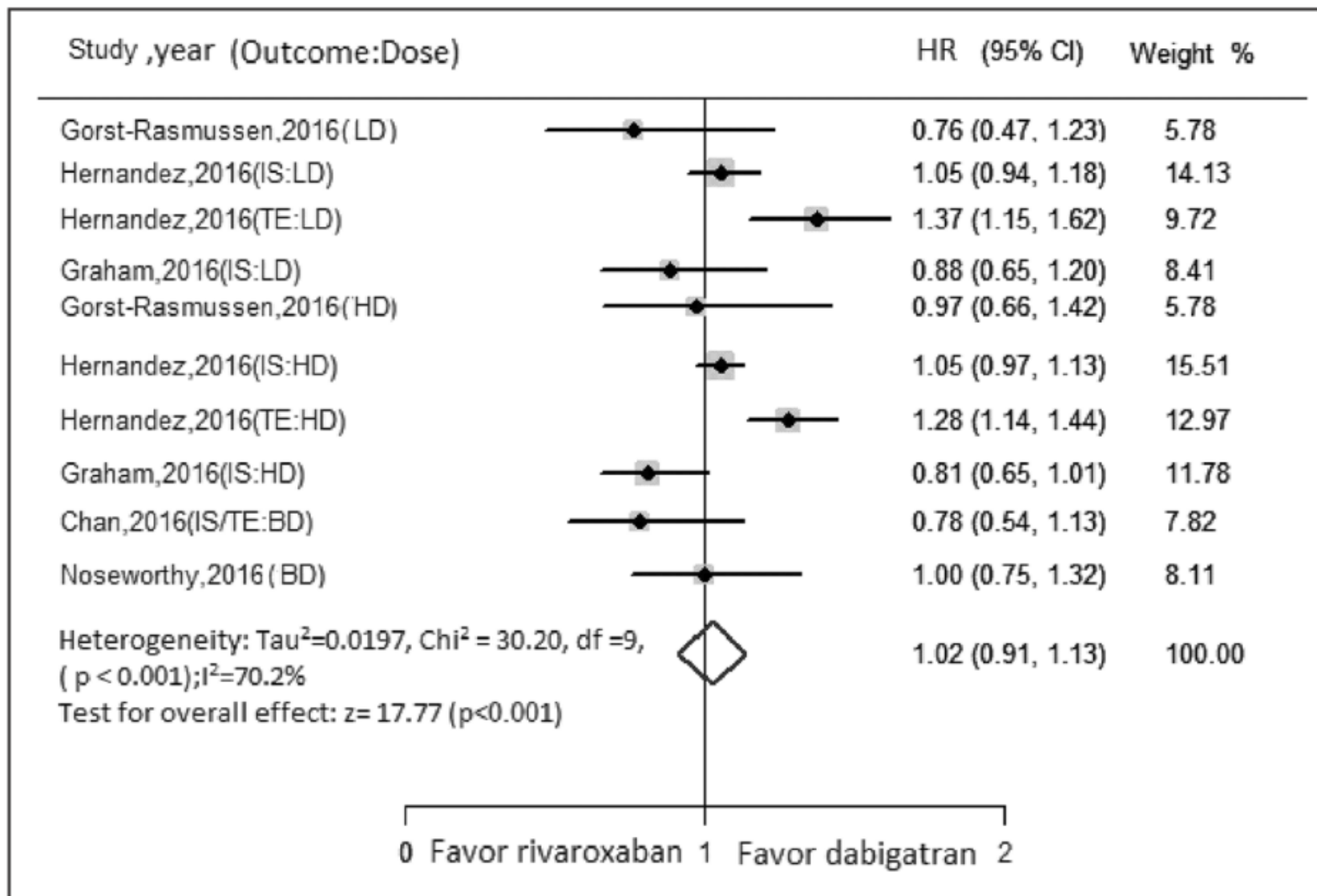
Rivaroxaban vs. Warfarin

weitere klinische Endpunkte



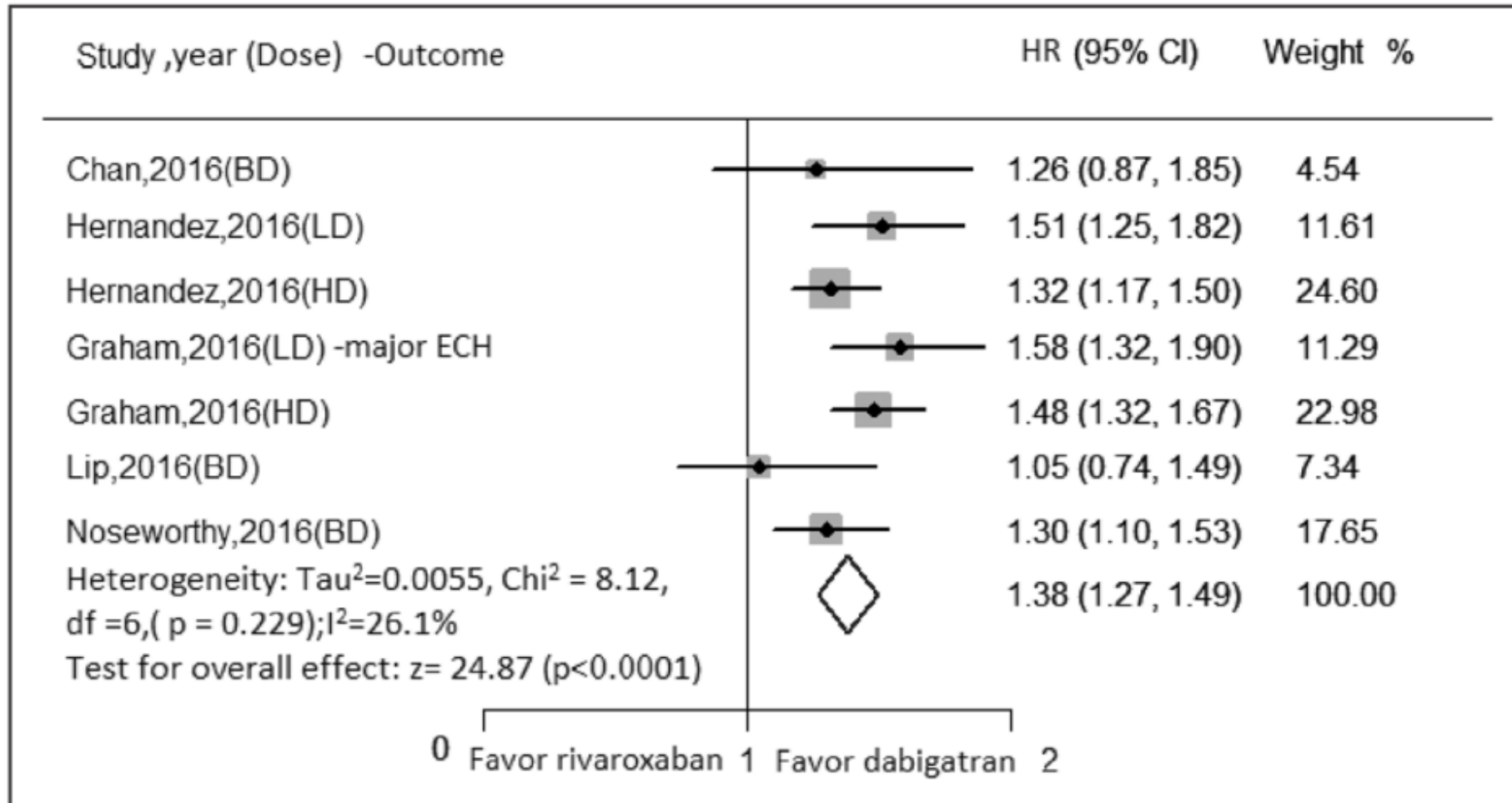
Rivaroxaban vs. Dabigatran

Insult/Thromboembolie



Rivaroxaban vs. Dabigatran

schwere Blutung



Kritik an und Probleme der beiden systematischen Übersichten

- **nicht mehr auf dem neuesten Stand ... (v.a. Romanelli 2016)**
 - seither sind einige weitere wichtige Vergleiche publiziert
- **die Datenquellen sind heterogen**
 - nationale Register; Versicherungsdaten; Daten von „Instituten“
- **Unterschiede in der Methodik und Fragenstellung**
 - unterschiedliche Auswahl der Endpunkte und der Patienten
 - „new user“ / „switcher“ / „all user“
 - Verfahren zur Verminderung von Selektions-Bias
 - Adjustierungsverfahren bzgl. möglicher Confounder
 - Matching-Verfahren
 - Propensity Score (Verwendung / Art der Verwendung)
- **betrachtete Zeiträume und Beobachtungsdauer different**



Ein (vorläufiges ...) Fazit zum Abschluss zu „Real-World“-Studien

- für Fragen zu Versorgungsaspekten in der breiten Praxis sollten nur Untersuchungen mit repräsentativen Daten herangezogen werden
- welche Fragen mit den bisher erhobenen Ergebnissen aus „Real-World“-Studien beantwortet werden können, ist noch weitgehend unklar
- einfache Kausalschlüsse zwischen Exposition und Outcome müssen vermieden werden
- in einem aktuelles Kooperationsprojekt von AKdÄ, PMS-Institut in Köln und Prof. Harder (Frankfurt) zur Analyse von AOK-Daten zur Verordnung von NOAK vs. Phenprocoumon bei knapp 180.000 Patienten mit VHF in Deutschland sind die methodischen Herausforderungen deutlich geworden

**Vielen Dank für
Aufmerksamkeit und Geduld !**