



Fortbildungswoche der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern

Rostock, 06. November 2019

Rationale Arzneimitteltherapie

Direkte Orale Antikoagulantien (DOAK)

Hans Wille

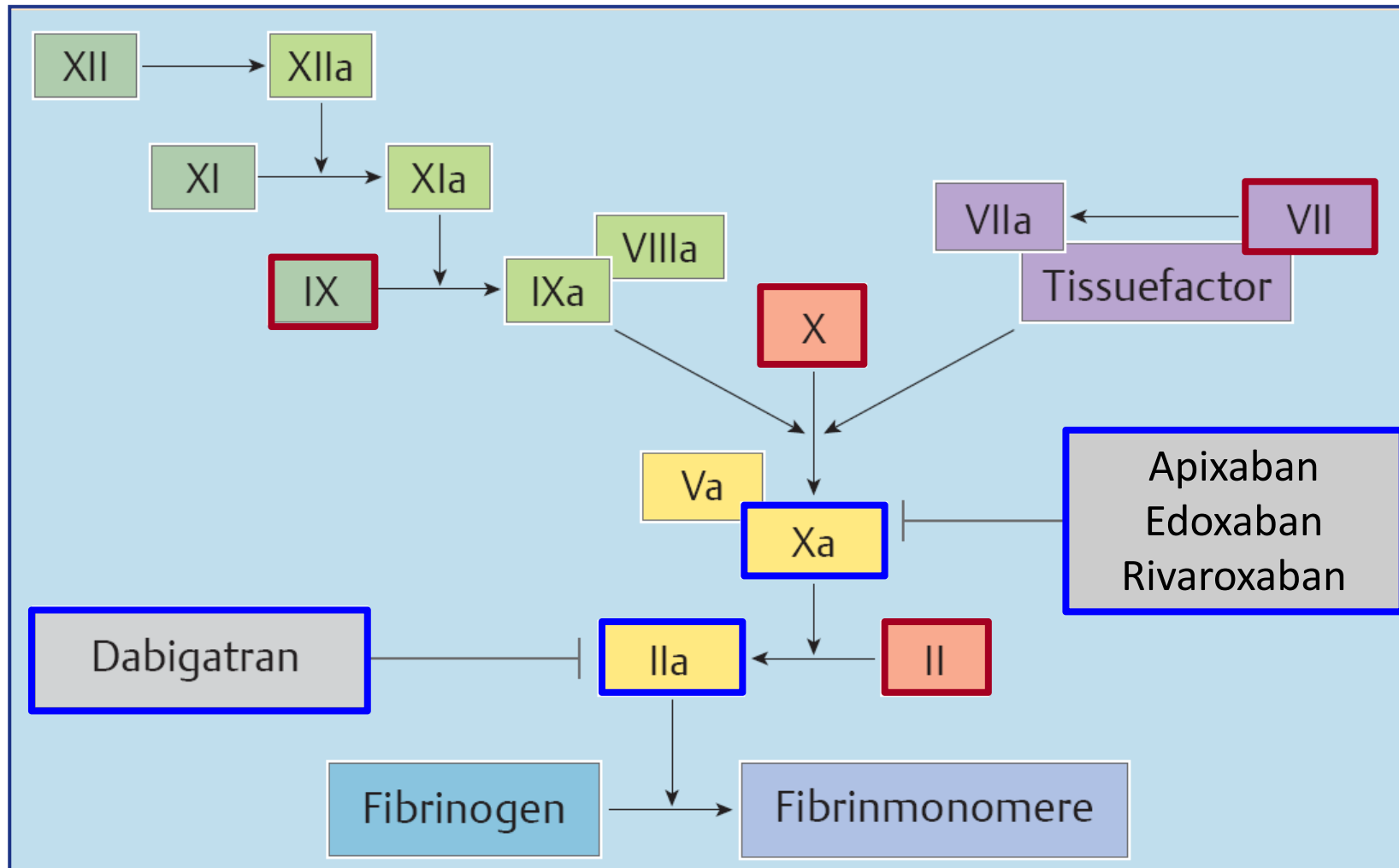
Institut für Klinische Pharmakologie
Klinikum Bremen-Mitte gGmbH, Bremen
www.pharmakologie-bremen.de

potentielle Interessenskonflikte

- **Kooperationsverträge mit KV-Bremen (institutionell)**
- **externer Sachverständiger und Reviewer beim IQWiG für verschiedene Arzneimittel-Bewertungen (institutionell)**
- **Reisekosten und persönliche Honorare für Vorträge bei Ärztekammern, Ärztevereinen, Facharzt-Verbänden, PKV-Spitzenverband, Fortbildungsakademien**
- **Redaktionsmitglied beim „arznei-telegramm“**
- **ordentliches Mitglied der AKdÄ**

- **Grunddaten zu NOAK = DOAK**
- **Datenlage bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern**
- **„Real-World“-Daten bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern**
- **DOAK zur Therapie der Atherosklerose (z.B. KHK)**
- **Datenlage für DOAK zur Therapie venöser Thromboembolien**
- **die neuen Antidota**

Angriffspunkte der VKA und DOAK



VKA: Synthese-Hemmung II, VII, IX, X DOAK: rev. Hemmung IIa bzw. Xa

DOAK-Zulassungen – ähnlich bei VHF sowie Therapie & Rezidivprophylaxe von VTE

- **Dabigatran (Pradaxa®)**
 - **nicht-valvuläres Vorhofflimmern (VHF) + ≥ 1 Risikofaktor**
 - **Therapie & Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien**
 - **Prävention venöser Thromboembolien Hüft-/Kniegelenksersatz**
 - **Rivaroxaban (Xarelto®)**
 - **nicht-valvuläres VHF mit ≥ 1 Risikofaktor**
 - **Therapie & Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien**
 - **Prävention venöser Thromboembolien Hüft-/Kniegelenksersatz**
 - mit ASS \pm Clopidogrel / Ticagrelor bei AKS, chron. KHK und pAVK
 - **Apixaban (Eliquis®)**
 - **nicht-valvuläres VHF mit ≥ 1 Risikofaktor**
 - **Therapie & Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien**
 - **Prävention venöser Thromboembolien Hüft-Kniegelenksersatz**
 - **Edoxaban (Lixiana®)**
 - **nicht-valvuläres VHF ≥ 1 Risikofaktor**
 - **Therapie & Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien**
-

pharmakologische Basisdaten der DOAK

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Wirkprinzip	FIIa-Hemmer	FXa-Hemmer	FXa-Hemmer	FXa-Hemmer
Tagesdosis für 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_{Cmax}, 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. Elim.	80%	33%	27%	50%
Antidot	Idarucizumab*	Andexanet α**	Andexanet α**	Andexanet α**

Dosisanpassung der NOAK bei VHF nach Nierenfunktion und/oder Alter

- **Kontraindikationen**

- Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban Krea.-Cl. ≤ 15 ml/min
- Dabigatran Krea.-Cl. ≤ 30 ml/min

- **Dosisreduktionen**

Dabigatran

- Alter ≥ 80 a; ggfs. Krea.-Cl. 30-50ml/min 2 x 110mg/d

Rivaroxaban

- Krea.-Cl. 15-50ml/min 1 x 15mg/d

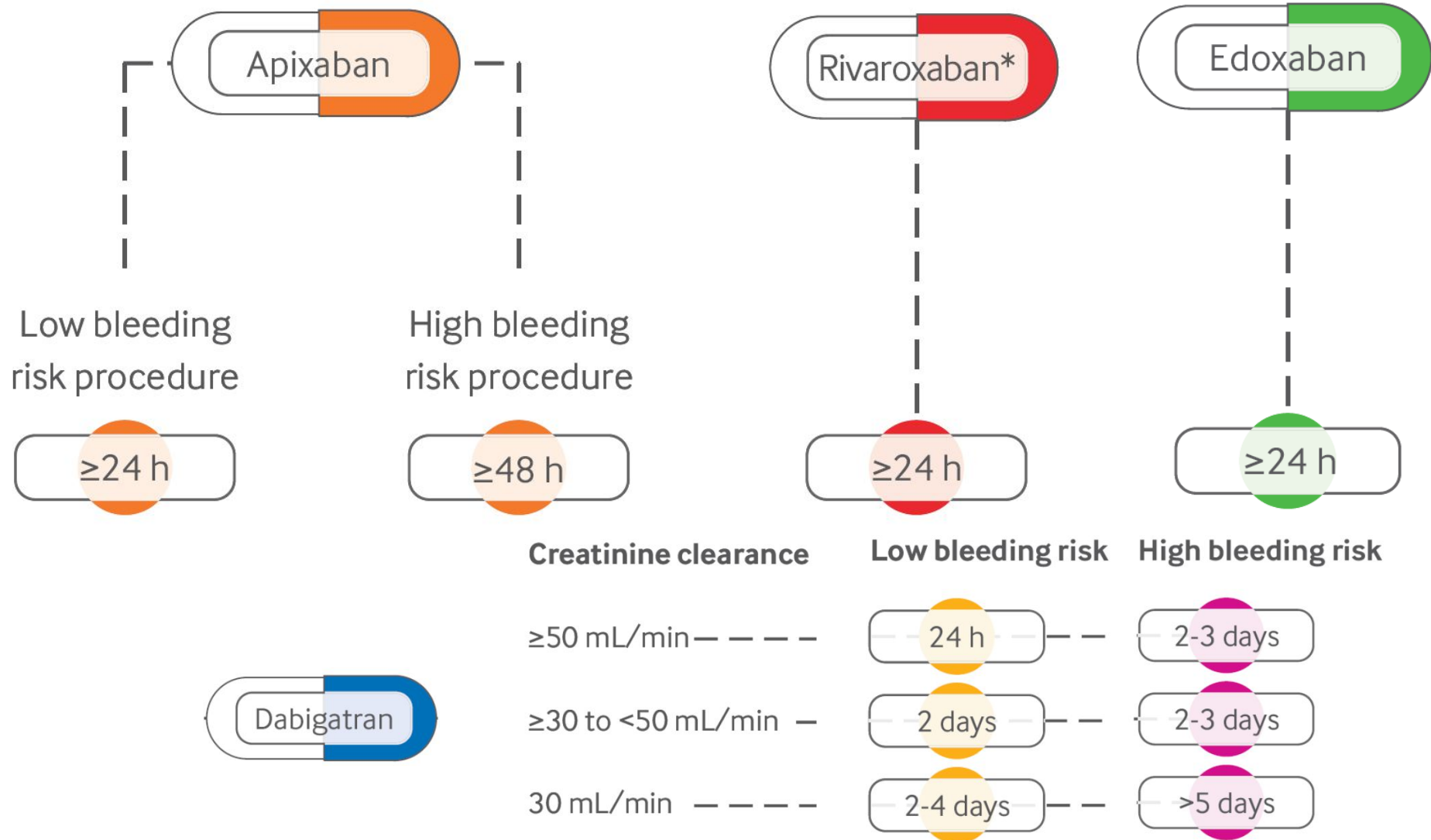
Apixaban

- Krea.-Cl. 15-30ml/min 2 x 2,5mg/d
- 2 von: Krea. $\geq 1,5$ mg oder ≥ 80 a oder ≤ 60 kg 2 x 2,5mg/d

Edoxaban

- Krea.-Cl. 15-50ml/min oder ≤ 60 kg oder p-GP 1 x 30mg/d

Unterbrechung einer DOAK-Therapie im Rahmen von invasiven Eingriffen



Stopp / Wiederaufnahme der NOAK vor / nach invasiven Eingriffen

	Stopp vor Eingriff		Wiederaufnahme*
Apixaban	niedriges Risiko ≥ 1 Tag	hohes Risiko ≥ 2 Tage	„sobald möglich“
Dabigatran	niedriges Risiko + Krea-Cl. (ml/min) >50 30-50 1-2d 2-3d	hohes Risiko + Krea-Cl. (ml/min) >50 30-50 2-3d ≥4d	„sobald möglich“
Rivaroxaban	≥ 1 (2) Tag(e)		„sobald möglich“
Edoxaban	≥ 1 (2) Tag(e)		„sobald möglich“
<p>* - bei größeren Eingriffen Wiederbeginn meist erst nach 48-72 Std. - d.h. nach Eingriffen ggfs. erst Thromboembolie-Prophylaxe mit Heparin</p>			

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 CrCl <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 CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 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 CrCl 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 ¹⁰⁰⁰	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 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 CrCl 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/CYP2J 2 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.

^aBased 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.

^bSome 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.

^cThe 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.

^dAge 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,

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.

- **Grunddaten zu NOAK = DOAK**
- **Datenlage bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern**
- **„Real-World“-Daten bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern**
- **DOAK zur Therapie der Atherosklerose (z.B. KHK)**
- **Datenlage für DOAK zur Therapie venöser Thromboembolien**
- **die neuen Antidota**

Zulassungsstudien für DOAK bei Vorhofflimmern

- in allen Zulassungsstudien sind **DOAK bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit Warfarin** verglichen worden
 - VKA = Standard, senken Insultrisiko um ca. 60-70% vs. Placebo
- alle Zulassungsstudie sind **weltweit** durchgeführt worden
- in allen Zulassungsstudien war **die INR-Einstellung** in der Warfaringruppe nur **mäßig bis schlecht** (gut TTR $\geq 70\%$)

TTR-Werte	median	(mittel)
Dabigatran-Studie	65,5%	(64%)
Rivaroxaban-Studie	58%	(55%)
Apixaban-Studie	66%	(62%)
Edoxaban-Studie	68%	(65%)

- **primär wurde jeweils auf Nichtunterlegenheit für Insulte (*alle* Insulte) oder systemische Embolien getestet**
 - bei Nichtunterlegenheit sequentiell auf Überlegenheit

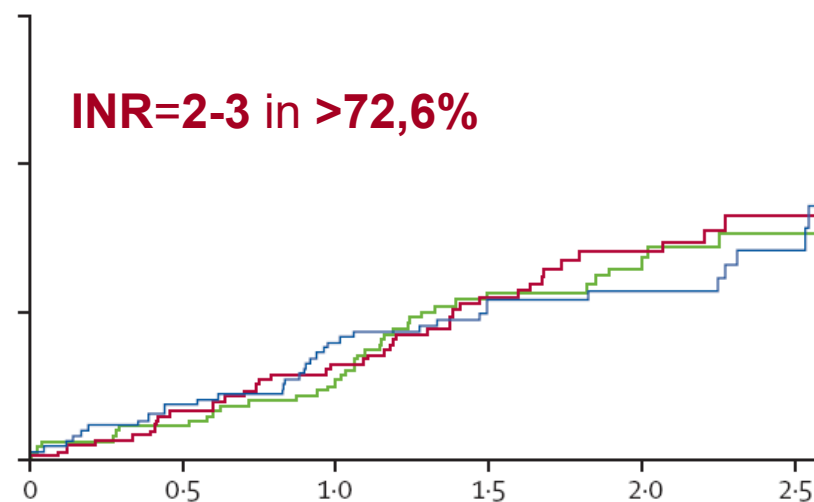
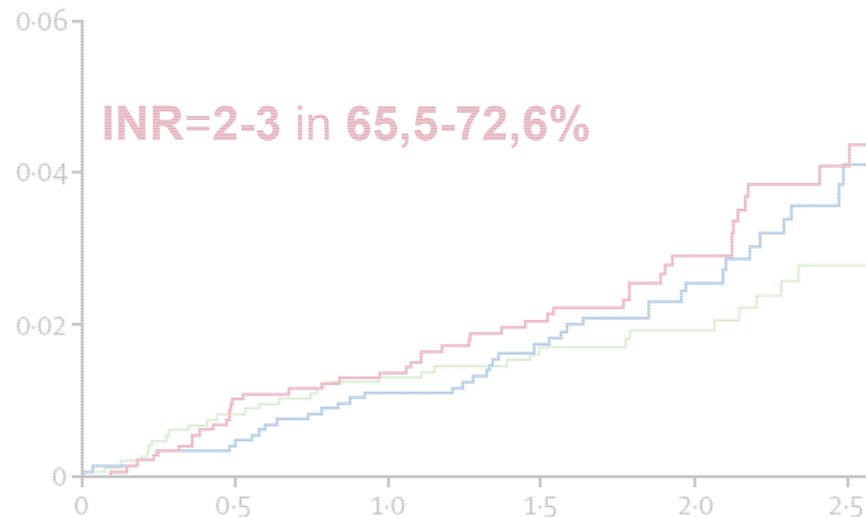
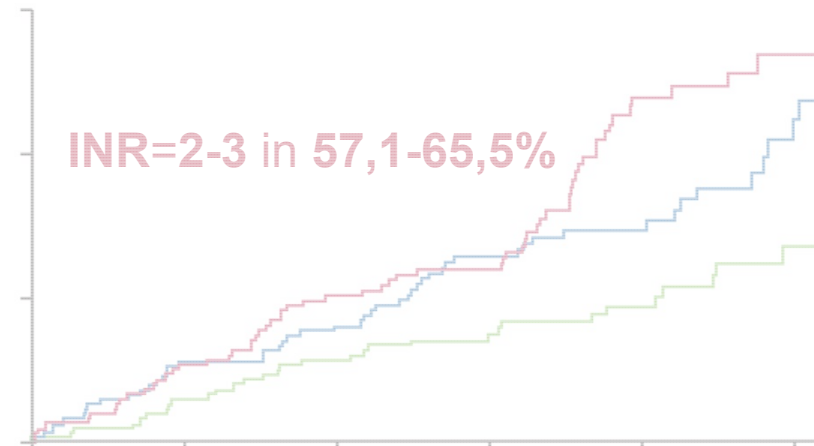
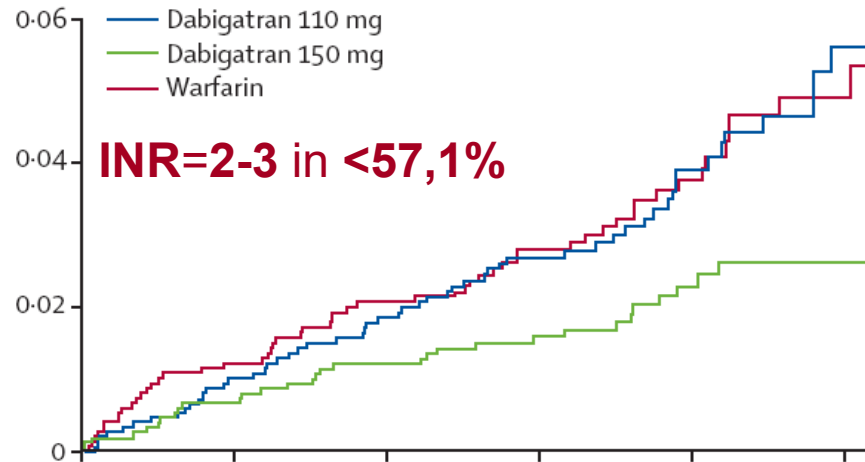
DOAK-Zulassungsstudien: Behandlungsjahre für 1 Benefit = NNT_B und für 1 Harm = NNT_H

vs. Warfarin	Insult + SEE*	ischäm. Insult	schwere Blutung	GIB	ICB	Tod
Dabigatran 2 x 110mg	nicht unterlegen		143		187	
Dabigatran 2 x 150mg	166	357		204	227	
Rivaroxaban 1 x 20mg	nicht unterlegen			200	500	
Apixaban 2 x 5mg	303		104		213	(238)
Edoxaban 1 x 30mg	nicht unterlegen	192	55	244	169	
Edoxaban 1 x 60mg	nicht unterlegen		147	357	217	

DOAK-Zulassungsstudien: Behandlungsjahre für 1 Benefit = NNT_B und für 1 Harm = NNT_H

vs. Warfarin	Insult + SEE*	ischäm. Insult	schwere Blutung	GIB	ICB nicht Asien	Tod
Dabigatran 2 x 110mg	nicht unterlegen		143		208	
Dabigatran 2 x 150mg	166	357		204	238	
Rivaroxaban 1 x 20mg	nicht unterlegen			200	714	
Apixaban 2 x 5mg	303		104		270	(238)
Edoxaban 1 x 30mg	nicht unterlegen	192	55	244	200	
Edoxaban 1 x 60mg	nicht unterlegen		147	357	270	

Dabigatran: Insulte + Embolien nicht seltener als unter Warfarin mit guter INR-Einstellung (TTR_c)

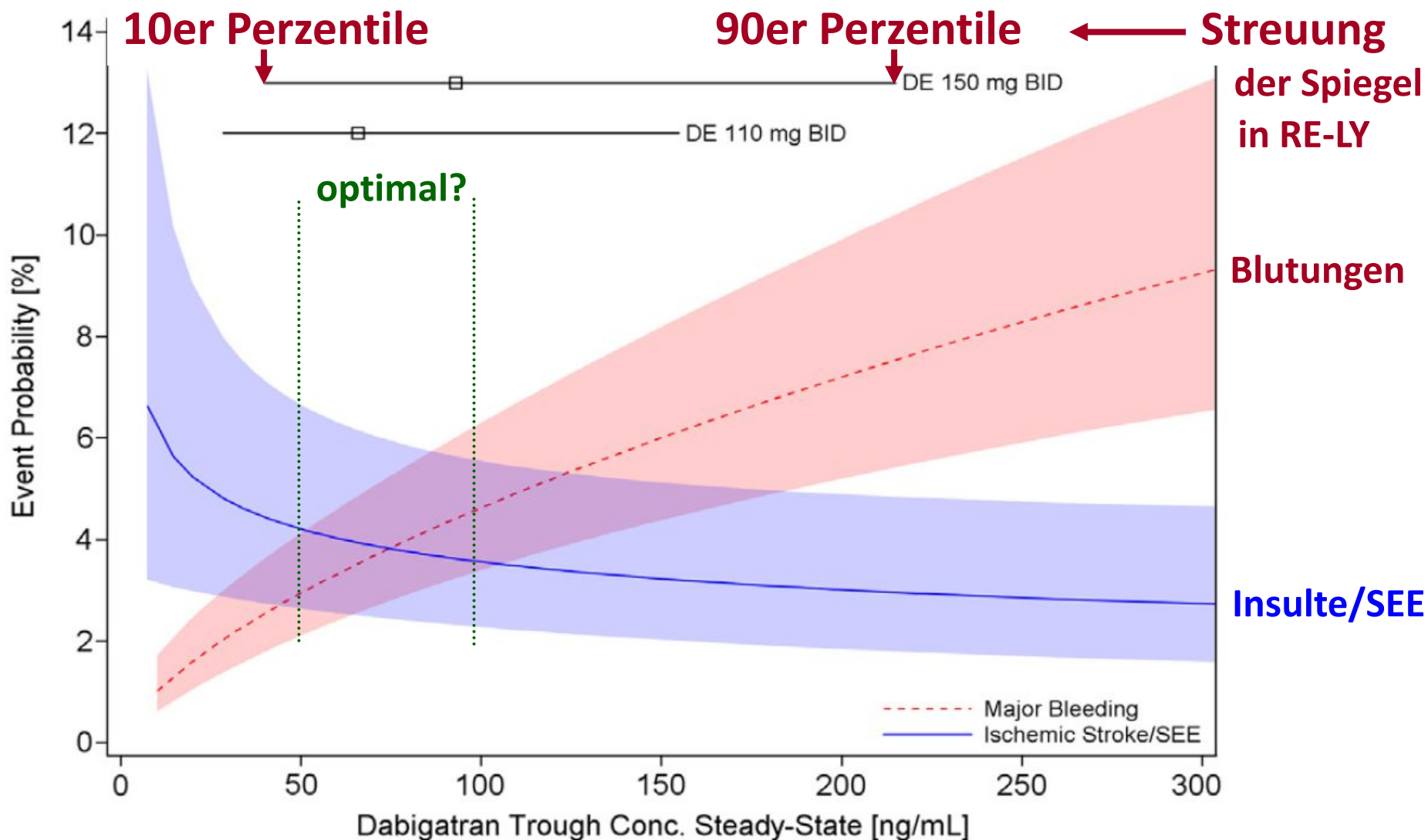


Rivaroxaban: schwere Blutungen häufiger als unter Warfarin mit mäßigen INR-Werten

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)	

hochsignifikante Korrelation

Dabigatran: Insulte/SEE und Blutungen in Abhängigkeit von den Spiegeln



AkdÄ-Leitfaden – in Aktualisierung

Leitfaden
der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (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

wann DOAK – wann nicht ...

DOAK sind eine Option bei

- spezifischen AM- & Nahrungsmittel-Interaktionen mit VKA
- unter VKA trotz Adhärenz stark schwankenden INR-Werten
- hohem Risiko für intrazerebrale Blutungen
- Unmöglichkeit regelmäßiger INR-Kontrollen
- frisch diagnostiziertem VHF, das akut einer Rhythmisierung oder Ablation zugeführt werden soll

DOAK nur nach eingehender Prüfung bei

- mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl 30–50 ml/min)
- zusätzlicher Indikation für eine einfache und vor allem für duale Thrombozytenaggregationshemmung
- **Multimedikation (≥ 5 Arzneimittel)**

wann DOAK – wann nicht ...

DOAK sollten nicht eingesetzt werden bei ...

- gut und stabil auf VKA eingestellten Patienten (INR > 70 % der Zeit im therapeutischen Bereich)
- unsicherer Compliance / Therapieadhärenz
- hohem Risiko für gastrointestinale Blutungen (z.B. Ulzera, Ösophagusvarizen, entzündliche Darmerkrankungen)
- schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl < 30 ml/min)
- Komedikation mit Arzneimitteln, für die Wechselwirkungen (Inhibition oder Induktion) mit Cytochrom-P450-3A4 und P-Glykoprotein beschrieben sind
- künstlichen Herzklappen; Antiphospholipid-Syndrom; hämodynamisch relevanter Mitralstenose

- **Grunddaten zu NOAK = DOAK**
- **Datenlage bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern**
- **„Real-World“-Daten bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern**
- **DOAK zur Therapie der Atherosklerose (z.B. KHK)**
- **Datenlage für DOAK zur Therapie venöser Thromboembolien**
- **die neuen Antidota**

DOAK im wirklich wahren Leben – „Real World“

- es gibt eine **Schwemme von „Real World“-Studien zu DOAK**
 - je nach Definition **mehr als 100 Untersuchungen!!**
- was sind eigentlich „Real World“-Studien?
 - uneinheitliche, teils widersprüchliche Definitionen
 - jedenfalls **Beobachtungsstudien = keine Interventionsstudien**
- **CAVE: keine Aussage über Kausalzusammenhänge möglich**
- Analysen **repräsentativer Versorgungsdaten** können zur Hypothesengenerierung interessant sein
 - Analyse von **Registerdaten** auf **nationaler / Populationsbasis**
 - Analysen auf Basis von **Kassendaten** – dann aber **Komplettdatensätze repräsentativer Krankenkassen**
- im ff. **3 „Real World“-Studien zu DOAK aus Deutschland**

„Real World“-Studie aus Deutschland – unter Mitwirkung der AkdÄ

Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation

Mariam Ujeyl^{1,2} · Ingrid Köster³ · Hans Wille¹ · Thomas Stammschulte¹ · Rebecca Hein^{3,4} · Sebastian Harder⁵ · Ursula Gundert-Remy¹ · Julian Bleek⁶ · Peter Ihle³ · Helmut Schröder⁷ · Gerhard Schillinger⁶ · Anette Zawinell⁷ · Ingrid Schubert³

Received: 14 April 2018 / Accepted: 7 June 2018

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

- **primäres Ziel Vergleich der Blutungsraten vs. Phenprocoumon**
- **Publikation vom Deutschen Ärzteblatt (02/2018) abgelehnt!**
 - „ da ... **schwierig** ist, die **Daten zu interpretieren**, denn die [Ergebnisse]... könnten auch Artefakte sein, ...“
 - Gutachter hatten lediglich Korrekturen gefordert ...

prompte Annahme beim EJCP – ohne größere Korrekturen

918 Verdachtsmeldungen bis Ende 2016 an das BfArM über tödliche Blutungen

Verdachtsfälle mit tödlichem Ausgang im Zusammenhang mit Blutungen*

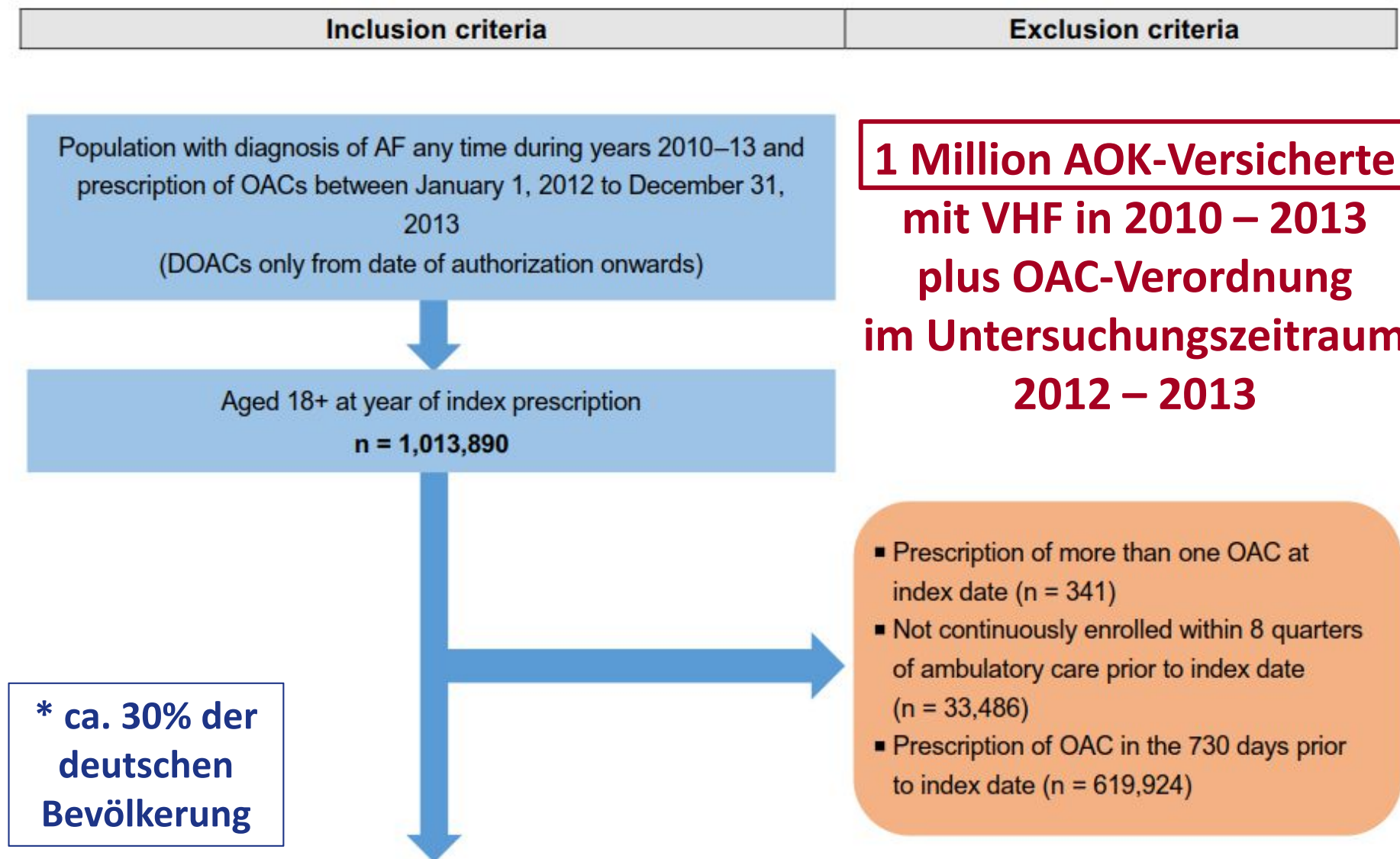
(Kausalzusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels nicht sicher belegt)

Jahr des Eingangs	NOAK				Cumarin-Derivat
	Apixaban (Eliquis)	Dabigatran (Pradaxa)	Edoxaban (Lixiana)	Rivaroxaban (Xarelto)	Phenprocoumon (Marcumar)
2008	0	0	0	0	11
2009	0	2	0	3	11
2010	0	2	0	0	7
2011	0	28	0	1	13
2012	2	59	0	48	24
2013	8	35	0	102	21
2014	19	38	0	141	18
2015	42	18	0	140	15
2016	98	33	3	96	17
Gesamtsumme	169	215	3	531	136

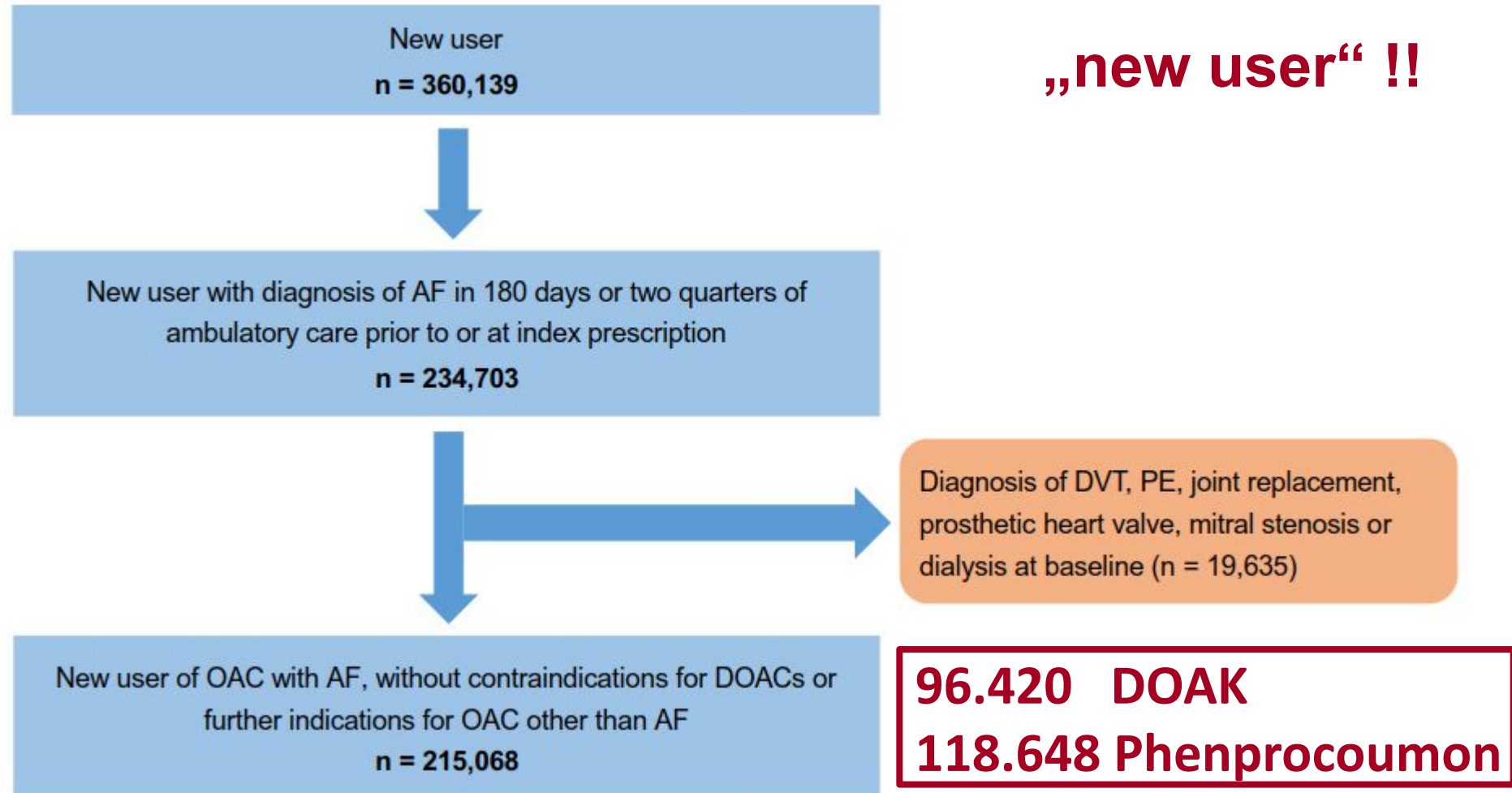
* Abgefragter Zeitraum: 01.01.2008 - 31.12.2016

letzter Zugriff: 10.5.2017

Analyse von Versichertendaten der AOK* – Selektionsprozess



weiterer Selektionsprozess



Matching-Verfahren

- **paarweises 1 : 1-Matching** auf Ebene der einzelnen DOAK
 - für Edoxaban damals noch keine Versorgungsdaten
 - **Matching nach**
 - **Alter** (kontinuierlich); **Geschlecht**; **Tumordiagnose**
 - **Propensity Score** („nearest neighbour“), mithilfe logistischer Regression, Berücksichtigung **potenzieller Confounder** wie
 - Begleiterkrankungen
 - Begleitmedikationen mit erhöhtem Blutungsrisiko
 - Begleitmedikationen als Risikoindikatoren
 - **CHA₂DS₂-VASc Score und HAS-BLED nur deskriptiv**
 - Einzelkomponenten durch PS bereits berücksichtigt
- **87.997 Versicherte mit DOAK, 87.977 mit Phenprocoumon**
-

untersuchte Endpunkte

- **schwere Blutungen**
 - definiert als solche, die zur **stationären Aufnahme** führten
 - darunter
 - schwere **gastro-intestinale** (GIB)
 - schwere **intrakranielle** (ICB)
- **ischämischer Schlaganfall**
 - auch als „Kontrollparameter“ für Effektivität
- **Mortalität**
 - darunter
 - ohne Zusammenhang mit Blutung oder Schlaganfall
 - im Zusammenhang mit Blutung (bis Tag 30 nach Ereignis)
 - im Zusammenhang mit Insult (bis Tag 30 nach Ereignis)

Basisdaten der „gematchten“ Kohorten, am Beispiel Rivaroxaban (Ausschnitt)

Characteristics		Cohort	
		Rivaroxaban (N=59,449)	Phenprocoumon (N=59,449)
Age			
Years	Mean +/- SD	75.55 +/- 9.58	75.55 +/- 9.58
	Median	77	77
Distribution (%)	18-44	0.47	0.47
	45-64	12.83	12.83
	65-74	26.23	26.23
	75-84	43.99	43.99
	85+	16.48	16.48
Female sex [%]		54.02	54.02
HAS-BLED score (%)			
	0-1	22.16	22.50
	2	50.97	50.90
	3	21.99	21.83
	>3	4.88	4.76
CHA₂DS₂-VASc score (%)			
	0-1	7.77	7.41
	2	10.93	11.19
	3-4	39.79	40.37
	>4	41.50	41.03

Basisdaten der „gematchten“ Kohorten, am Beispiel Rivaroxaban (Ausschnitt)

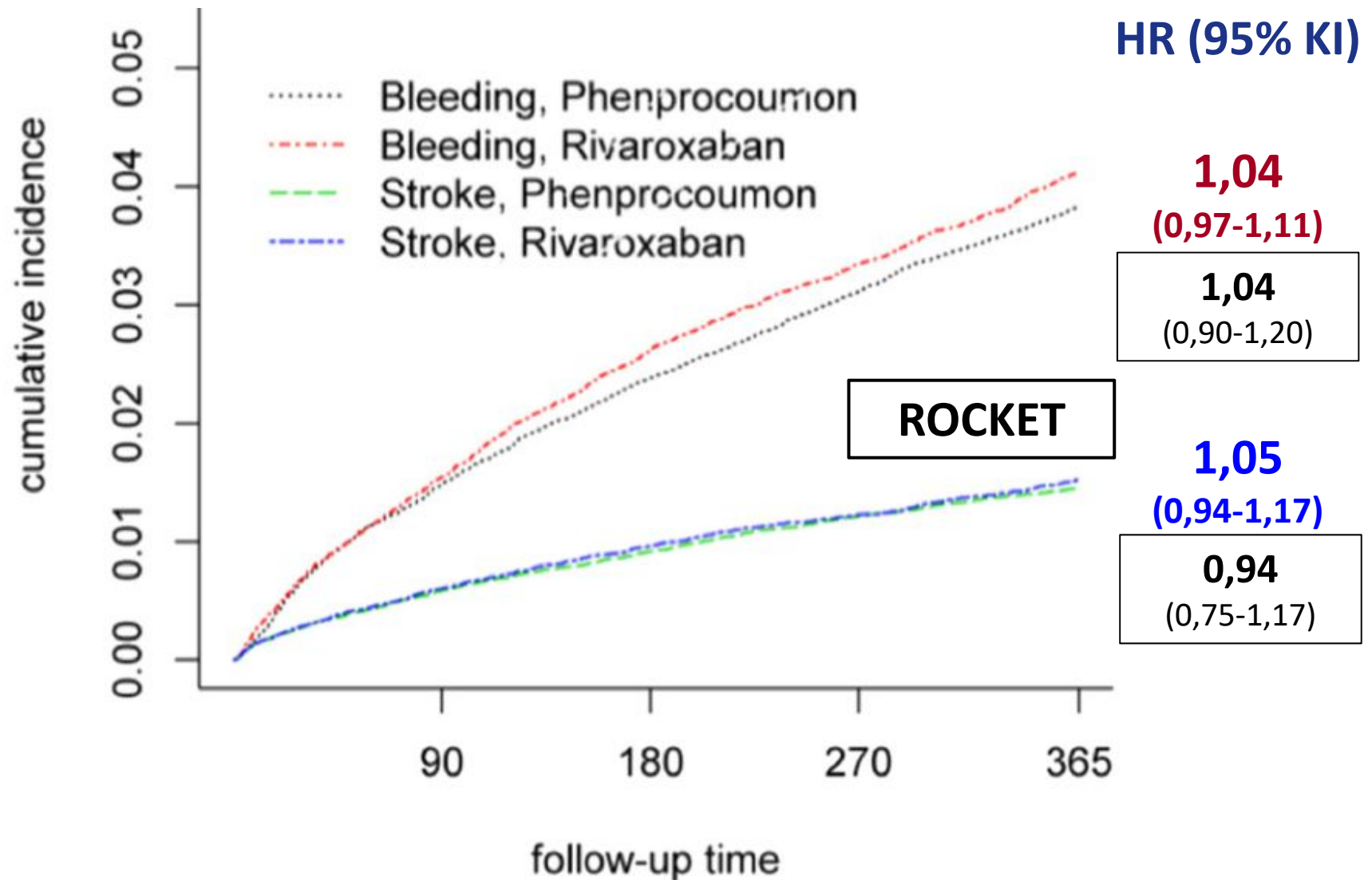
Characteristics		Cohort	
		Rivaroxaban (N=59,449)	Phenprocoumon (N=59,449)
Age			
Years	Mean +/- SD	75.55 +/- 9.58	75.55 +/- 9.58

Alter der Patienten

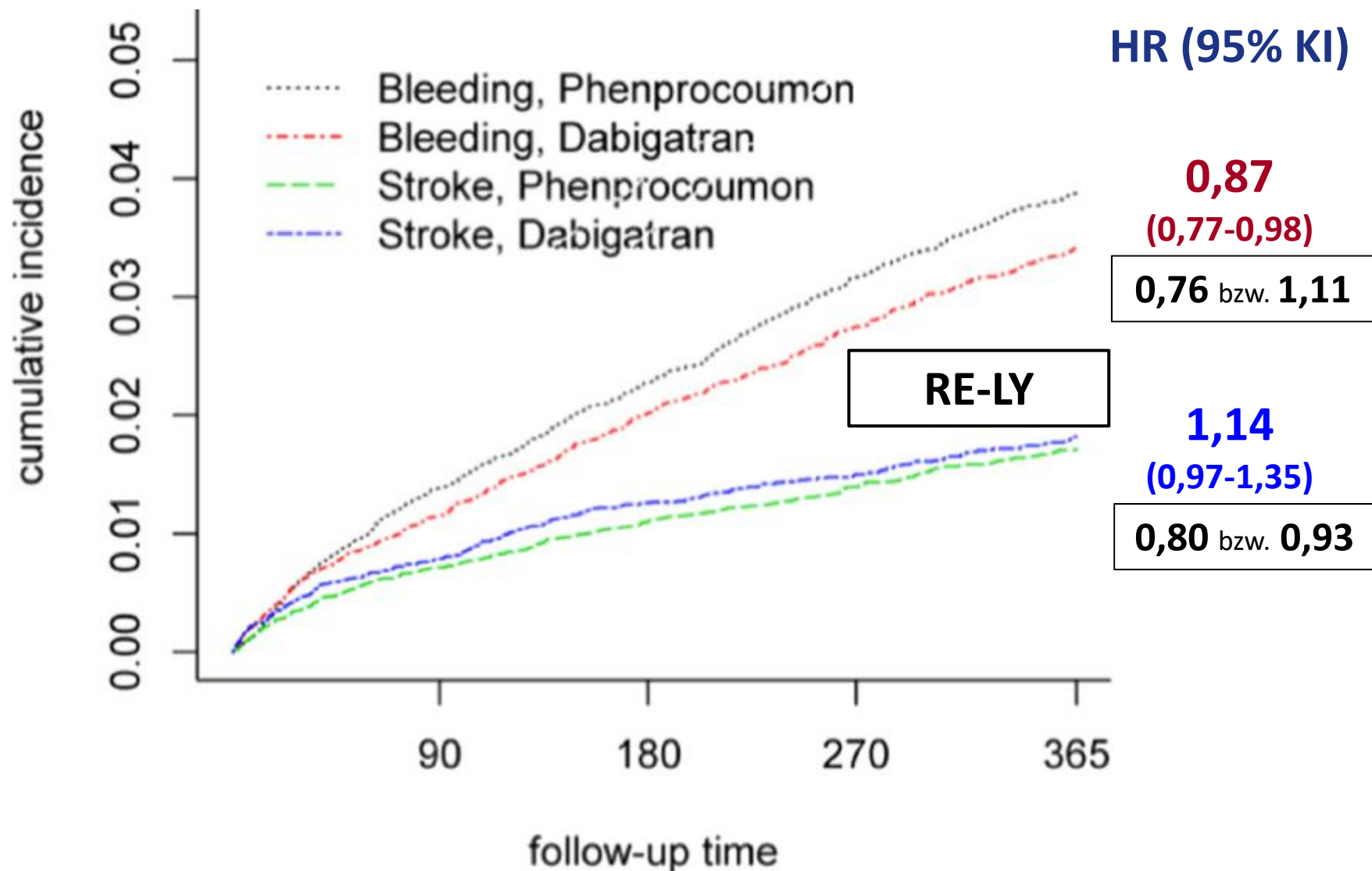
	„Real World“	vs.	Zulassungsstudie
Dabi	75a	vs.	71,5a
Riva	75,5a	vs.	73a
Apixa	77a	vs.	70a

	0-1	7.77	7.41
	2	10.93	11.19
	3-4	39.79	40.37
	>4	41.50	41.03

Rivaroxaban vs. Phenprocoumon (Blutungen, ischämischer Schlaganfall)

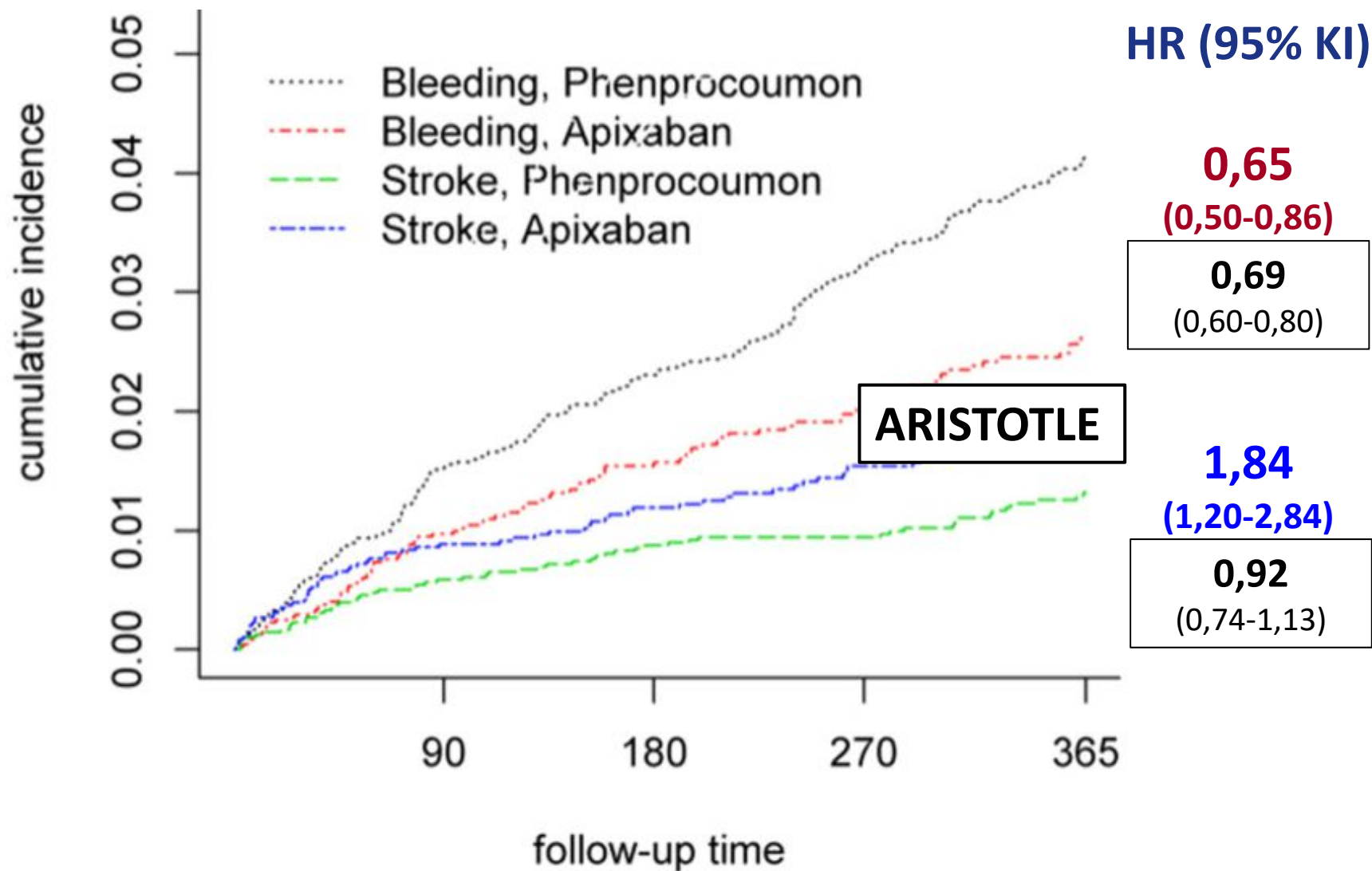


Dabigatran vs. Phenprocoumon (Blutungen, ischämischer Schlaganfall)



Apixaban vs. Phenprocoumon

(Blutungen, ischämischer Schlaganfall)



Ergebnisse zur **Mortalität**

	kumulative Inzidenz / 1.000 PJ		HR (95% KI)	p-Wert
Mortalität	Rivaroxaban (59.449)	Phenpro (59.449)		
	87,7	75,0	1,17 (1,11-1,22)	0,0000
Mortalität	Dabigatran (23.654)	Phenpro (23.654)		
	72,1	73,0	1,04 (0,95-1,13)	0,4074
Mortalität	Apixaban (4.894)	Phenpro (4.894)		
	95,1	81,8	1,14 (0,97-1,34)	0,1211

Ergebnisse zur **Mortalität**

	kumulative Inzidenz / 1.000 PJ		HR (95% KI)	p-Wert
Mortalität	Rivaroxaban (59.449)	Phenpro (59.449)		
	87,7	75,0	1,17 (1,11-1,22) 0,92 (0,82-1,03)	0,0000 0,15
Mortalität	Dabigatran (23.654)	Phenpro (23.654)		
	72,1	73,0	1,04 (0,95-1,13) 0,88 bzw. 0,91	0,4074
Mortalität	Apixaban (4.894)	Phenpro (4.894)		
	95,1	81,8	1,14 (0,97-1,34) 0,89 (0,80-0,99)	0,1211 0,047

weitere „Real World“-Studie aus Deutschland

 Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Real-world effectiveness and safety of oral anticoagulation strategies in atrial fibrillation: a cohort study based on a German claims dataset

This article was published in the following Dove Press journal:
Pragmatic and Observational Research

Sabrina Mueller, Antje Groth, Stefan G Spitzer, Anja Schramm, Andreas Pfaff, Ulf Maywald.
Institute der Universitäten Wismar, Dresden, Brandenburg

- **AOK-Daten (Bayern, Baden-Württemberg, Dresden)**
- **keine Differenzierung nach einzelnen NOAKs**
- **keine Differenzierung nach Dosierungen**
- **Auswertung für 37.439 „all user“ („new user“ + „switcher“)**
 - methodisch nicht haltbar: Unterschiede für „new user“ und „switcher“ sind bekannt und mehrfach beschrieben

und eine dritte „Real World“-Studie aus Deutschland

Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison to Phenprocoumon: Data from 61,000 Patients with Atrial Fibrillation

Stefan H. Hohnloser¹ Edin Basic² Christopher Hohmann³ Michael Nabauer⁴

¹ Division Clinical Electrophysiology, Department of Cardiology, Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt, Germany

Address for correspondence Prof. Stefan H. Hohnloser, MD, Division Clinical Electrophysiology, Department of Cardiology, Johann

- **61.205 „new user“, Differenzierung nach NOAKs + Dosierung**
- **unklare Quelle für die Primärdaten, repräsentativ ???**
 - Versichertendaten von ca. 70 gesetzliche Kassen (welche?)
 - Daten direkt von Ärzten an „Institute for Applied Health Research“
- **Methodik sonst ähnlich „unserer“ Studie**
 - aber: **Score-Matching** nur in Sensitivitätsanalyse
- **auch als PAES/PASS für das BfArM, von BMS & Pfizer finanziert**

HRs der deutschen „Real World“-Studien

Hintergrund: **rot** = diskrepanz zur / **grün** = vereinbar mit Zulassungsstudie

	Müller 2018	Hohnloser 2018*			Ujeyl 2018		
	NOAK** (n=37.439)	Apixaban (n=10.117)	Dabigatran (n=5.122)	Rivaroxaban (n=22.143)	Apixaban (n=4.894)	Dabigatran (n=23.654)	Rivaroxaban (n=59.449)
Stroke		0,76	0,73	0,88			
isch.	1,92	0,82	0,86	0,91	1,84	1,14	1,05
häm.	0,95	0,39	0,27	0,82			
Blutung	1,95	0,58	0,51	1,09	0,65	0,87	1,04
GIB		0,71	0,93	1,35	0,70	1,21	1,28
ICB		0,39	0,41	0,74	0,79	0,40	0,57
Tod	1,22	1,05	0,96	1,12	1,14	1,04	1,17



Weitere „Real World“-Daten – Auswahl speziell für niedrig dosierte DOAK

Mortalität

Nielsen 2017

dänisches nationales Register, 55.644 Pat.

- Apixaban vs. VKA **+ 48%** (+ 23%)
- Rivaroxaban vs. VKA **+ 52%** (+ 48%)

Vinogradova 2018

britische Versorgungsdaten, 103.270 Pat.

- Apixaban vs. VKA **+ 27%**
- Rivaroxaban vs. VKA **+ 29%**

Camm 2016

Hersteller-Register XANTUS, 6.785 Pat.

- Rivaroxaban: **15 vs. 20mg 3,7% vs. 1,4%**

ischäm. Insulte

(Nielsen 2017*, Coleman 2017**, Yao 2017***)

- Apixaban vs. VKA **+ 25%***
- Apixaban 2x 2,5 vs. 5mg **2fache** bis 5fache*** Rate**

was können „Real World“-Daten leisten ???

„Real World“-Daten können Ergebnisse aus validen RCTs weder bestätigen noch widerlegen !!

➤ **„Real World“-Studien können Versorgungsfragen dienen**

- richtige Patienten, richtige Dosis, richtige Anwendung ...
- Compliance, „Durchdringung“ u.v.a.m.

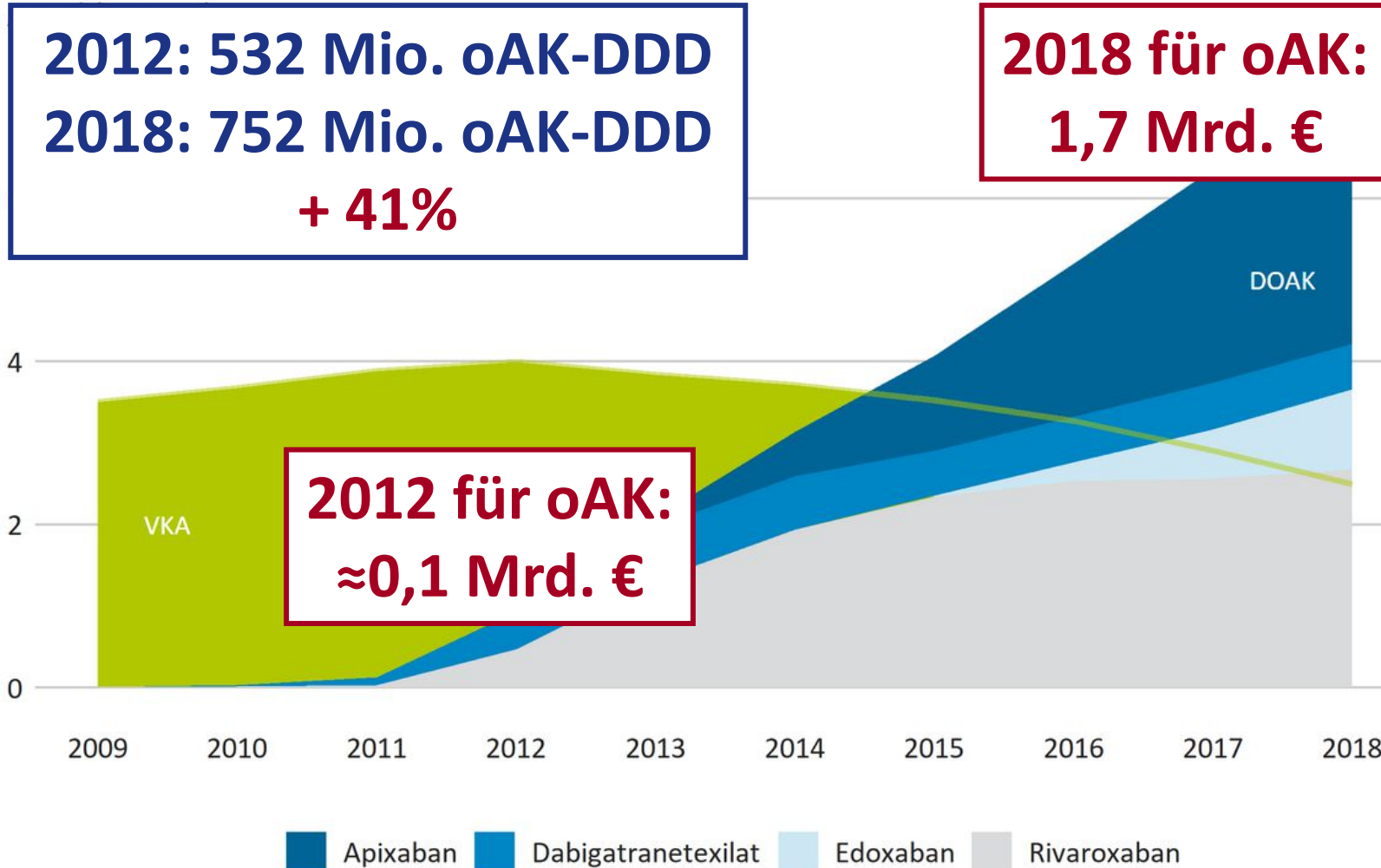
z.B. werden in Deutschland niedrige Dosierungen von Apixaban und Rivaroxaban bei den richtigen Patienten eingesetzt ??

- eher nicht: 30-50% bekommen sie nach Kassendaten ...

➤ **vergleichende Aussagen zu Wirkstoffen sind nicht möglich!**

- lediglich Hypothesen-Generierung
 - bedeuten niedrige Dosen (v.a. Apixaban) Unterdosierung?
 - ist Phenprocoumon anders zu bewerten als Warfarin?
-

„Real-World“-Daten aus Deutschland – etwas andere ...



- **Grunddaten zu NOAK = DOAK**
- **Datenlage bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern**
- **„Real-World“-Daten bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern**
- **DOAK zur Therapie der Atherosklerose (z.B. KHK)**
- **Datenlage für DOAK zur Therapie venöser Thromboembolien**
- **die neuen Antidota**

DOAK bei arteriellen Gefäßerkrankungen wie koronarer Herzkrankheit (KHK)

- **spezifisch zur Therapie der KHK**
 - Zulassung nur für **Rivaroxaban**
 - 2 x 2,5 mg/d **für 12 Mo nach akutem Koronarsyndrom** **zusätzlich** zu ASS plus Clopidogrel / Ticlopidin
 - 2 x 2,5 mg/d **bei KHK oder symptomatischer pAVK** mit hohem Risiko für Ereignisse **zusätzlich** zu ASS
- **embolischer Insult unklarer Quelle (ESUS)**
- **bei Vorhofflimmern und begleitender KHK**
 - Zulassung besteht für alle DOAK
 - im Rahmen von Triple-Therapien bei PCI und/oder AKS
 - bei chronischer KHK, dann statt VKA

Rivaroxaban bei stabiler KHK oder symptomatischer pAVK

ORIGINAL ARTICLE

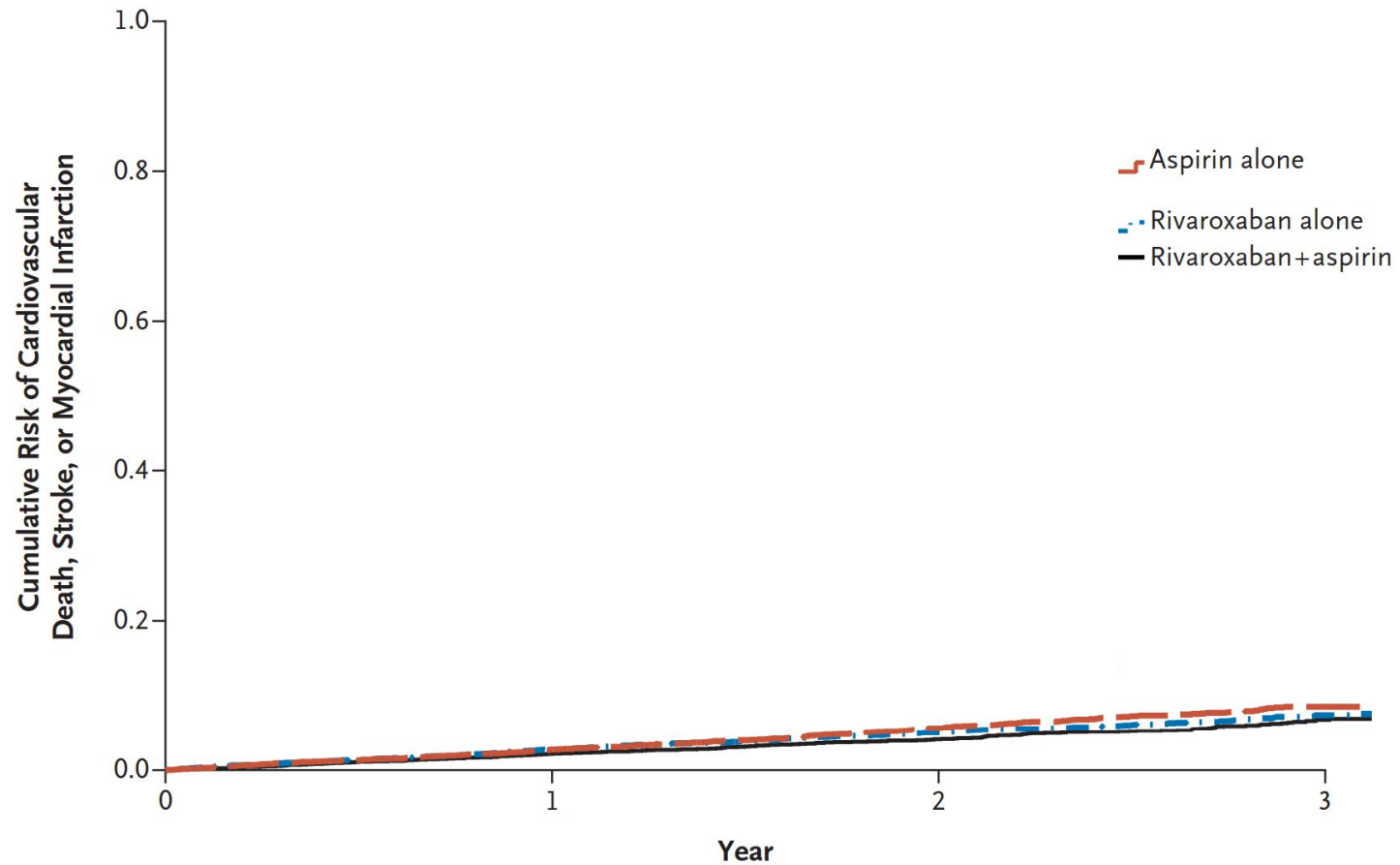
COMPASS-Studie

Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease

J.W. Eikelboom, S.J. Connolly, J. Bosch, G.R. Dagenais, R.G. Hart,
C. Yusuf, J. Perre, M. Yusuf, F. Yusuf, S. Yusuf, J. Yusuf, I. Yusuf, I.

- **27.395 Patienten mit stabiler KHK und/oder pAVK**
 - im Alter $<65a$ ≥ 2 Gefäßgebiete oder zusätzlich ≥ 2 Risiken (Rauchen, Diabetes, alter Insult, GFR <60 , Herzinsuffizienz)
- **2 x 2,5mg/d Riva + ASS vs. ASS vs. 2 x 5mg/d Riva**
- **prim. Endpunkt: CV-Todesfälle, Infarkte oder Insulte**

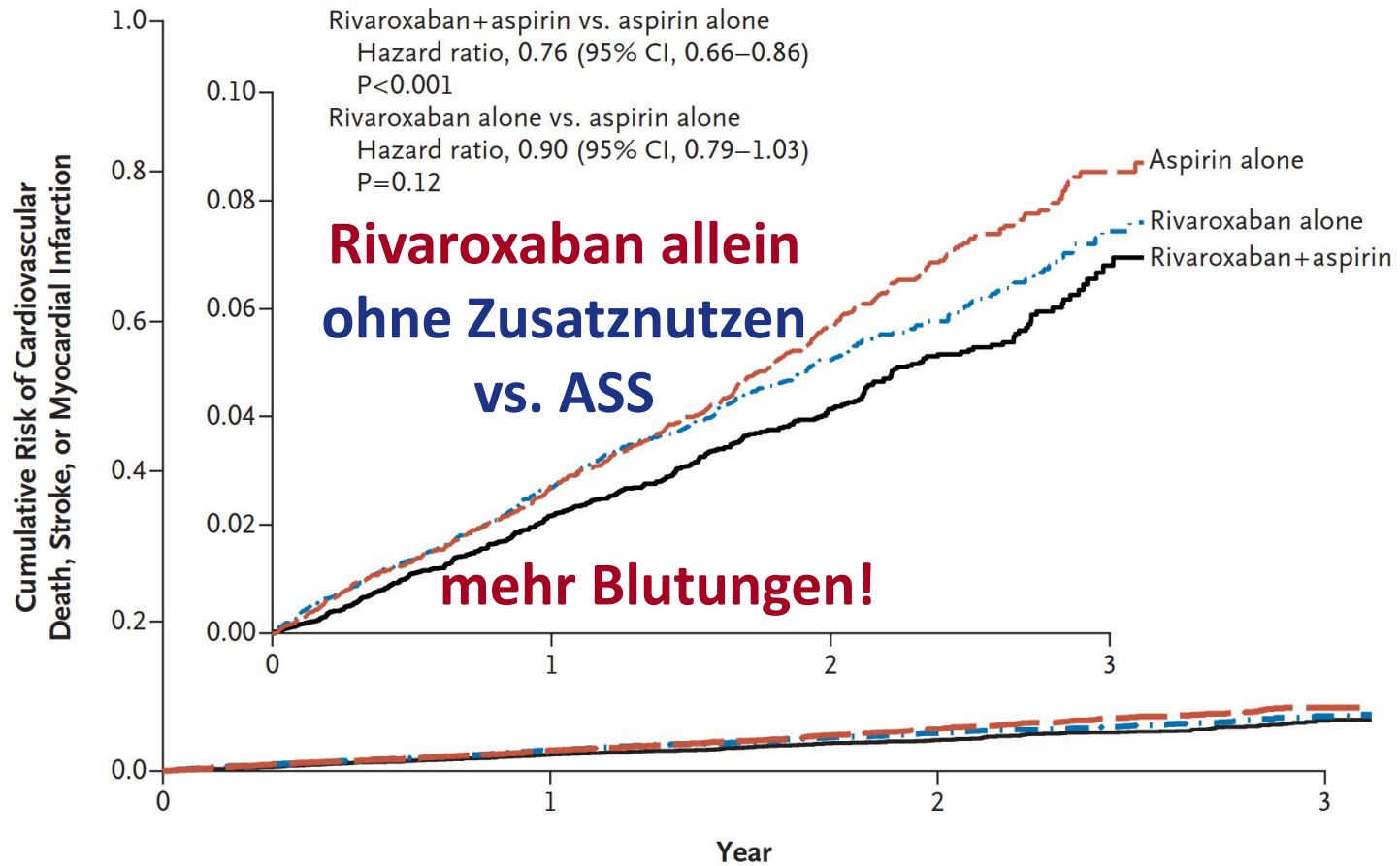
nach 23 Monaten Abbruch der Studie wg. Überlegenheit von Rivaroxaban + ASS



No. at Risk

Aspirin alone	9126	7808	3860	669
Rivaroxaban alone	9117	7824	3862	670
Rivaroxaban+aspirin	9152	7904	3912	658

nach 23 Monaten Abbruch der Studie wg. Überlegenheit von Rivaroxaban + ASS



No. at Risk

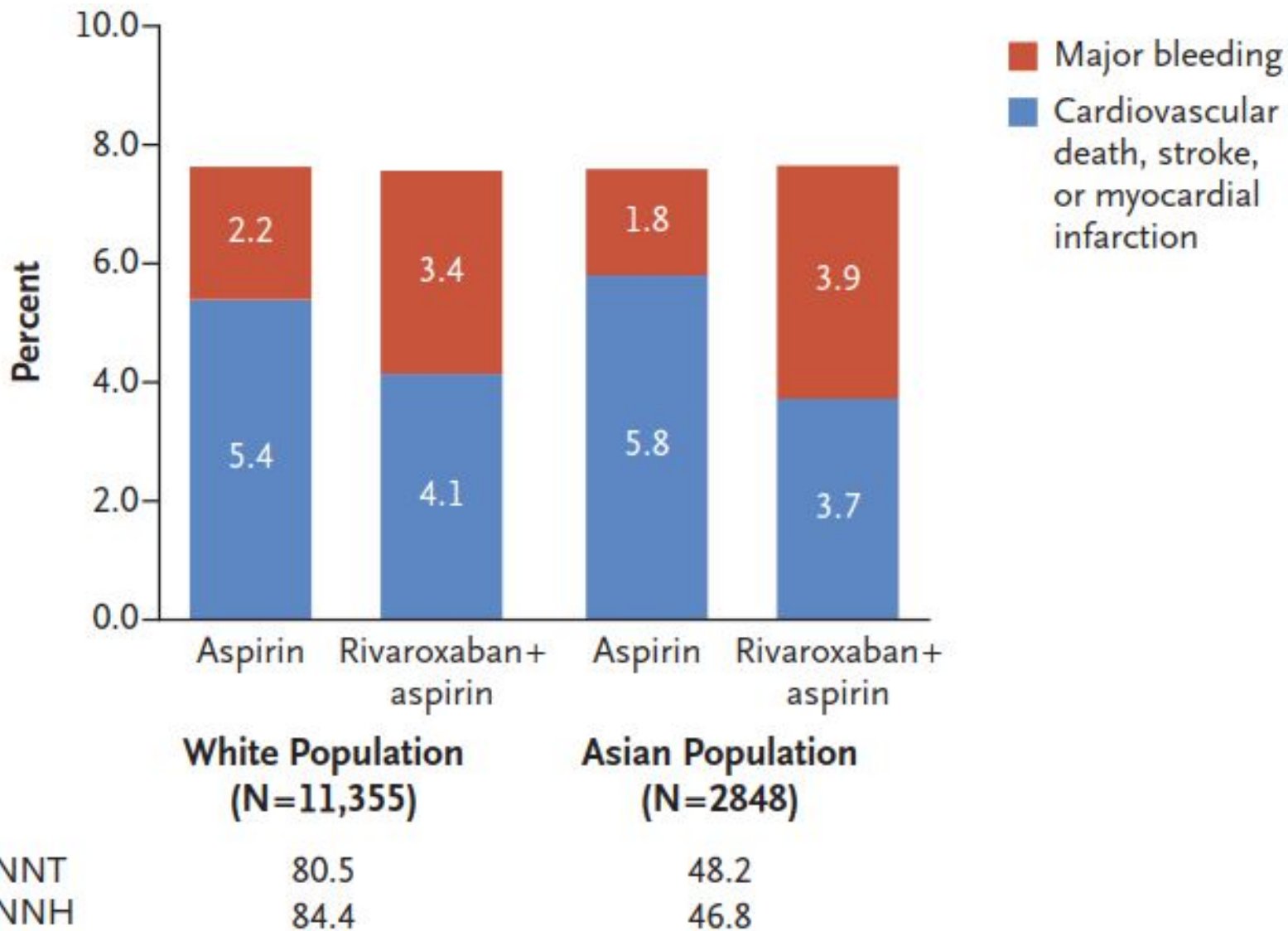
Aspirin alone	9126	7808	3860	669
Rivaroxaban alone	9117	7824	3862	670
Rivaroxaban+aspirin	9152	7904	3912	658

Ergebnisse nach im Mittel 23 Monaten

	Riva + ASS	ASS	p-Wert
PEP	4,1%	5,4%	<0,001
CV-Tod	1,7%	2,2%	=0,02
Insult	0,9%	1,6%	<0,001
Infarkt	1,9%	2,2%	=0,14
Mortalität	3,4%	4,1%	=0,01*
Blutung, maj.	3,1%	1,9%	<0,001
GI	1,5%	0,7%	<0,001
ICH	0,3%	0,3%	=0,60
Blutung, min.	9,2%	5,5%	<0,001

Netto-Effekt = 0

(Gefäßereignisse + schwere Blutungen)



Probleme und Fazit zu **COMPASS**

- **vorzeitiger Studienabbruch** schon nach „halber Laufzeit“
 - Effektüberschätzung sehr wahrscheinlich
- **Mortalitätsreduktion nicht belegt** (lt. Aussage der EMA)
- **bei Patienten >75 Jahre überwiegt der Schaden**
 - CV-Ereignisse -0,7% maj. Blutungen +2,7%
- **pAVK-Patienten (27%) waren untertherapiert**
 - bei pAVK Clopidogrel effektiver als ASS und Standard
 - CAPRIE 1996: pro Jahr 1,2% weniger CV-Tod, Infarkt, Insult
- **seitens der FDA keine Zulassung** (wie für Rivaroxaban beim ACS)

Fazit: **Allenfalls bei sehr hohem Gefäß- und
nur geringem Blutungsrisiko**

DOAK bei arteriellen Gefäßerkrankungen wie koronarer Herzkrankheit (KHK)

- spezifisch zur Therapie der KHK
 - Zulassung nur für Rivaroxaban
 - 2 x 2,5 mg/d für **12 Mo** nach akutem Koronarsyndrom zusätzlich zu ASS plus Clopidogrel / Ticlopidin
 - 2 x 2,5 mg/d bei **KHK oder symptomatischer pAVK** mit hohem Risiko für Ereignisse zusätzlich zu ASS
- **embolischer Insult unklarer Quelle (ESUS)**
- bei Vorhofflimmern und begleitender KHK
 - Zulassung besteht für alle DOAK
 - im Rahmen von Triple-Therapien bei PCI und/oder AKS
 - bei chronischer KHK, dann statt VKA

embolischer Insult unklarer Ursache (ESUS) – Indikation für DOAK?

Was ist überhaupt ein **ESUS**?

- ischämischer Insult, durch Bildgebung nachgewiesen
- keine Atherosklerose extrakranieller Gefäße, die mit >50% Stenose des versorgten ischämischen Areals einhergeht
- keine kardiale Emboliequelle (VHF, Ventrikelthrombus, künstliche Herzklappe, schwere Mitralstenose u.a.)
- keine andere erkennbare Emboliequelle

Frage – liegen doch therapiebedürftige VHF-Episoden vor?

- ? ab **wann** ist **VHF** eigentlich (therapiebedürftiges) **VHF**?
 - ? muss im **Screening** entdecktes VHF antikoaguliert werden?
 - ? muss bei VHF als **Zufallsbefund** antikoaguliert werden?
 - ? **wie lang** müssen dann ggfs. die **Episoden** mindestens sein?
-

embolischer Insult unklarer Ursache (ESUS)

– vorweg: **keine Indikation für DOAK!!**

Was ist überhaupt ein **ESUS**?

- ischämischer Insult, durch Bildgebung nachgewiesen
- keine Atherosklerose extrakranieller Gefäße, die mit >50% Stenose des versorgten ischämischen Areals einhergeht
- keine kardiale Emboliequelle (VHF, Ventrikelthrombus, künstliche Herzklappe, schwere Mitralstenose u.a.)
- keine andere erkennbare Emboliequelle

Frage – liegen doch therapiebedürftige VHF-Episoden vor?

- ? ab **wann ist VHF** eigentlich (therapiebedürftiges) **VHF**?
 - ? muss im **Screening** entdecktes VHF antikoaguliert werden?
 - ? muss bei VHF als **Zufallsbefund** antikoaguliert werden?
 - ? **wie lang müssen** dann ggfs. die **Episoden** mindestens sein?
-

embolischer Insult unklarer Ursache (**ESUS**) – Antikoagulation oder **ASS**?

ORIGINAL ARTICLE

Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source

R.G. Hart, M. Sharma, H. Mundl, S.E. Kasner, S.
B. Swaminathan, P. Lavados, Y. Wang, Y. Wang

NAVIGATE ESUS

- doppelblinde RCT, 7.213 Patienten nach ESUS-Insult
- **Rivaroxaban (15 mg/d) vs. ASS (100 mg/d)**
- **nach im Median 11 Mo. keine Reduktion der Insult-Rezidive**
 - weder ischämische noch hämorrhagische Insulte seltener
- **aber auch: keine Unterschiede bzgl. schwerer Blutungen**
- übrigens Episoden von **VHF bis 6 Minuten in 20 Std. erlaubt**

embolischer Insult unklarer Ursache – Antikoagulation oder ASS?

ORIGINAL ARTICLE

Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source

H.-C. Diener, R.L. Sacco, J.D. Easton, C.B. Granger,

RE-SPECT ESUS

- doppelblinde RCT, 5.390 Patienten nach ESUS-Insult
- Episoden von VHF bis 6 Minuten in 20 Stunden erlaubt
- **Dabigatran (2 x 110/150 mg/d) vs. ASS (100 mg/d)**
- **nach im Mittel 19 Mo. keine Reduktion der Insult-Rezidive**
 - weder ischämische noch hämorrhagische Insulte seltener
- **aber auch: keine Unterschiede bzgl. schwerer Blutungen**

DOAK bei arteriellen Gefäßerkrankungen wie koronarer Herzkrankheit (KHK)

- spezifisch zur Therapie der KHK
 - Zulassung nur für Rivaroxaban
 - 2 x 2,5 mg/d für **12 Mo** nach akutem Koronarsyndrom zusätzlich zu ASS plus Clopidogrel / Ticlopidin
 - 2 x 2,5 mg/d bei **KHK oder symptomatischer pAVK** mit hohem Risiko für Ereignisse zusätzlich zu ASS
- embolischer Insult unklarer Quelle (ESUS)
- bei **Vorhofflimmern und begleitender KHK**
 - Zulassung besteht für alle DOAK
 - im Rahmen von Triple-Therapien bei PCI und/oder AKS
 - bei chronischer KHK, dann statt VKA

Vorhofflimmern plus PCI oder AKS

- Indikation für orale Antikoagulation plus (passager) duale Plättchenhemmung (DAPT) zur Reduktion Stentthrombosen
- bis vor einigen Jahren **langjähriger Standard**
VKA mit INR 2 – 2,5 + Clopidogrel + ASS = Triple-Therapie
 - Dauer der DAPT abhängig von Stenttyp, AKS oder elektive PCI
- seit **WOEST-Studie** Hinweise, dass **VKA + Clopidogrel** reicht
- aktuelle **Leitlinien (AHA / ESC*) empfehlen** mittlerweile in solchen Situationen **DOAK statt VKA**
- und auch zur Dauertherapie (Monat 12 ff.) **DOAK statt VKA**
- mittlerweile 4 relevante RCT zu dem Thema

Rivaroxaban:	PIONEER	Dabigatran:	RE-DUAL
Apixaban:	AUGUSTUS	Edoxaban:	ENTRUST

Rivaroxaban statt VKA bei Antikoagulation wegen VHF + PCI-Indikation

ORIGINAL ARTICLE

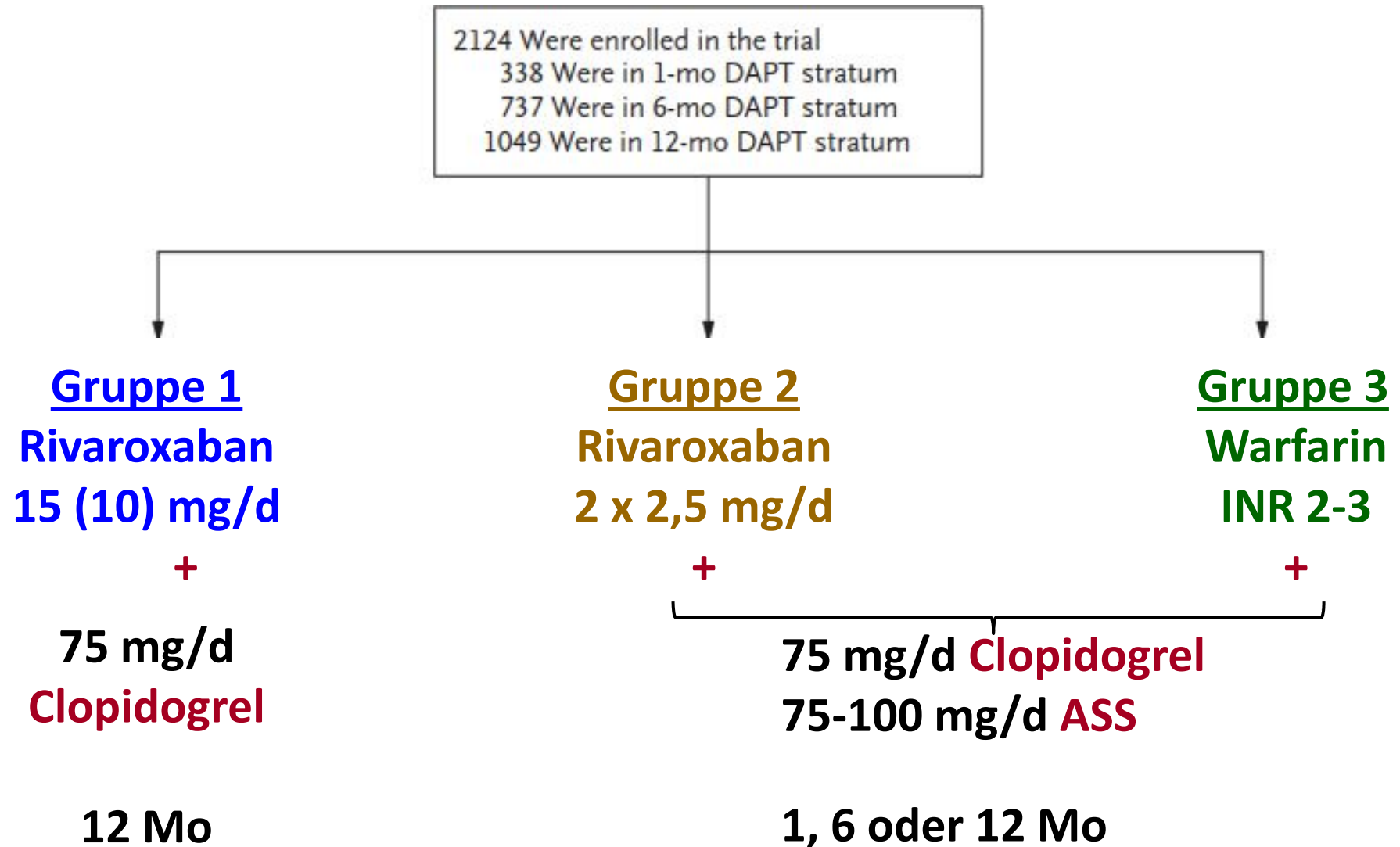
Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI

C. Michael Gibson, M.D., Roxana Mehran, M.D.,
Jonathan Halperin, M.D., Freek W. Verheugt, M.D.

PIONEER-Studie

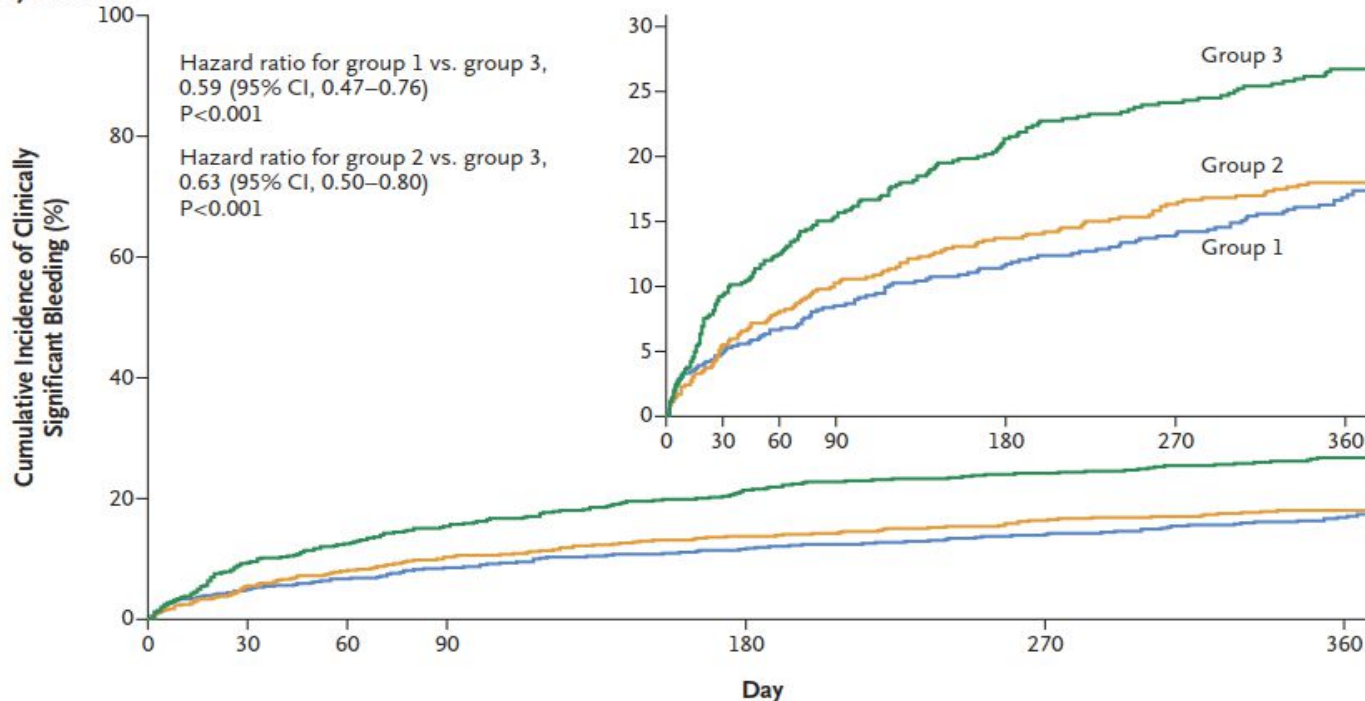
- **2.124 Patienten mit Vorhofflimmern und Indikation für orale Antikoagulation und für eine PCI**
 - 50% elektiv, 50% wegen eines akutes Koronarsyndroms
 - in 66% DES; Dauer der DAPT von Untersuchern bestimmt
- **Vergleich von 3 Strategien nach 1:1:1 Randomisierung**

die 3 Strategien der **PIONEER-Studie**



Ergebnisse der PIONEER-Studie

Primary Safety End Point



nach 6 Mo:

22,6%

15,8%

14,6%

No. at Risk

Group 1	696	628	606	585	543	510	383
Group 2	706	636	600	579	543	509	409
Group 3	697	593	555	521	461	426	329

Endpunkt: „klinisch signifikante Blutungen“ = major + minor bleeding + bleeding „requiring medical attention“

offene Fragen bei der PIONEER-Studie

- nur die **Blutungen „requiring medical attention“** waren unter Rivaroxaban **signifikant seltener**
 - Arztkontakte zählten z.B. bereits als Ereignis – Relevanz unklar
 - für **anderen Blutungen (minor & major) kein Unterschied**
 - bezgl. **kardiovaskulärer Ereignisse (CV-Todesfälle, Infarkte, Insulte, Stentthrombosen) keine Aussagen möglich**
 - hier geprüfte **Rivaroxaban-Dosierungen** sind für VHF gar nicht zugelassen und **unterdosiert**
 - dagegen **Warfarin überdosiert** – bei DAPT + VKA werden INR-Werte von 2 – 2,5 empfohlen
- **Ergebnisse der PIONEER-Studie nicht verwertbar!!**

duale mit Dabigatran statt klassischer Triple bei Antikoagulation wg. VHF + PCI-Indikation

Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation

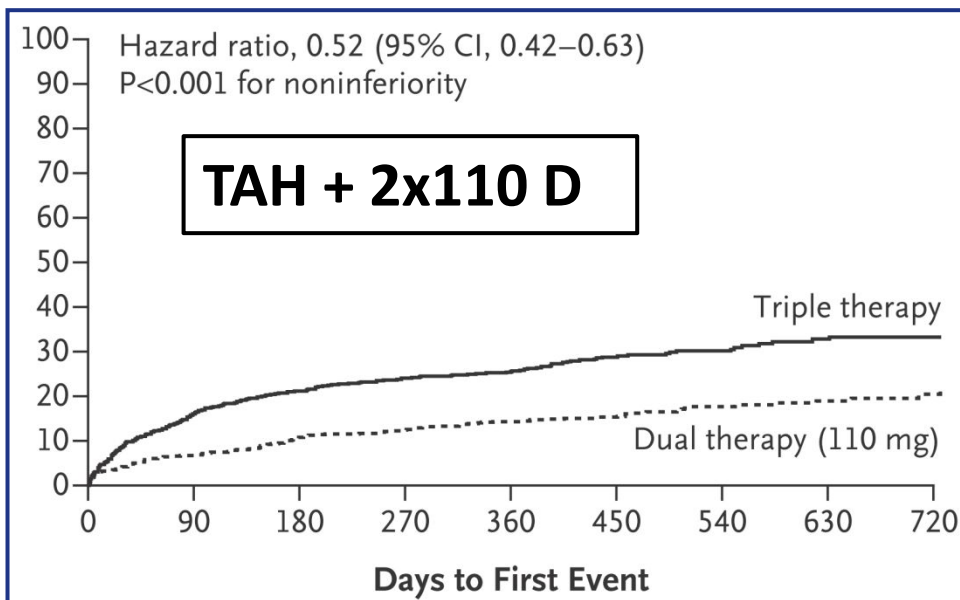
Christopher P. Cannon, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Greg
Stephen G. Ellis, M.D., Takeshi Kimura, M.D., Michael Maeng, M.D., Ph.D., Bela Merk
Llywelyn Zeumer, M.D., Savion Cropper, M.D., Ph.D., Metias Nordaby, M.D., Eva Kleins, M.Sc., Ph.D.

RE-DUAL

- 2.725 Patienten mit VHF und Indikation zur PCI mit Stent
- **duale Therapie mit Dabigatran vs. klassische Triple-Therapie**
 - Ticagrelor oder Clopidogrel + 2 x 110mg Dabigatran
 - Ticagrelor oder Clopidogrel + 2 x 150mg Dabigatran
 - Ticagrelor oder Clopidogrel + ASS + VKA mit INR 2-3
 - ASS bei BMS für 1 Monat, bei DES für 3 Monate
- primärer Endpunkt: **schwere plus klinisch relevante Blutungen**
nach im Mittel 14 Monaten

schwere plus klinisch relevante Blutungen

TAH + Dabigatran vs. Triple

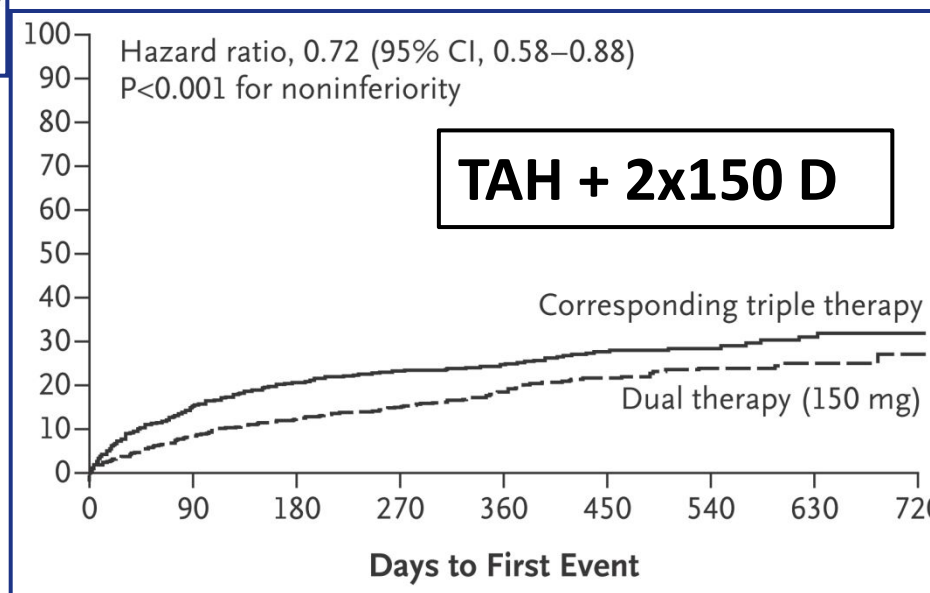


15,4% vs. 26,9%

- TIMI Major:** -2,4%
- ICH:** -0,7%
- Tod:** +0,7%
- Infarkt:** +1,5%
- Insult:** +0,4%

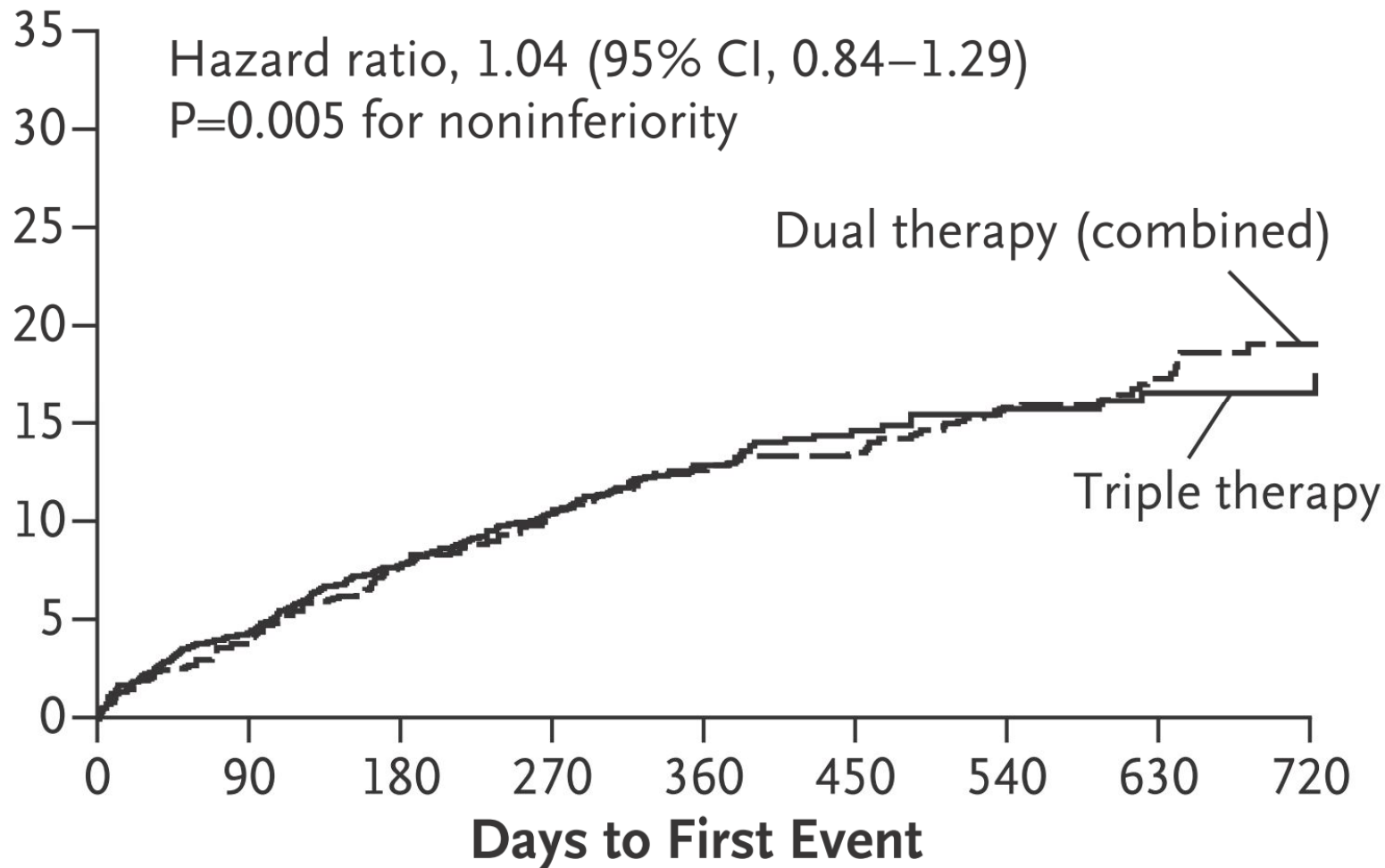
20,2% vs. 25,7%

- TIMI Major:** -1,8%
- ICH:** -0,9%
- Tod:** -0,7%
- Infarkt:** +0,5%
- Insult:** +0,2%



thromboembolische Ereignisse (Kombi) TAH + Dabigatran vs. Triple

Kombi = infarction, stroke, systemic embolism, death, unplanned revascularization



duale mit Dabigatran statt Triple bei Antikoagulation wegen VHF + PCI-Indikation

- grundsätzlich **vielversprechender Ansatz** – mit mehreren **ABERS:**
 1. VKA in der Kontrollgruppe mit INR 2-3 überdosiert und entsprach nicht den Leitlinien
 2. laut Leitlinien soll Ticagrelor im Rahmen einer Triple-Therapien nicht eingesetzt werden
 3. interessanter und adäquater wäre ein Vergleich mit der „klassischen“ dualen Therapie gewesen (WOEST-Studie!)
Clopidogrel + VKA vs. Clopidogrel + Dabigatran
 4. Effektivität der 110mg-Dosis von Dabigatran unsicher
HRs für Infarkte, Insulte, Embolien, Todesfälle, Revaskularisationen 1,12-1,86!

duale mit Edoxaban statt klassischer Triple bei Antikoagulation wg. VHF + PCI-Indikation

Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial

ENTRUST-AF PCI

Pascal Vranckx, Marco Valgimigli, Lars Eckardt, Jan Tijssen, Thorsten Lewalter, Giuseppe Gargiulo,

- **1.506 Patienten mit VHF und elektiver PCI oder wegen AKS**
Clopidogrel / Ticagrelor + Edoxaban vs.
Clopidogrel / Ticagrelor + ASS + VKA (ASS 1-12 Mo / INR 2-3)
- **schwere + klinisch relevante Blutungen nach 12 Mo gleich**
- **für kardiovaskuläre Ereignisse (Infarkte, Stentthrombosen etc.) keine Aussagen möglich (unterpower)**
- **Resultate von ENTRUST-AF PCI kaum verwertbar!**

Apixaban ± ASS statt klassischer Triple bei Antikoagulation wg. VHF + PCI-Indikation

ORIGINAL ARTICLE

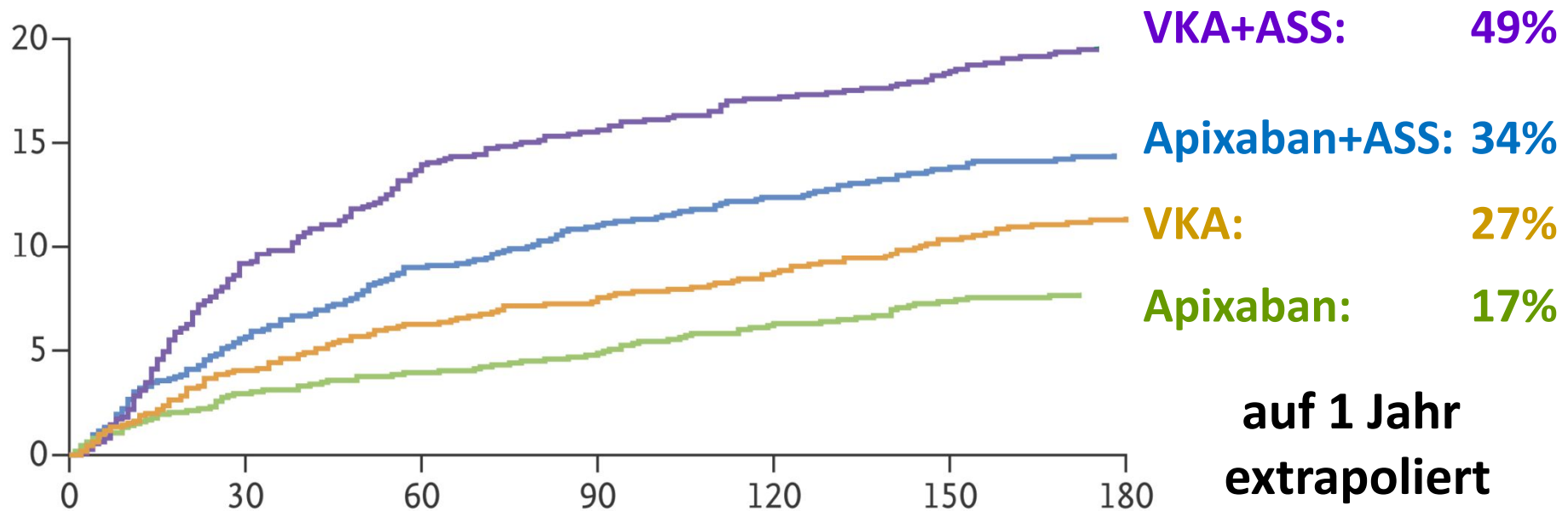
Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation

Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Gretchen Heizer, M.S., R

AUGUSTUS

- **4.614 Patienten mit VHF und elektiver PCI oder wegen AKS**
- **alle Patienten erhalten für 6 Mo Clopidogrel / Ticagrelor**
- **2 Vergleiche in einem 2 x 2 faktorielles Design**
 - **Apixaban vs. VKA** (mit INR 2-3)
 - **ASS vs. Placebo**
- **schwere + klinisch relevante Blutungen nach 6 Monaten**

schwere + klinisch relevante Blutungen in AUGUSTUS



- **koronare und thromboembolische Ereignisse gleich**
– hierfür aber **unterpower!**
- **kein Standardarm** – für das untersuchte Kollektiv wäre eine differenzierte antithrombotische Therapie nötig gewesen
– je nach elektiver PCI, PCI bei AKS und nach Typ der Stents

Apixaban ± ASS statt klassischer Triple bei Antikoagulation wg. VHF + PCI-Indikation

- schwere oder klinisch relevante nichtschwere Blutungen nach ISTH-Definition sind unter Apixaban um 4,2% seltener als unter Cumarin, unter ASS um 7,1% häufiger als unter Plazebo
- **schwere Blutungen nach ISTH-Definition sind unter Apixaban um 1,6% seltener**, unter ASS um 1,8% häufiger
- **nach anderen Definitionen** für schwere Blutungen sind die **Unterschiede jedoch nicht signifikant**
- für koronare und thromboembolische Ereignisse finden sich keine Unterschiede; hierfür ist die Studie deutlich unterpowert
- wegen gravierender methodischer und konzeptioneller Mängel sind die **Ergebnisse der AUGUSTUS-Studie für die Praxis bedeutungslos** – zur Klärung des optimalen Vorgehens bei antikoagulierten Patienten, die einer PCI bedürfen oder ein akutes Koronarsyndrom erleiden, tragen sie nicht bei

Fazit zu den vier DOAK-Studien bei Vorhofflimmern + PCI oder AKS

Rivaroxaban: **PIONEER** Dabigatran: **RE-DUAL**

Apixaban: **AUGUSTUS** Edoxaban: **ENTRUST**

- alle untersuchen primär die Rate schwerer und klinisch relevanter Blutungen – nicht die Rate kardiovaskulärer Ereignisse
 - hierfür sind alle unterpowert
- VKA sind in den Vergleichsarmen durchweg überdosiert
- die DOAK sind dagegen zum Teil unterdosiert
- alle vier RCT weisen von der Konzeption und Methodik weitere Mängel auf
- ? **können DOAK bei Triple-Therapien VKA ersetzen?**
- **möglicherweise ... richtig belegt ist das nicht ...**

- **Grunddaten zu NOAK = DOAK**
- **Datenlage bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern**
- **„Real-World“-Daten bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern**
- **DOAK zur Therapie der Atherosklerose (z.B. KHK)**
- **Datenlage für DOAK zur Therapie venöser Thromboembolien – cursorisch ...**
- **die neuen Antidota**

DOAK vs. Warfarin zur Therapie venöser Thromboembolien

Studie	Rivaroxaban				Dabigatran		Apixaban		Edoxaban	
	EINSTEIN-DVT		EINSTEIN-PE		RE-COVER I+II		AMPLIFY		Hokusai-VTE	
Patienten	3.449		4.832		5.107		5.395		8.292	
Vergleich	R	W	R	W	D	W	A	W	E	W
Thromboembolie-Rezidiv	2,1%	3,0%	2,1%	1,8%	2,4%	2,2%	2,3%	2,7%	3,2%	3,5%
	p < 0,001 ^a		p < 0,003 ^a		p < 0,001 ^a		p < 0,001 ^a		p < 0,001 ^a	
schwere Blutung	0,8%	1,2%	1,1%	2,2%	1,4%	2,0%	0,6%	1,8%	1,4%	1,6%
	n. s.		p = 0,003 ^b		n. s.		p < 0,001 ^b		n. s.	
Mortalität	2,2%	2,9%	2,4%	2,1%	1,8%	1,8%	1,5%	1,9%	3,2%	3,1%
	n. s.		n. s.		n. s.		n. s.		n. s.	
a: p-Wert für Nichtunterlegenheit b: p-Wert für Überlegenheit										

DOAK zur Therapie akuter venöser Thromboembolien

- **Apixaban* + ggfs. Rivaroxaban sind Alternativen für VKA zur Therapie + Rezidiv-Prophylaxe venöser Thromboembolien**
 - spezifischen Kontraindikationen und/oder Unverträglichkeiten
 - keine INR-Kontrollen der keine INR-Einstellung möglich
 - voraussichtlich kurze Therapiedauer von z.B. 3 Monaten
- **gegen Änderung des bisherigen Standards (VKA) sprechen**
 - keine ausreichenden Vergleichsdaten gegenüber VKA in der verlängerten Erhaltungstherapie (mehr als 6 Mo nach VTE)
 - keine Laborkontrollen für die Routine
 - Preis fast 20fach höher als von VKA
- **Dabigatran + Edoxaban** für VTE-Therapie uninteressant**
 - Heparin wäre nötig; keine besseren Daten als Warfarin

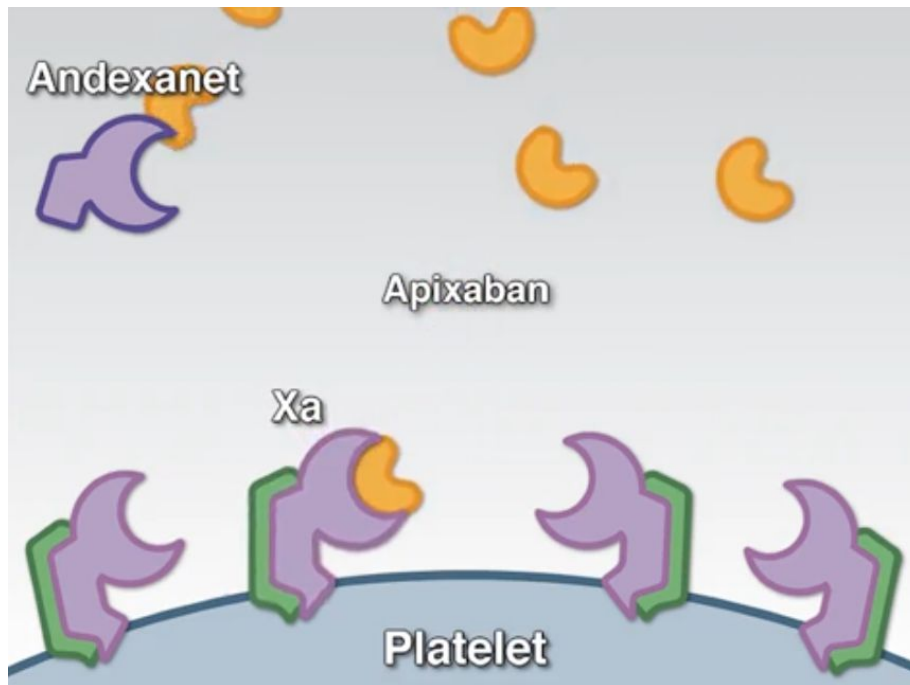
* G-BA: BAnz AT 24.03.2015 B2 – Hinweis für geringen Zusatznutzen zur Initialtherapie

** G-BA: BAnz AT 23.02.2016 B4 – Zusatznutzen nicht belegt

- **Grunddaten zu NOAK = DOAK**
- **Datenlage bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern**
- **„Real-World“-Daten bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern**
- **DOAK zur Therapie der Atherosklerose (z.B. KHK)**
- **Datenlage für DOAK zur Therapie venöser Thromboembolien**
- **die neuen Antidota**

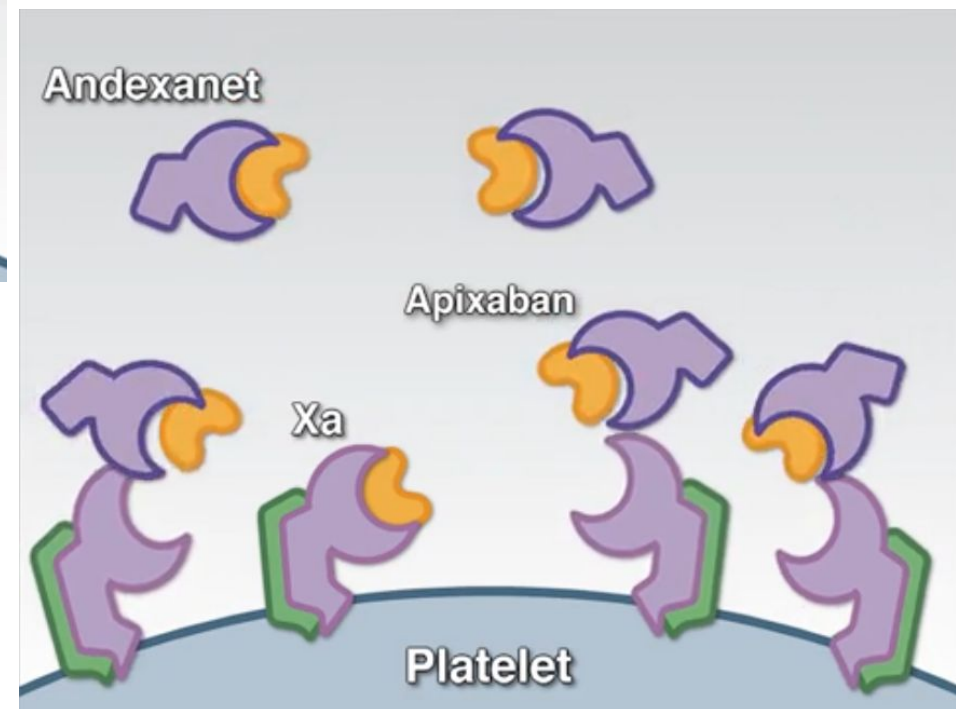
Andexanet alfa

neues Antidot für Apixaban + Rivaroxaban



- Bindung und **Sequestrierung** der **FXa-Inhibitoren**
- **Aufhebung** der Antikoagulation durch FXa-Inhibitoren
- **bedingte Zulassung für KKH**

- rekombinanter, **modifizierter FXa**
- enzymatisches Zentrum **inaktiv**
- Abspaltung der Bindungsdomäne an den Prothrombinasekomplex
- Hemmung des Gewebefaktor-Pathway-Inhibitors?



Zulassungsstudie ANNEXA 4

ORIGINAL ARTICLE

Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

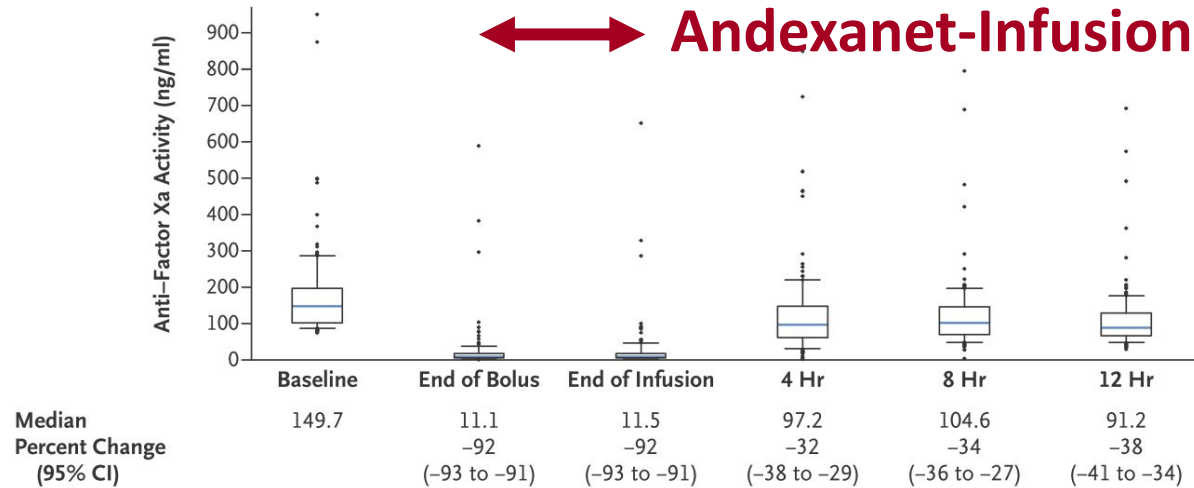
S.J. Connolly, M. Crowther, J.W. Eikelboom, C.M. Gibson, J.T. Curnutte,

- **prospektive klinische Studie ohne Kontrollgruppe**
- **352 Patienten mit schweren Blutungen unter FXa-Hemmern**
 - **intrakraniell 64%**, gastrointestinal 26%
 - in den 18 Std. zuvor Apixaban (55%) oder Rivaroxaban (36%) u.a.
- **Andexanet als Bolus, dann über 2 Std. intravenös; einmalig**
 - niedrige Dosierung: 400mg-Bolus, dann 4 mg/min über 120 min i.v.
 - hohe Dosierung: 800mg-Bolus, dann 8 mg/min über 120 min i.v.

Anti-FXa-Aktivität während der Infusion über 2h jeweils um 92% reduziert

Apixaban

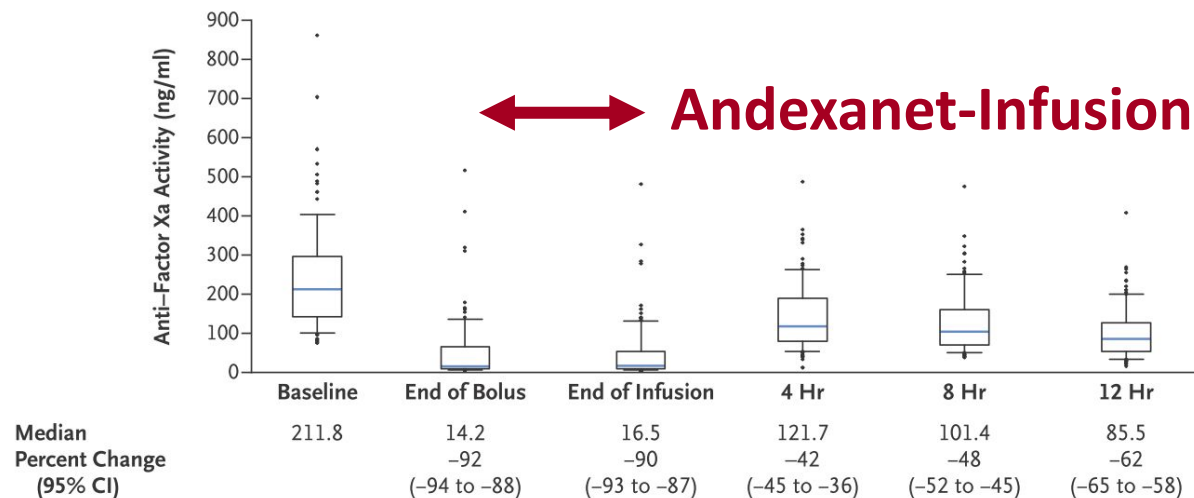
A Patients Who Received Apixaban



**um 62%
12 h nach
Ende der
Infusion**

Rivaroxaban

B Patients Who Received Rivaroxaban



**um 38%
12 h nach
Infusion**

klinische Ergebnisse ANNEXA 4

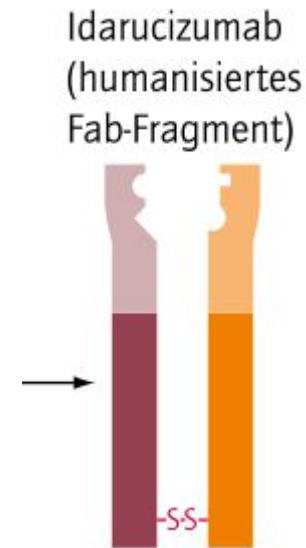
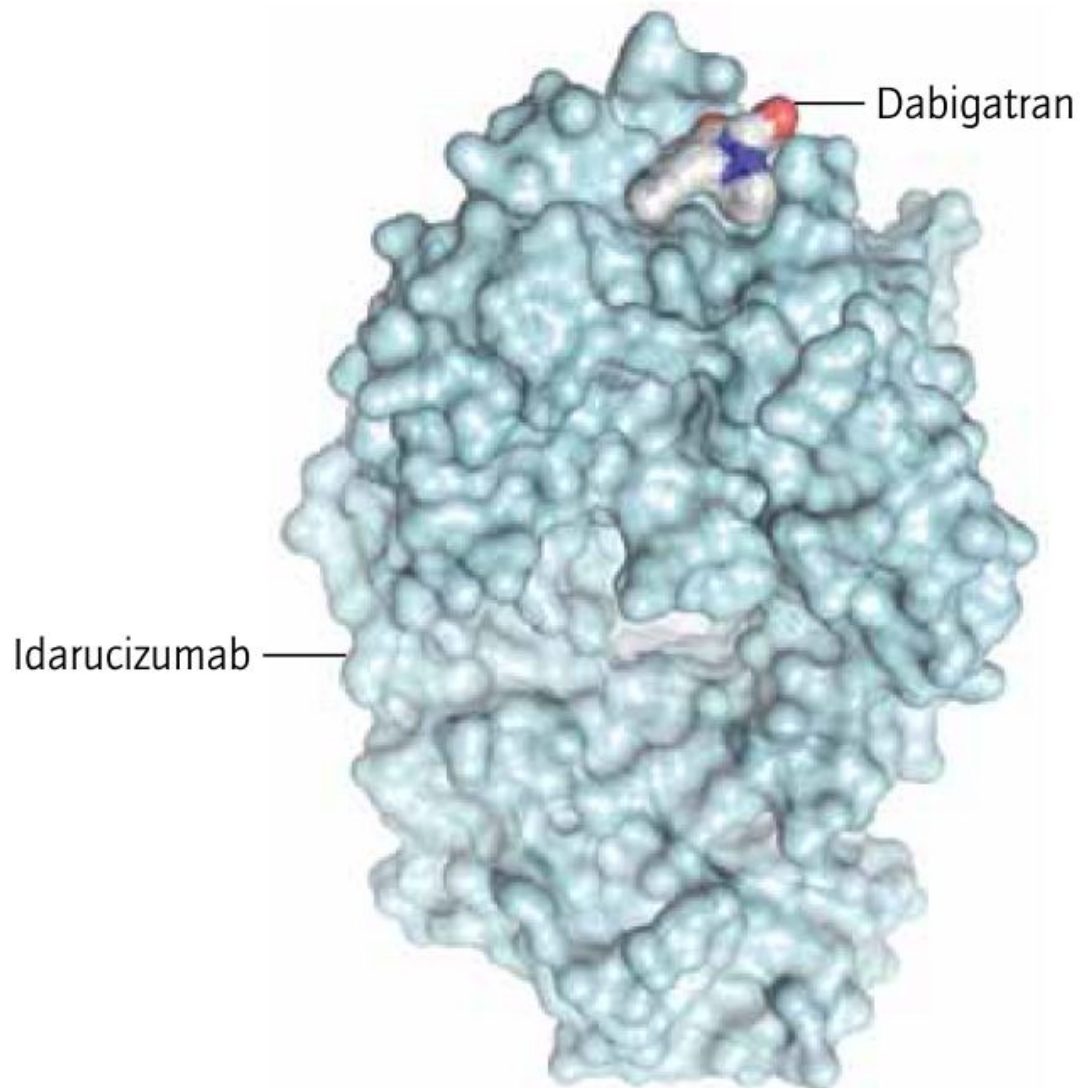
- **gute/sehr gute Blutstillung bei 82%** der Pat. nach 12 Std.
 - bei 68,7% sehr gut, bei 13,3% gut
 - **ABER: 98 Pat. ausgeschlossen** (Anti-FXa-Aktivität <75 ng/ml)
- **thrombotische Ereignisse bei 10,3% innerhalb von 30 Tagen**
 - 42 Ereignisse (24 arteriell, 18 venös) bei 36 Pat.
- **Mortalität 15,4% innerhalb von 30 Tagen**
 - 54 Patienten, bei 27 aus kardiovaskulären Gründen
 - Mortalität im Alter >75 Jahre 20,1%, in der EU 22,1%
- **Verträglichkeit sonst gut, keine neutralisierenden AK**
- **keine relevanten Subgruppeneffekte nach auslösendem Mittel, Dosis, Lokalisation der Blutung ...**

ANNEXA 4 vs. indirekte / historische Vergleiche

- **mit Prothrominkomplex-Konzentraten (4F-PCC) bei Blutungen unter NOAKs (ICB in 55-70%) nach 30 Tagen:***
 - gute Blutstillung **68-81%**
 - Thromboembolien **0-8%**
 - Sterblichkeit **14-32%**
 - **tödlicher Verlauf schwerer Blutungen (fatal / major bleeds) in den Zulassungsstudien – nach 1,8 bzw. 1,9 Jahren:**

ARISTOTLE	unter Apixaban	34/327 =	10,4%
ROCKET AF	unter Rivaroxaban	27/395 =	6,8%
- **Fazit:**
- klinischer **Nutzen** bisher **nicht belegt**
 - **Klärung** durch RCT vs. „usual care“ **kaum zu erwarten**

Idarucizumab – Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers gegen Dabigatran



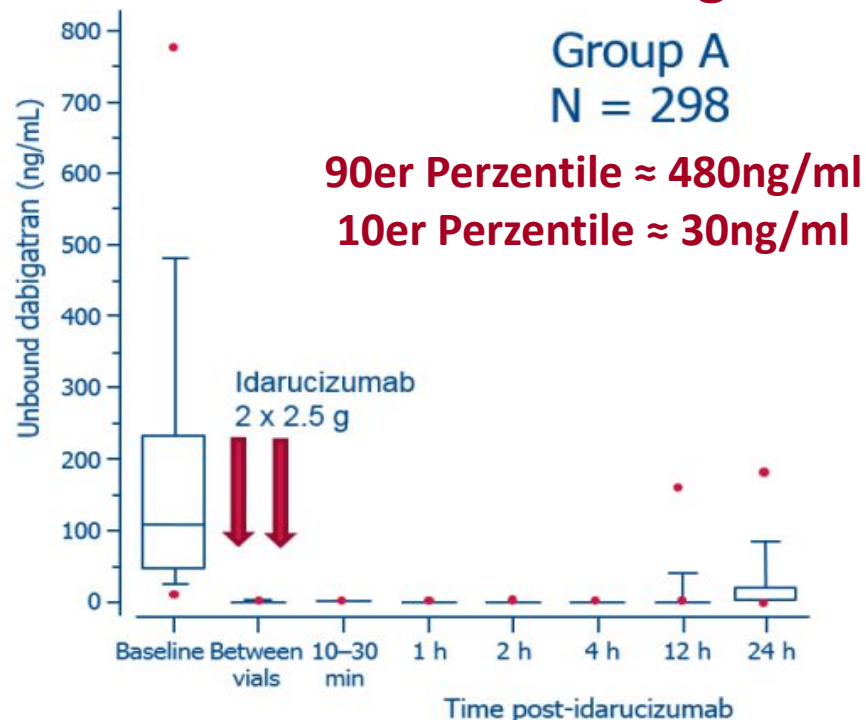
- **MG** 47.800 D
- **Dosis** 2x2,5g
- **HWZ** 4-8 Std.
- **Kosten** 2.500€

Idarucizumab – Dabigatran-Antidot

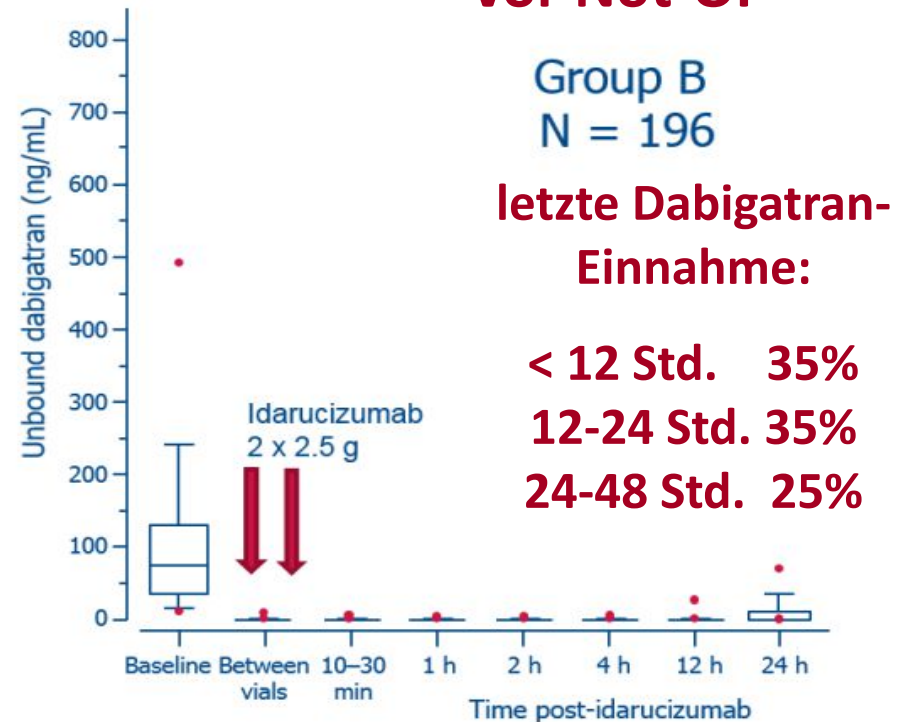
Spiegel bei 494 Patienten in RE-VERSE AD

RESULTS: Unbound Dabigatran Levels Showing Reversal of Dabigatran Anticoagulation with Idarucizumab

Blutung



vor Not-OP



Median and 25th/75th percentiles

T 10th/90th percentiles

• 5th/95th percentiles

Klinische Verläufe in der RE-VERSE AD-Studie

- **Gruppe A, 298 Patienten mit Blutungen:**
 - Zeit bis Blutungsstopp bei **98 Pat. mit ICH nicht beurteilbar**
 - bei den übrigen 200 Pat. bei 68% Blutungsstopp innerhalb von 24 Stunden nach Gabe
 - im Median nach 2,5 Stunden
- **Gruppe B, 196 Patienten vor Not-OP:**
 - bei **93,4% Hämostase** vor geplantem Eingriff **normalisiert**
 - bei 6,6% Hämostase noch gering / mäßig beeinträchtigt
- **Thromboembolien**
 - nach 30 Tagen bei 4,5% der Patienten
 - nach 90 Tagen bei 6,3%

Mortalität in der RE-VERSE AD-Studie

Follow-up	Group A (N = 298)	Group B (N = 196)
30 days		
Patients at risk, n	250	164
Mortality, %	12.3	12.4
90 days		
Patients at risk, n	149	105
Mortality, %	18.7	18.5

- Letalität intrakraniellen Blutungen: bisher nicht berichtet
- **Letalität lebensbedrohlicher Blutungen** unter Dabigatran betrug in RE-LY nach 2 Jahren – ohne Antidot: **17,9% bzw. 17,7% ...!**

Fazit: Ergebnisse ohne Vergleich nicht verwertbar!

Vielen Dank !