

Direkte Antikoagulantien (DOAK) – Schwachstellen und offene Fragen

Univ. Prof. Dr. Claudia Stöllberger
KA Rudolfstiftung, Wien, Österreich

Interessenskonflikte

Mitglied von MEZIS,
der Initiative unbestechlicher Ärztinnen und Ärzte

DOAK

- Schwachstellen
 - Vergleich mit Vitamin-K-Antagonisten
 - “Zahlenspiele” oder “Der Teufel sitzt im Detail”
 - Fehlen von unabhängigen Daten
 - Antagonist
- Offene Fragen
 - Alte Patienten
 - Hirnblutung in der Anamnese
 - Arzneimittelinteraktionen
 - Langzeitfolgen

Vitamin K Antagonisten (VKA)

Name	Halbwertszeit	Wird verwendet in
Warfarin	35-45 Stunden (1.5-2 Tage)	USA, Großbritannien, Benelux-Staaten
Phenprocoumon (Marcumar)	156 Stunden (6.5 Tage)	Deutschland, Österreich
Acenocoumarol (Sintrom)	8 -11 Stunden	Schweiz, Westösterreich

Qualität der VKA-Therapie...

- ...wird gemessen durch “Time in therapeutic range” (TTR)
- TTR in Deutschland (Phenprocoumon)
 - 75% [*Prochaska, 2015*]
 - 82 % [*Le Heuzy, 2014*]
- England
 - > 80% durch INR-Selbstkontrolle [*Ward, 2015*]

Studie	Substanz	TTR, % (IQR)
RE-LY	Dabigatran vs. Warfarin	57 (54-78)
ROCKET-AF	Rivaroxaban vs. Warfarin	58 (43-71)
ARISTOTLE	Apixaban vs. Warfarin	66 (52-77)
ENGAGE TIMI 48	Edoxaban vs. Warfarin	68 (57-77)

Apixaban – ARISTOTLE-Studie:

- Keine Information über „vital status“ am Ende der Studie über 380 Patienten
 - N=199 Einwilligung zurückgezogen
 - » N=92 in Apixaban-Gruppe
 - » N=107 in Warfarin-Gruppe
 - N=69 „lost to follow-up“
 - » N=35 in Apixaban-Gruppe
 - » N=34 in Warfarin-Gruppe
- Nach Adam Riese *1492
 - $199 + 69 = 268$
 - $380 - 268 = \mathbf{112}$



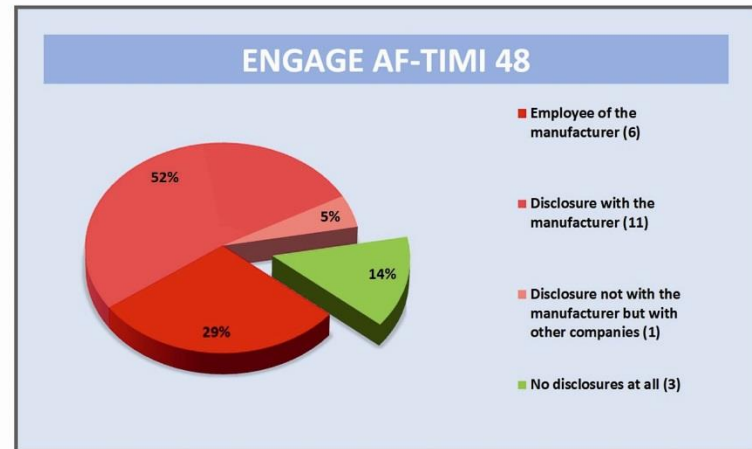
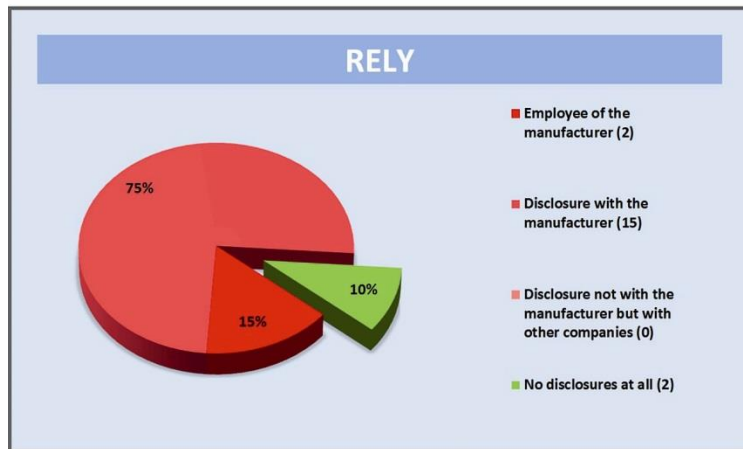
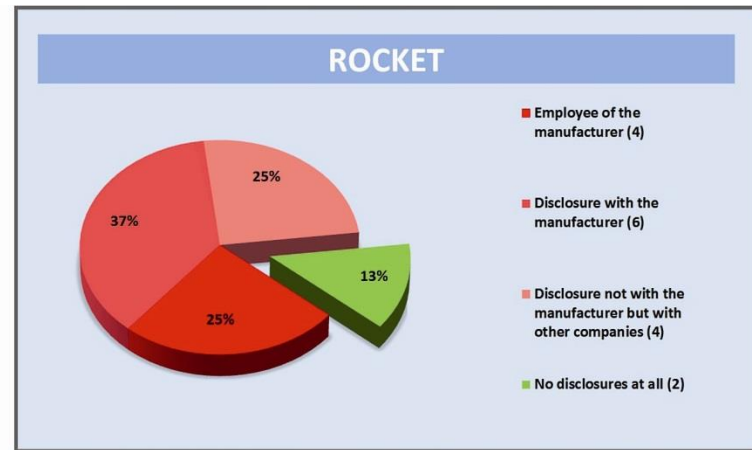
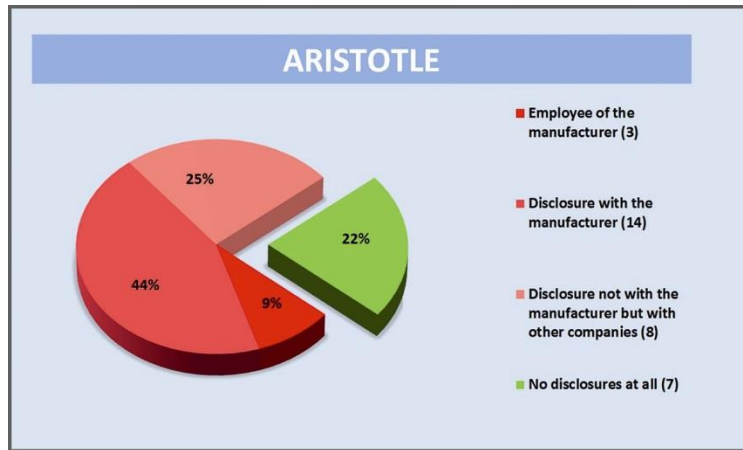
112 Patienten sind ja nur 0.62%? Ereignisse in absoluten Zahlen

Ereignis	Apixaban	Warfarin	Differenz
Schlaganfall	199	250	51
Intrakranielle Blutung	52	122	70
Schwere extrakranielle Blutung	275	340	65
Schwere oder relevante Blutung	613	877	264
Tod	603	669	66
Schlaganfall/schwere Blutung/Tod	1009	1168	159

Nehmen wir einmal an.... *[Stöllberger, 2015]*

- Annahme 1: Gleiche Verteilung der 112 Patienten auf beide Gruppen, und alle 56 Patienten in der Apixaban-Gruppe haben ein Ereignis erlitten
 - **Keine Unterschiede in Hinblick auf Schlaganfall/Embolie, Mortalität und extrakranielle Blutung.**
- Annahme 2: Alle 112 fehlenden Patienten sind in der Apixaban-Gruppe und haben ein Ereignis erlitten.
 - **In der Apixaban-Gruppe mehr Schlaganfälle/Embolien als in der Warfarin-Gruppe,**
 - **intrakranielle Blutungen seltener in der Apixaban-Gruppe,**
 - **bezüglich aller anderen Ereignisse keine Unterschiede zur Warfarin-Gruppe.**

DOAK-Studien und Interessenskonflikte



DOAK-Register

Name	Sponsor	COI, %	Substanz	Patienten
ORBIT-AF	Hersteller, NIH	63	VKA/Dabi	10,061
Dresden NOAC	Hersteller, Universität	18	DOAK	2,603
GLORIA-AF	Hersteller	83	VKA/Dabi	10,871
GARFIELD	Hersteller	82	VKA/DOAK	10,614
NCDR PINNACLE	Hersteller, ACC	20	VKA/Dabi/Riva	71,972
EORP-AF	ESC	NI	VKA/DOAK	3,119

DOAK Antagonisten: Stümperei - absichtlich oder unabsichtlich?

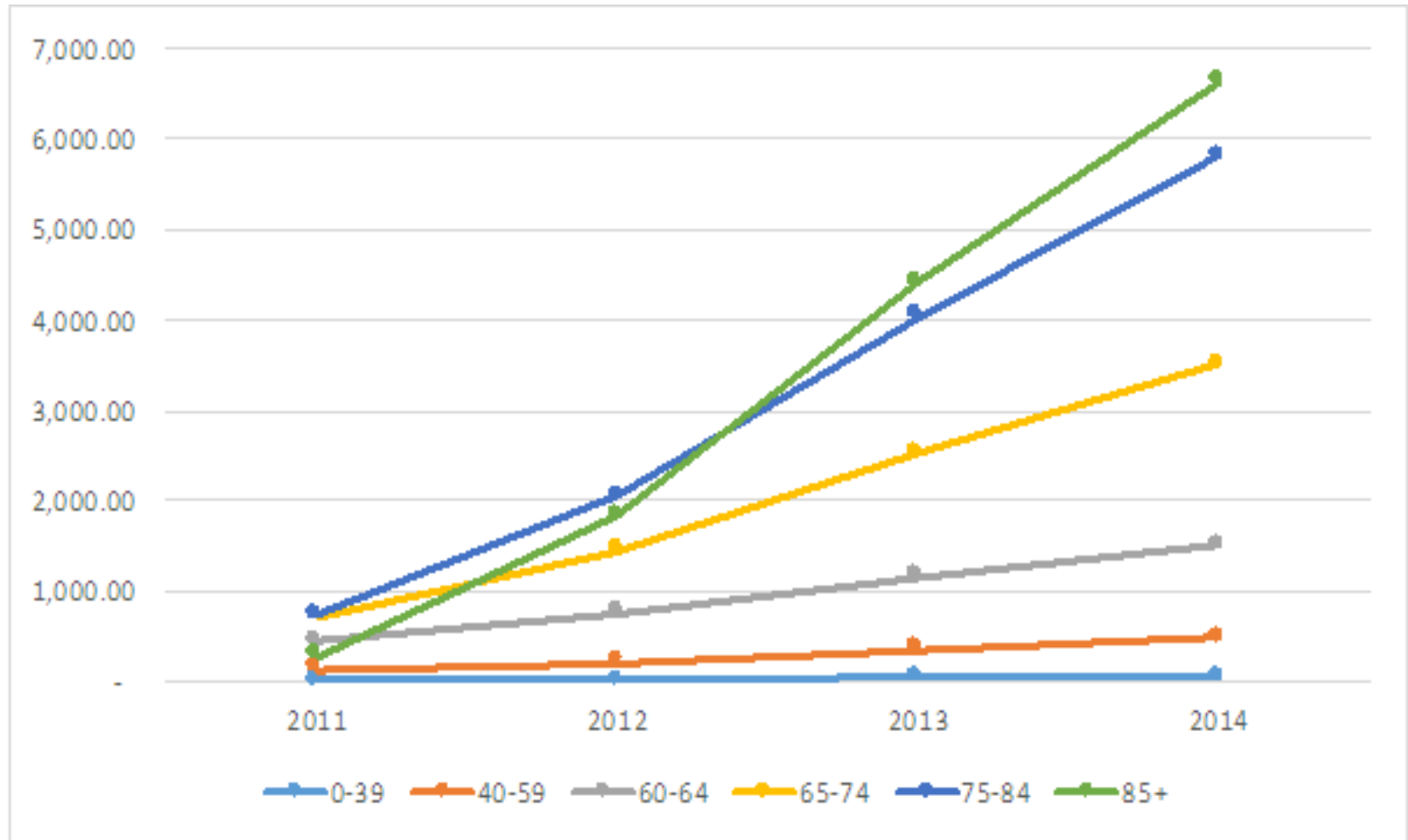
- Idarucizumab – Dabigatran-Antagonist *[Pollack, 2015]*
 - nicht randomisiert
 - 90 Patienten, davon 20% verstorben
 - 11,6 Stunden bis zum Sistieren der Blutung.
- Andexanet- Antagonist von Faktor Xa Inhibitor *[Connolly, 2016]*
 - nicht randomisiert
 - 47 Patienten, davon 15% verstorben
 - Nach 12 Stunden in 80% Sistieren der Blutung.

[Stöllberger, 2016]

Daten über betagte Patienten?

Studien-Name	Mittleres Alter	Patienten	Medikament	Indikation
ARISTOTLE	70	18,169	Apixaban	AF
RE-LY	71	12,037	Dabigatran	AF
ENGAGE-AF	72	14,071	Edoxaban	AF
ROCKET-AF	73	14,264	Rivaroxaban	AF
J-ROCKET	71	1,278	Rivaroxaban	AF
Hokusai-VTE	56	8,240	Edoxaban	VTE
EINSTEIN Acute DVT	56	3,449	Rivaroxaban	VTE
RE-COVER	55	2,539	Dabigatran	VTE
RE-MEDY	55	2,856	Dabigatran	VTE
EINSTEIN-PE	58	4,833	Rivaroxaban	VTE
AMPLIFY	57	5,395	Apixaban	VTE

Österreich: Verschreibung von DOAK pro 100.000 Versicherten [Schuh, 2016]



Trugschlüsse: Hirnblutung und DOAK

- Hirnblutung in der Anamnese war **Ausschlusskriterium** in allen DOAK-untersuchenden Studien.
- Deswegen gibt es **keine Daten** über Sicherheit und Effizienz von DOAK in der Therapie von Patienten mit Hirnblutungen!

DOAK und Hirnblutung

- Weniger zerebrale Blutungen unter DOAK als unter VKA:
 - 0.52% unter Dabigatran
 - 0.78% unter Rivaroxaban
 - 0.52% unter Apixaban
 - 0.39% unter Edoxaban
 - 1.24% unter Warfarin [*Chatterjee, 2013*]
- Rechtfertigt der **geringe Unterschied** eine 50-fach teurere Therapie?

Arzneimittelinteraktionen von DOAK

- DOAK sind Substrate von
 - P-Glycoprotein
 - CYP 3A4
 - Aktivität dieser Systeme wird durch viele Medikamente beeinflusst
- Arzneimittelinteraktion wenig untersucht:
 - Studien nur an gesunden Probanden,
 - In Labors der DOAK Herstellerfirmen,
 - Interaktionen nur zwischen 2 Substanzen,
 - Schwierig zu entdecken (Fehlen von Labortests!)

Several P-Gp affecting drugs



Antiarrhythmic drugs:

Sedacorone
Dronedarone
Propafenone
Quinidine

Beta Blockers :

Carvedilol
Propranolol

Calcium Channel Blockers:

Diltiazem
Felodipine
Nifedipine
Verapamil

Statins:

Lovastatin
Simvastatin

Antiepileptika:

Effekte auf p-Glykoprotein (P-gp) and CYP 3A4

[Stöllberger, 2016]

Antiepileptikum	P-gp	Evidenz	CYP 3A4	Evidenz
Carbamazepine	↑	Mensch	↑	Mensch
Ethosuximide	?		?	
Gabapentin	?		?	
Lamotrigine	Kein Effekt	Tier	?	
Levetiracetam	↑	Tier	Kein Effekt	In vitro
Oxcarbazepine	?		↑	Mensch
Phenobarbital	↑	Tier	↑	In vitro
Phenytoin	↑	Tier	↑	Mensch
Pregabalin	?		?	
Topiramate	Kein Effekt	Tier	↑	In vitro
Valproic acid	↑↓	In vitro	↑↓	In vitro
Zonisamide	?		?	

Fallbeispiel

- Mann, 67 a mit Rezidiv-Venenthrombose
 - Seit 3 Monaten Antikoagulation 20 mg/d Rivaroxaban.
 - Wegen Epilepsie 900 mg/d Carbamazepin.
- Anti Faktor Xa-Aktivität im Serum:
 - nicht nachweisbar.
- Warum?
 - Rivaroxaban: Substrat von P-gp und CYP 3A4.
 - Carbamazepin: Induktor von P-gp und CYP 3A4.
- Die Komedikation mit Carbamazepin führte zu einer Wirkungsabschwächung von Rivaroxaban.

Pgp-affecting food components



Unbekannte Langzeitfolgen

- Thrombin spielt eine Rolle in der:
 - Angiogenese
 - Infektabwehr
 - Tumor- und Metastasen-Entstehung
 - Demenz
 - Immunologie,.....
- Folgen einer Thrombin-Langzeithemmung?
- In den Studien und Registern wird nur auf Blutungen und Embolien geachtet.

Zusammenfassung

- Solange
 - die vielen ungeklärten Fragen und Schwachpunkte der DOAK-untersuchenden Studien verbleiben,
 - und Firmen-unabhängige Daten fehlen
- sollte den Vitamin-K-Antagonisten gegenüber DOAKs bei der Entscheidung zur Antikoagulation
- der Vorzug gegeben werden.