NeurologyFirst beim DGN-Kongress in Stuttgart 2019

27. September 2019

Orale Antikoagulanzien bei Vorhofflimmern – Neue Daten und offene Fragen

GESUNDHEIT NORD
KLINIKUM BREMEN-MITTE
INSTITUT FÜR PHARMAKOLOGIE

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

Gliederung

1. alte Daten
2. alte offene Fragen
3. neue Daten
4. neue offene Fragen

1. alte Daten zu OAK

- **Warfarin / VKA und ASS senken das Insultrisiko bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nv-VHF)***
  - Warfarin vs. Placebo — um ca. 60-70%
  - ASS vs. Placebo — um ca. 20%
  - Warfarin vs. ASS — um ca. 40%

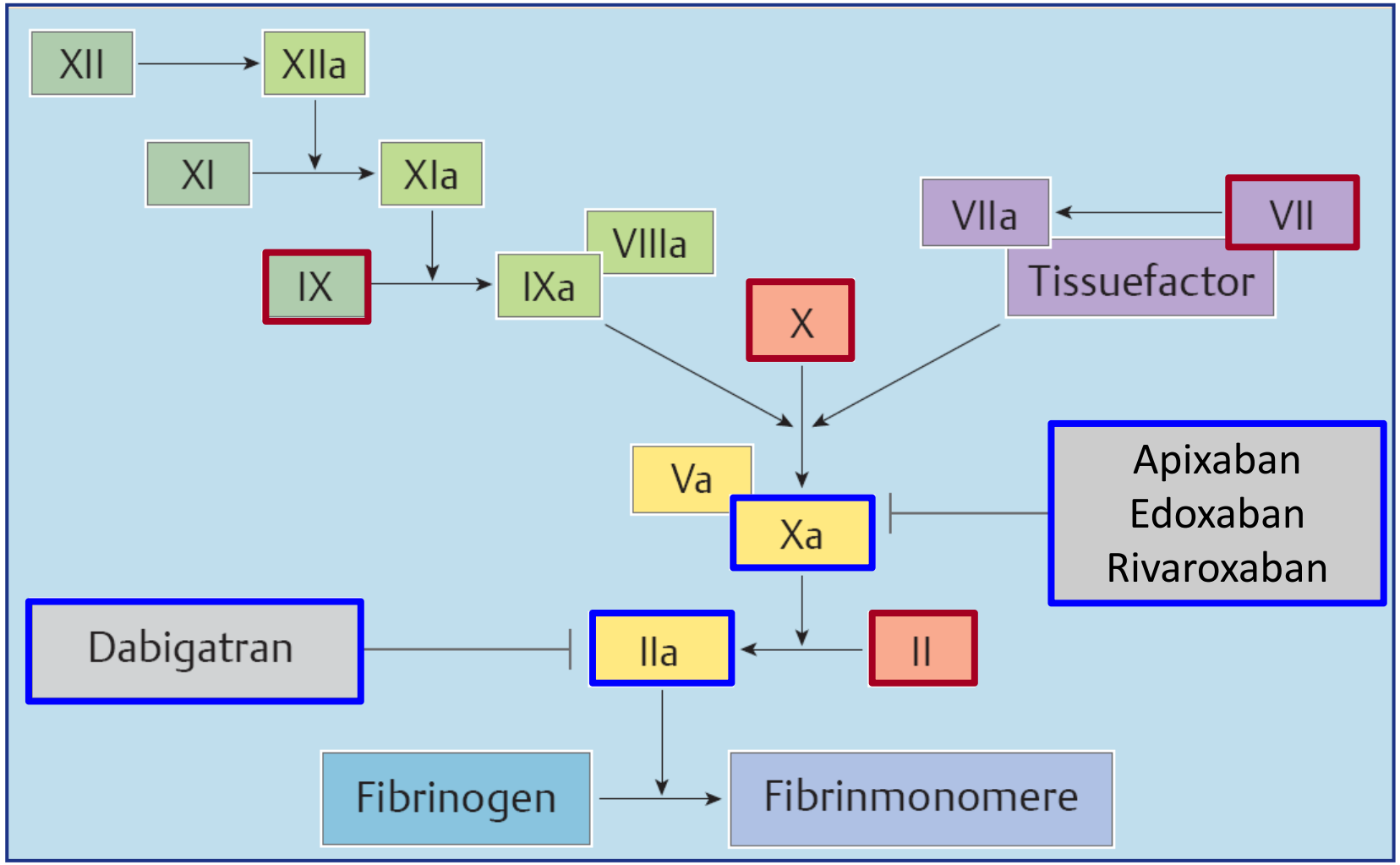
  INR-Werte sollten bei VKA ≥70% der Zeit im Bereich 2-3 liegen**
- **seit 2011 sukzessive Zulassung von vier NOAKs / DOAKs (neue / direkte orale Antikoagulanzien) für nv-VHF**

Dabigatran	Pradaxa®	RE-LY
Rivaroxaban	Xarelto®	ROCKET AF
Apixaban	Eliquis®	ARISTOTLE
Edoxaban	Lixiana®	ENGAGE AF-TIMI 48

- **seit 2011 Anstieg der NOAK- & Abnahme VKA-Verordnungen**

 * Hart: Ann Intern Med 2007; 146: 857; ** De Caterina: Thromb. Haemost. 2013; 110: 1087

Angriffspunkte der VKA und NOAK



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

Dtsch. Med. Wochenschr. 2014; 139: 94

pharmakologische Basisdaten der NOAK

	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)
Bioverfügb.	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**

* seit 1/2016 als Praxbind®, ** seit 9/2019 als Ondexxya® verfügbar

Ergebnisse der globalen NOAK-Zulassungsstudien:
NNT_B + NNT_H = Behandlungsjahre für 1 Benefit + 1 Harm

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	

* = primärer Endpunkt; NNT_B = NNT für Benefit; NNT_H = NNT für Harm

Ergebnisse der globalen NOAK-Zulassungsstudien:
NNT_B + NNT_H = Behandlungsjahre für 1 Benefit + 1 Harm

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	

* = primärer Endpunkt; NNT_B = NNT für Benefit; NNT_H = NNT für Harm

ICB-Ergebnisse der Zulassungsstudien – ohne Asien:

NNT_B + NNT_H = Behandlungsjahre für 1 Benefit + 1 Harm

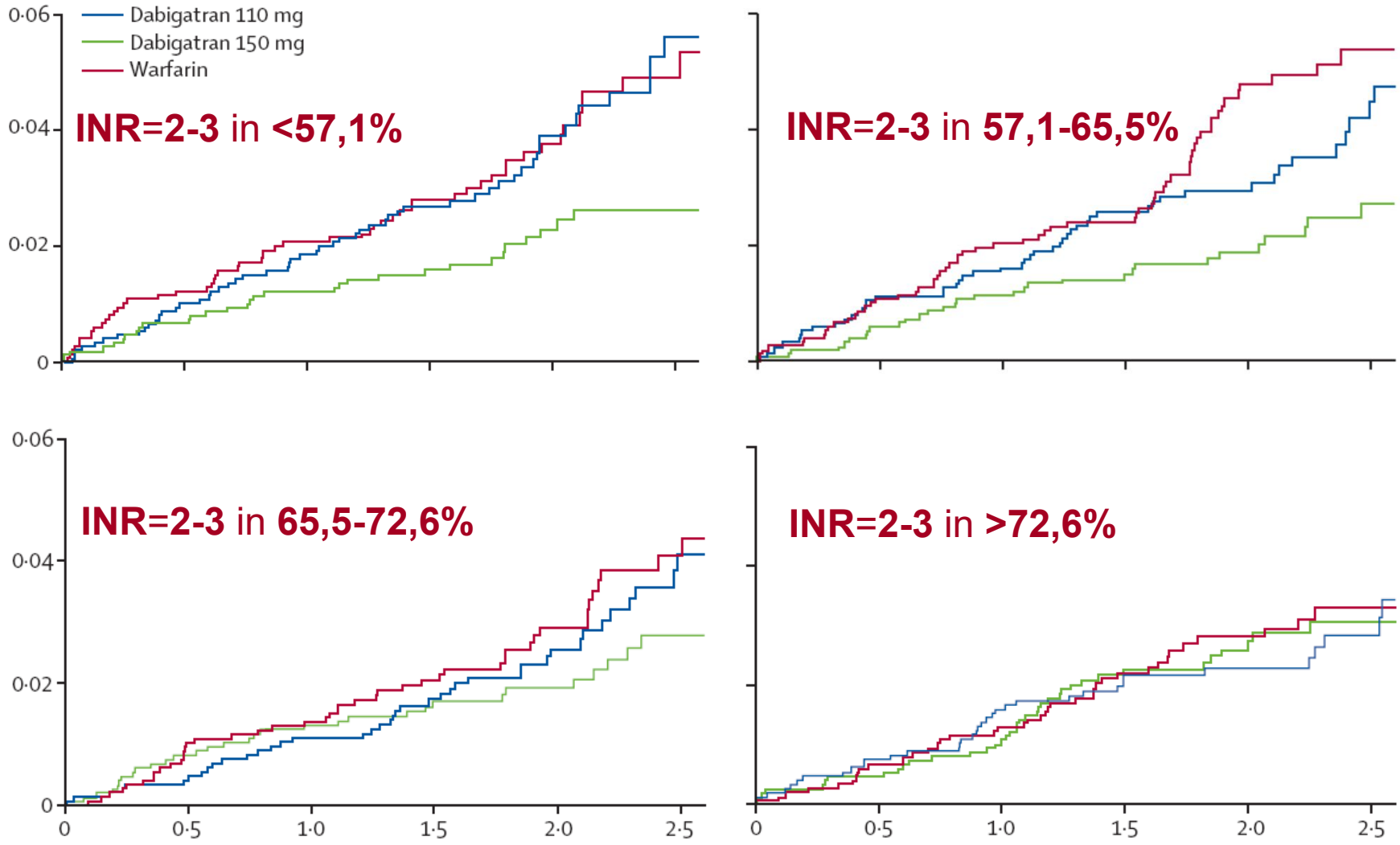
vs. Warfarin	Insult + SEE*	ischäm. Insult	schwere Blutung	GIB	ICB	Tod
Dabigatran 2 x 110mg	nicht unterlegen		143		208	
Dabigatran 2 x 150mg	166	357		204	238	
Rivaroxaban 1 x 20mg	nicht unterlegen			200	714	
Apixaban 2 x 5mg	303		104		270	(238)
Edoxaban 1 x 30mg	nicht unterlegen	192	55	244	200	
Edoxaban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

* = primärer Endpunkt; NNT_B = NNT für Benefit; NNT_H = NNT für Harm

2. alte offene Fragen zu den NOAKs

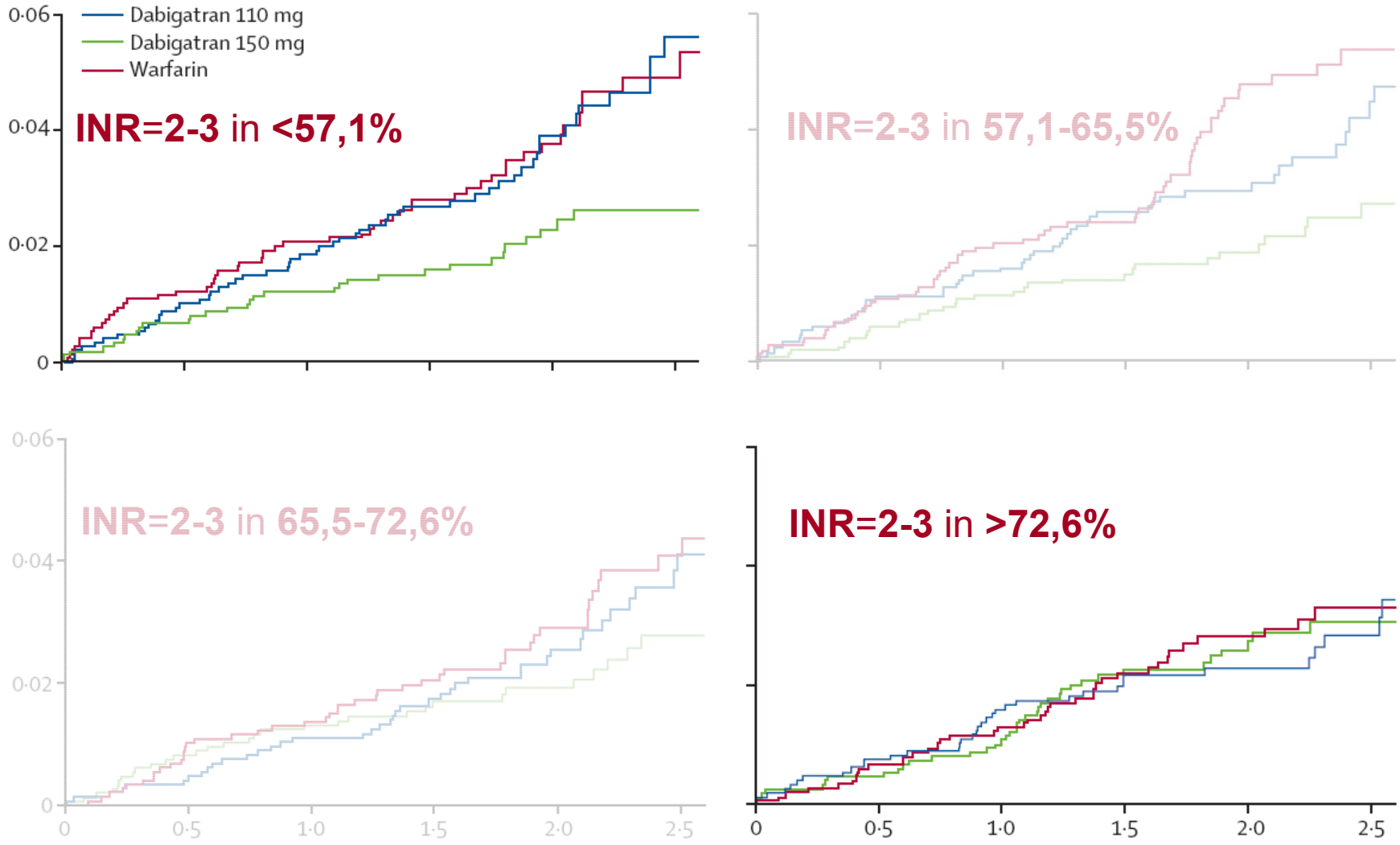
- weltweite Studien, teils schlechte und teils sehr schlechte INR-Einstellung in den Kontrollgruppen (Warfarin)
  - Ergebnisse zugunsten der NOAKs abhängig von der (in D guten …!) INR-Einstellung in den Kontrollgruppen
  - gegenüber optimierter VKA-Therapie mit INR-Werten über 66% (oder 70% !!) keine belegten Vorteile
- keine praxisverfügbaren Labortests für die Überwachung der Gerinnungshemmung
- selektionierte Patientenkollektive (Alter + Komorbidität)
  - was kommt in der Praxis („Real-World“) an?
- zwar Antidota mittlerweile verfügbar – aber klinische Effektivität bisher nicht belegt
- …

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



Lancet 2010; 376: 975-83

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



Lancet 2010; 376: 975-83

Beispiel Rivaroxaban – schwere Blutungen häufiger als unter Warfarin mit mäßigen INR-Werten (TTR_C)

Center TTR	Rivaroxaban vs Warfarin	
	HR (95% CI)	Interaction *P* 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

Piccini: J. Am Heart Assoc. 2014;3:e000521

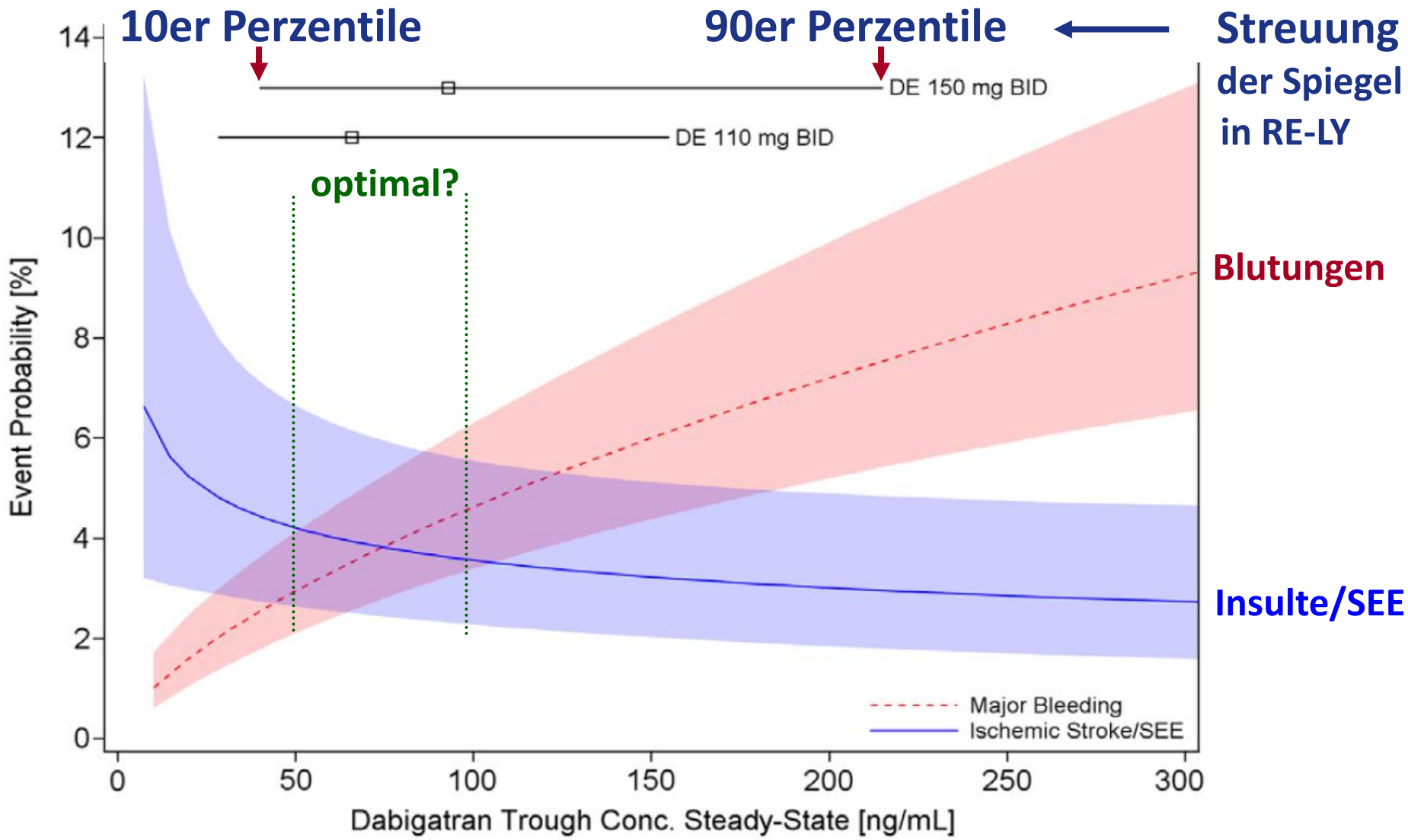
schwedische Registerdaten: TTR (iTTR) und Mortalität, Blutungen, Thromboembolien bei VHF

	iTTR			
	<70% (n = 16 703)		≥70% (n = 22 185)	
Characteristic	No.	% (95% CI)	No.	% (95% CI)
All-cause mortality	752	4.35 (4.03-4.66)	602	1.29 (1.18-1.39)
Any major bleeding	659	3.81 (3.51-4.11)	752	1.61 (1.49-1.73)
Intracranial	124	0.72 (0.59-0.85)	157	0.34 (0.28-0.39)
Gastrointestinal tract	216	1.26 (1.09-1.43)	260	0.56 (0.49-0.63)
Other	368	2.17 (1.94-2.40)	395	0.85 (0.77-0.94)
Any thromboembolism	763	4.41 (4.09-4.73)	1 107	2.37 (2.23-2.51)
Arterial	425	2.52 (2.28-2.76)	645	1.41 (1.30-1.53)
Myocardial infarction	323	1.90 (1.69-2.11)	449	0.98 (0.88-1.07)
Venous	41	0.24 (0.16-0.31)	43	0.09 (0.06-0.12)

bei einer TTR >70% sind Todesfälle, Thromboembolien, ICH und andere Blutungen 2-3fach seltener als bei einer TTR <70%

Björck: JAMA Cardiol. online April 20, 2016; doi:10.1001/jamacardio.2016.0199

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



Reilly: JACC 2014; 63: 321

918 Verdachtsmeldungen an das BfArM bis Ende 2016 über tödliche Blutungen unter NOAKs

Verdachtsfälle mit tödlichem Ausgang im Zusammenhang mit Blutungen*

(Kausalzusammmenhang mit der Anwendung des Arzneimittels nicht sicher belegt)

	NOAK				Cumarin-Derivat
Jahr des Eingangs	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

http://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/NOAK/_node.html

918 Verdachtsmeldungen an das BfArM bis Ende 2016 über tödliche Blutungen unter NOAKs

Verdachtsfälle mit tödlichem Ausgang im Zusammenhang mit Blutungen*

(Kausalzusammmenhang mit der Anwendung des Arzneimittels nicht sicher belegt)

	NOAK				Cumarin-Derivat
Jahr des Eingangs	Apixaban (Eliquis)	Dabigatran (Pradaxa)	Edoxaban (Lixiana)	Rivaroxaban (Xarelto)	Phenprocoumon (Marcumar)
2008					11
2009					11
2010					7
2011					13
2012					24
2013					21
2014					18
2015					15
2016	98	33	3	96	17
Gesamtsumme	**169**	**215**	**3**	**531**	**136**

diese tabellarische Aufstellung wird vom BfArM seither nicht mehr zur Verfügung gestellt!

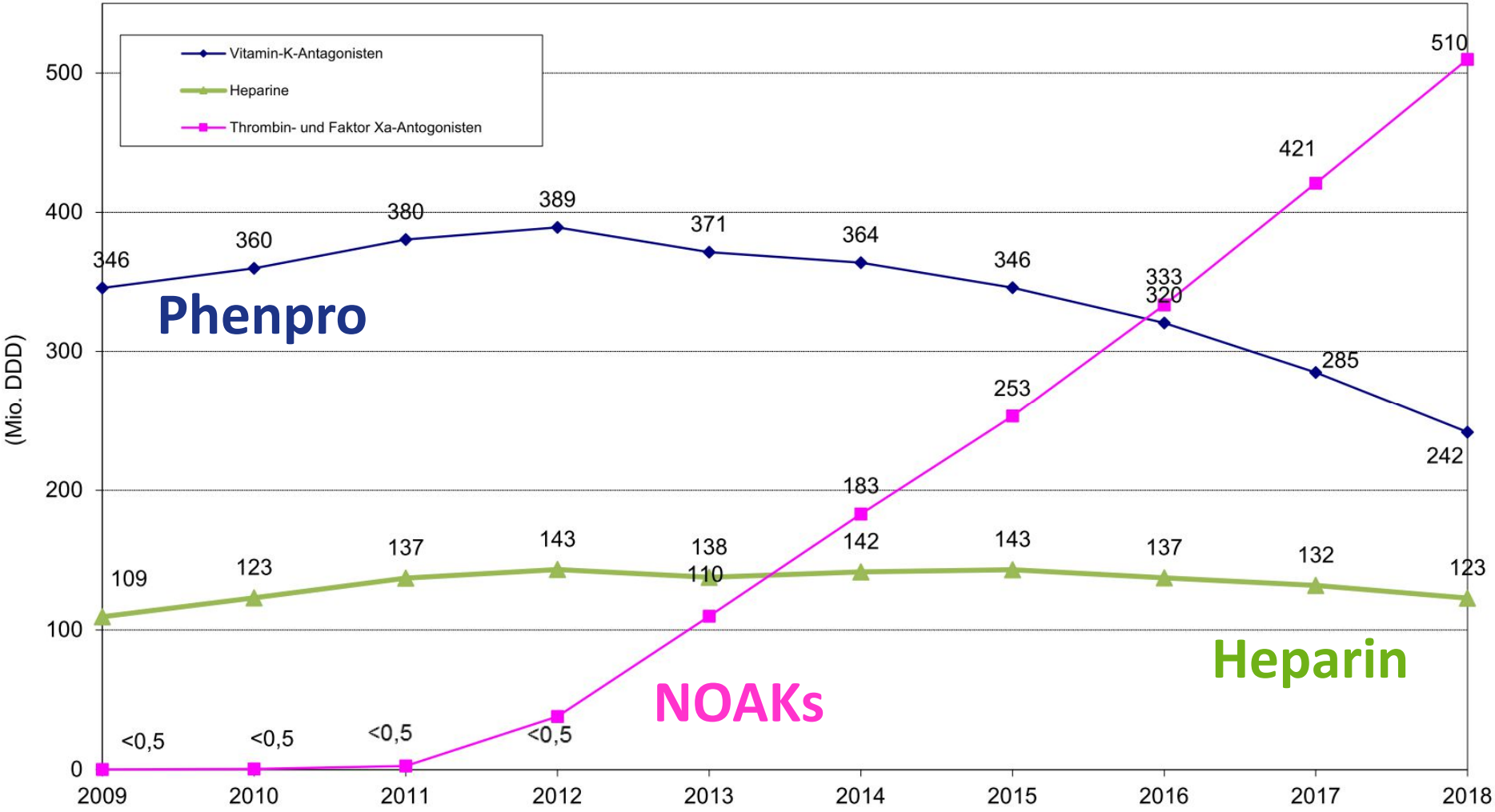
Es bestünde kein öffentliches Interesse mehr …

* Abgefragter Zeitraum: 01.01.2008 - 31.12.2016

letzter Zugriff: 10.5.2017

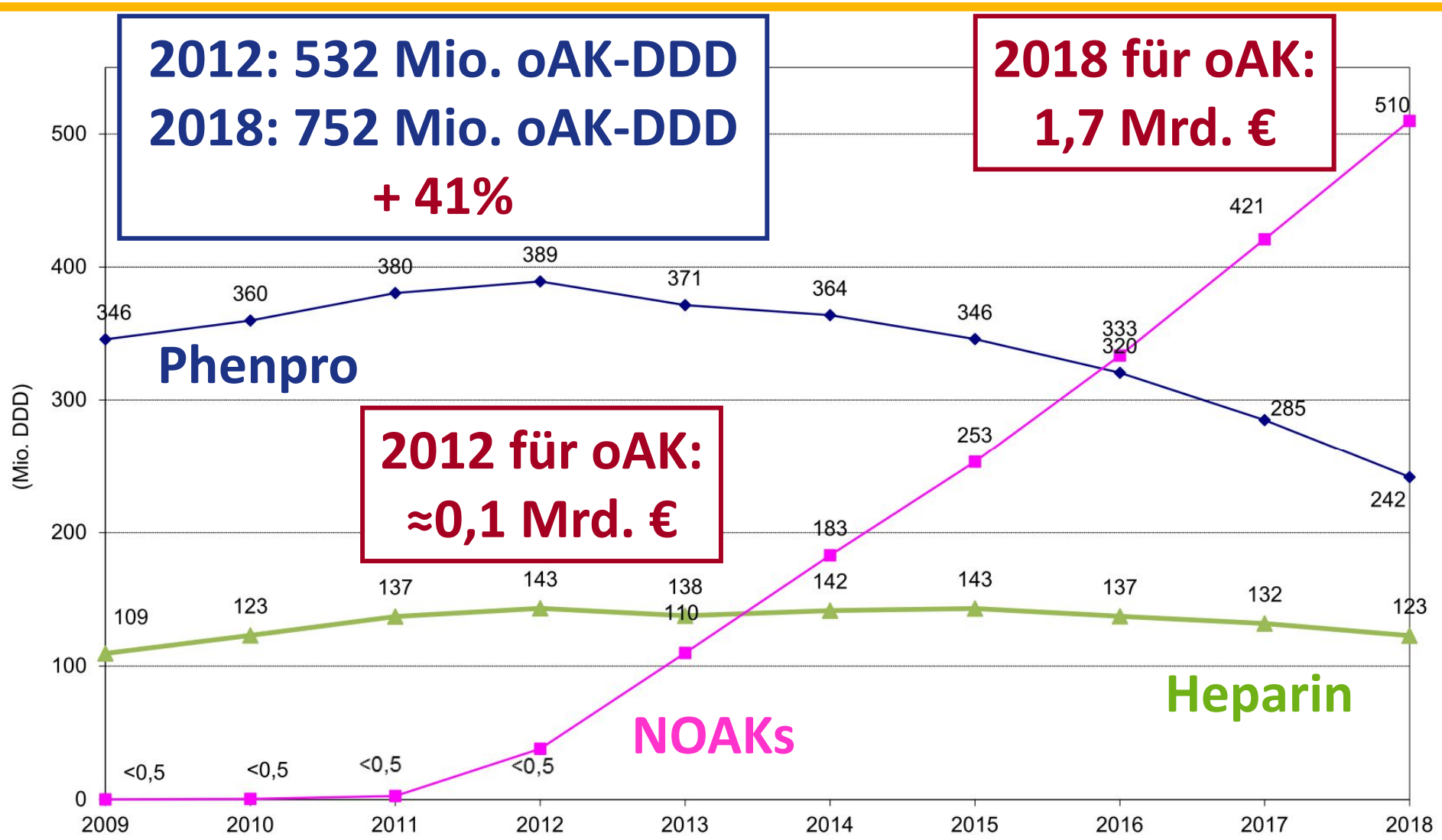
http://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/NOAK/_node.html

3. neue Daten zu oAK – deutsche „Real-World“-Daten



Arzneiverordnungsreport 2019 (Hrsg. Schwabe et al.)

3. neue Daten zu oAK – deutsche „Real-World“-Daten



Arzneiverordnungsreport 2019 (Hrsg. Schwabe et al.)

„Real World“-Vergleiche – NOAKs vs. VKA im wirklich wahren Leben

- **derzeit Schwemme von „Real World“-Studien zu NOAKs**
  - allein aus **Europa > 60 Analysen** (lt. Masterarbeit Krüger 2019)
  - weltweit je nach Definition **> 100 Untersuchungen!!**
  - **ABER**: häufig überlappende Populationen / Mehrfachanalysen
- **was sind eigentlich „Real World“-Studien?**
  - verschiedene, teils widersprüchliche Definitionen
  - pragmatisch: „Alles, was nicht RCT ist“
- **aussagekräftig allenfalls repräsentative Versorgungsdaten**
  - **nationale Register** oder **populationsbasierte Register**
  - begrenzt **Analysen repräsentativer Krankenkassendaten** – falls auf Basis von Komplettdatensätzen
- **3 größere „Real World“-Studien bei VHF aus Deutschland mit Vergleichen vs. Phenprocoumon eine Besonderheit**

Ergebnisse* bisheriger „Real World“-Studien zu NOAKs … als Narrativ

- **fast alle vergleichen Apixaban, Rivaroxaban und/oder Dabigatran mit Warfarin**
  - Phenprocoumon & andere VKA sowie Edoxaban Ausnahmen
- **nahezu alle „Real World“-Studien finden eine geringere Rate an ICB unter NOAKs (Rivaroxaban?)**
- **die meisten „Real World“-Studien finden eine geringere Rate schwerer Blutungen**
- **die meisten „Real World“-Studien finden eine höhere Rate an GI-Blutungen**
- **für ischämische Insulte sind die Ergebnisse variabel von ähnlich häufig bis seltener unter NOAKs**
- **unter NOAKs Daten für Apixaban meist am besten**

* syst. Übersichten: Ntaios: Stroke 2017; 48: 2494-2503;
Deitelzweig: Curr Med Res Opin. 2018; 34: 487-498; Proietti: Stroke 2018; 49: 98-106

deutsche „Real World“-Studie zu NOAKs
AKdÄ, AOK-BV, WIdO und PMV-Forschungsgruppe

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

Mariam Ujeyl[1,2] · Ingrid Köster[3] · Hans Wille[1] · Thomas Stammschulte[1] · Rebecca Hein[3,4] · Sebastian Harder[5] · Ursula Gundert-Remy[1] · Julian Bleek[6] · Peter Ihle[3] · Helmut Schröder[7] · Gerhard Schillinger[6] · Anette Zawinell[7] · Ingrid Schubert[3]

Received: 14 April 2018 / Accepted: 7 June 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

- **die Publikation wurde vom Deutschen Ärzteblatt (02/2018) abgelehnt!**
  - **„… schwierig, die Daten zu interpretieren … Artefakte möglich … Ergebnisse könnten Leser verunsichern …“**
  - die drei Gutachter hatten nur Korrekturen gefordert …
- **prompte Annahme bei EJCP – ohne relevante Korrekturen**

Eur. J. Clin. Pharmacol. 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s00228-018-2504-7

Analyse von Versichertendaten der AOK (ca. 30% der deutschen Bevölkerung)

Inclusion criteria	Exclusion criteria

Population with diagnosis of AF any time during years 2010–13 and prescription of OACs between January 1, 2012 to December 31, 2013
(DOACs only from date of authorization onwards)

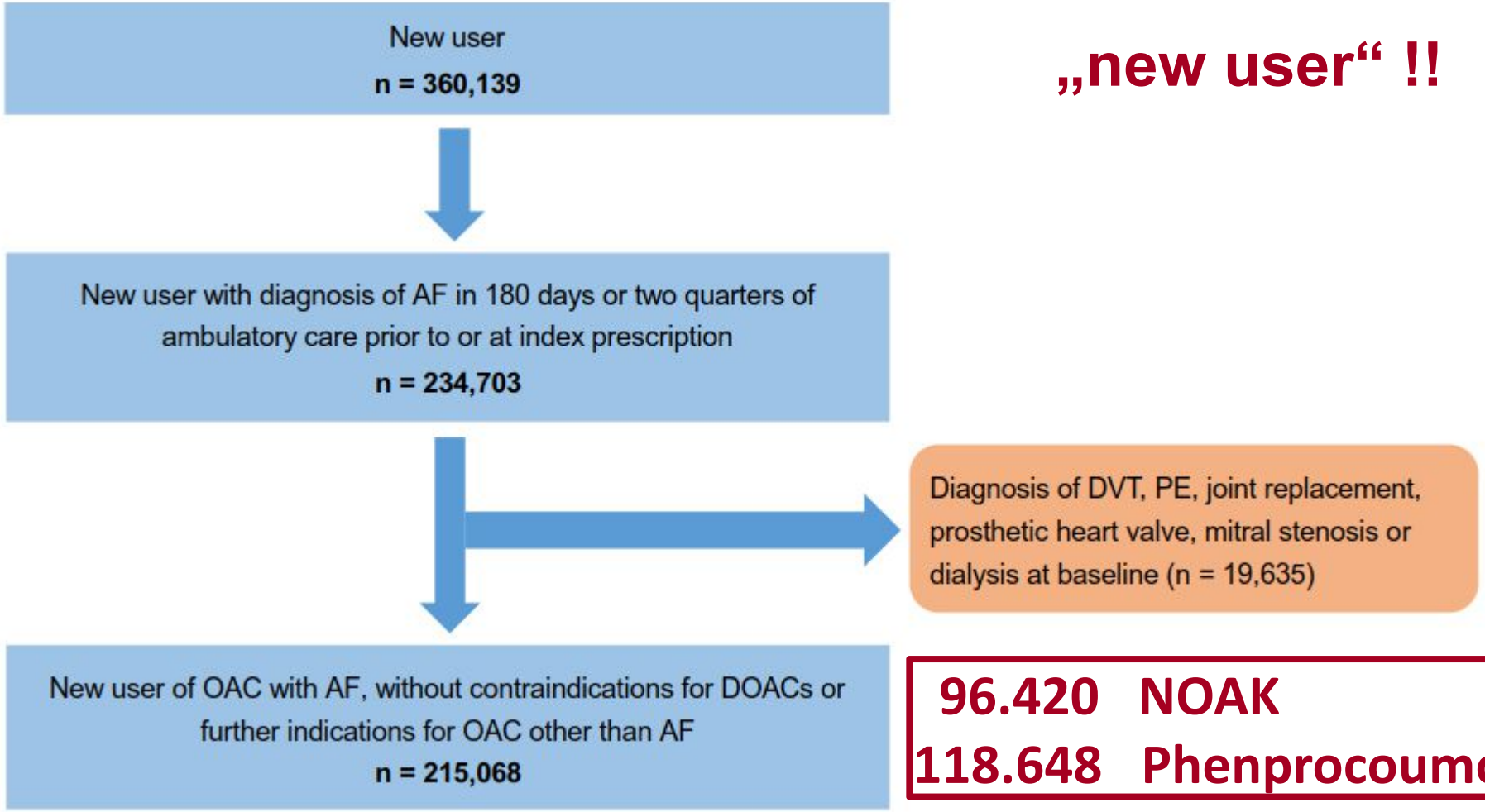
Aged 18+ at year of index prescription
n = 1,013,890

- Prescription of more than one OAC at index date (n = 341)
- Not continuously enrolled within 8 quarters of ambulatory care prior to index date (n = 33,486)
- Prescription of OAC in the 730 days prior to index date (n = 619,924)

1 Million AOK-Versicherte mit VHF in 2010 – 2013 plus OAC-Verordnung im Untersuchungszeitraum 2012 – 2013

Eur. J. Clin. Pharmacol. 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s00228-018-2504-7

weiterer Selektionsprozess



„new user“ !!

96.420 NOAK
118.648 Phenprocoumon

Eur. J. Clin. Pharmacol. 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s00228-018-2504-7

Matching-Verfahren

- **paarweises 1 : 1-Matching auf Ebene der einzelnen NOAKs**
  - 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 …
- **Daten für CHA_2DS_2-VASc Score und HAS-BLED deskriptiv**
  - Einzelkomponenten durch PS umfassend berücksichtigt

→ 87.997 Versicherte mit NOAKs, 87.977 mit Phenprocoumon

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
CHA_2DS_2-VASc score (%)			
	0-1	7.77	7.41
	2	10.93	11.19
	3-4	39.79	40.37
	>4	41.50	41.03

Eur. J. Clin. Pharmacol. 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s00228-018-2504-7

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
CHA_2DS_2-VASc score (%)			
	0-1	7.77	7.41
	2	10.93	11.19
	3-4	39.79	40.37
	>4	41.50	41.03

Alter der Patienten

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

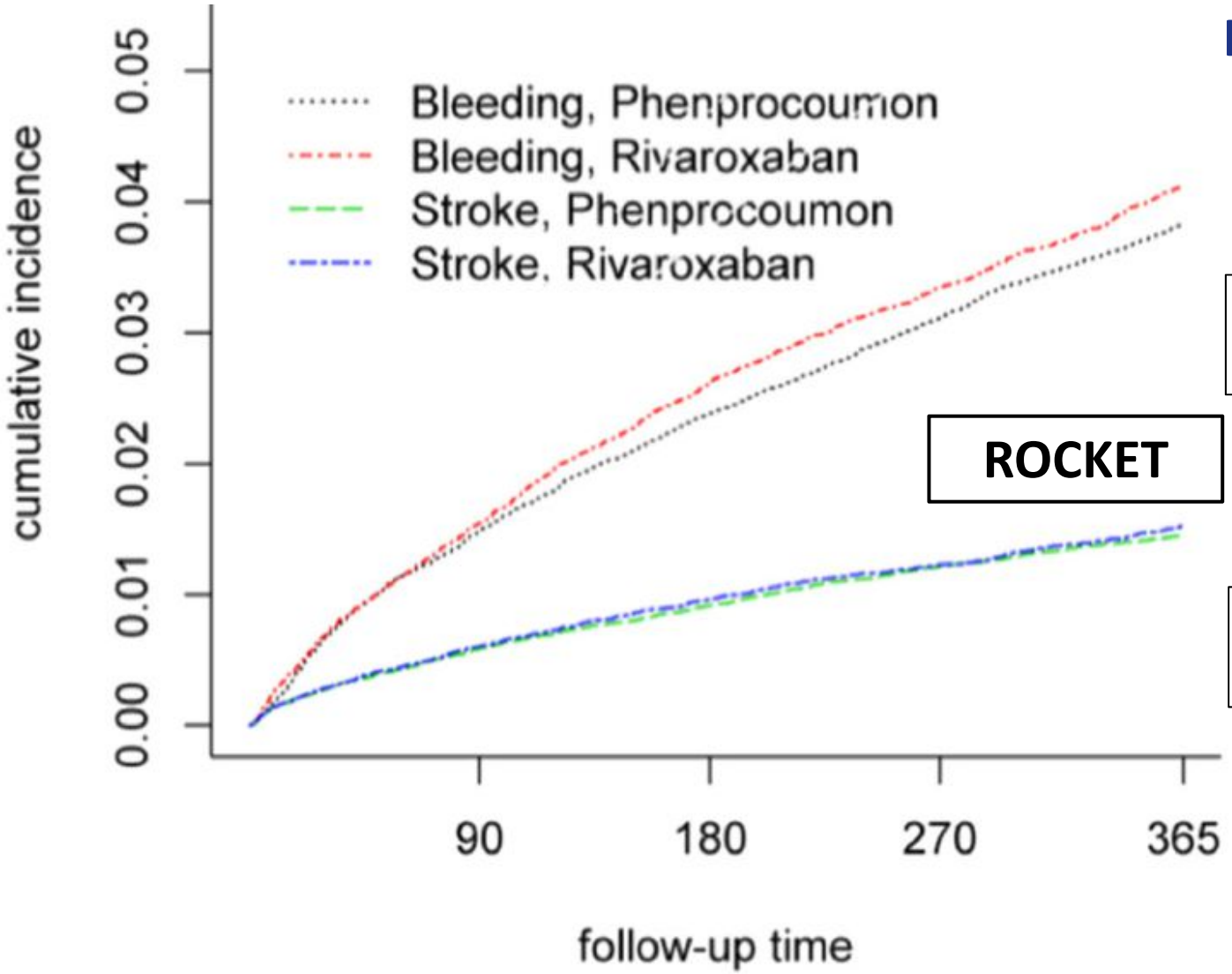
Eur. J. Clin. Pharmacol. 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s00228-018-2504-7

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)

Rivaroxaban vs. Phenprocoumon

(Blutungen, ischämischer Schlaganfall)



HR (95% KI)

1,04
(0,97-1,11)

1,04
(0,90-1,20)

ROCKET

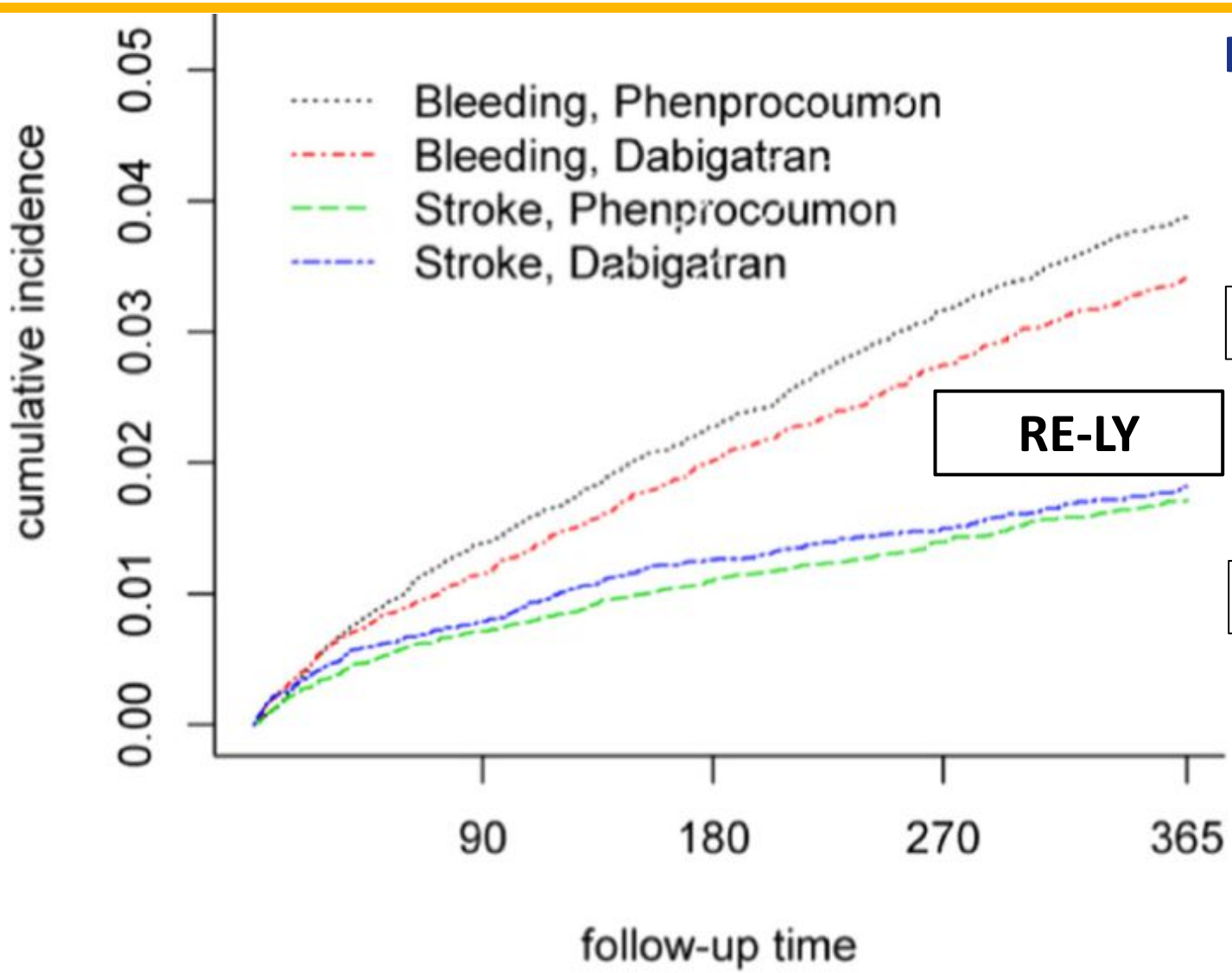
1,05
(0,94-1,17)

0,94
(0,75-1,17)

Eur. J. Clin. Pharmacol. 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s00228-018-2504-7

Dabigatran vs. Phenprocoumon

(Blutungen, ischämischer Schlaganfall)



HR (95% KI)

0,87
(0,77-0,98)

0,76 bzw. **1,11**

RE-LY

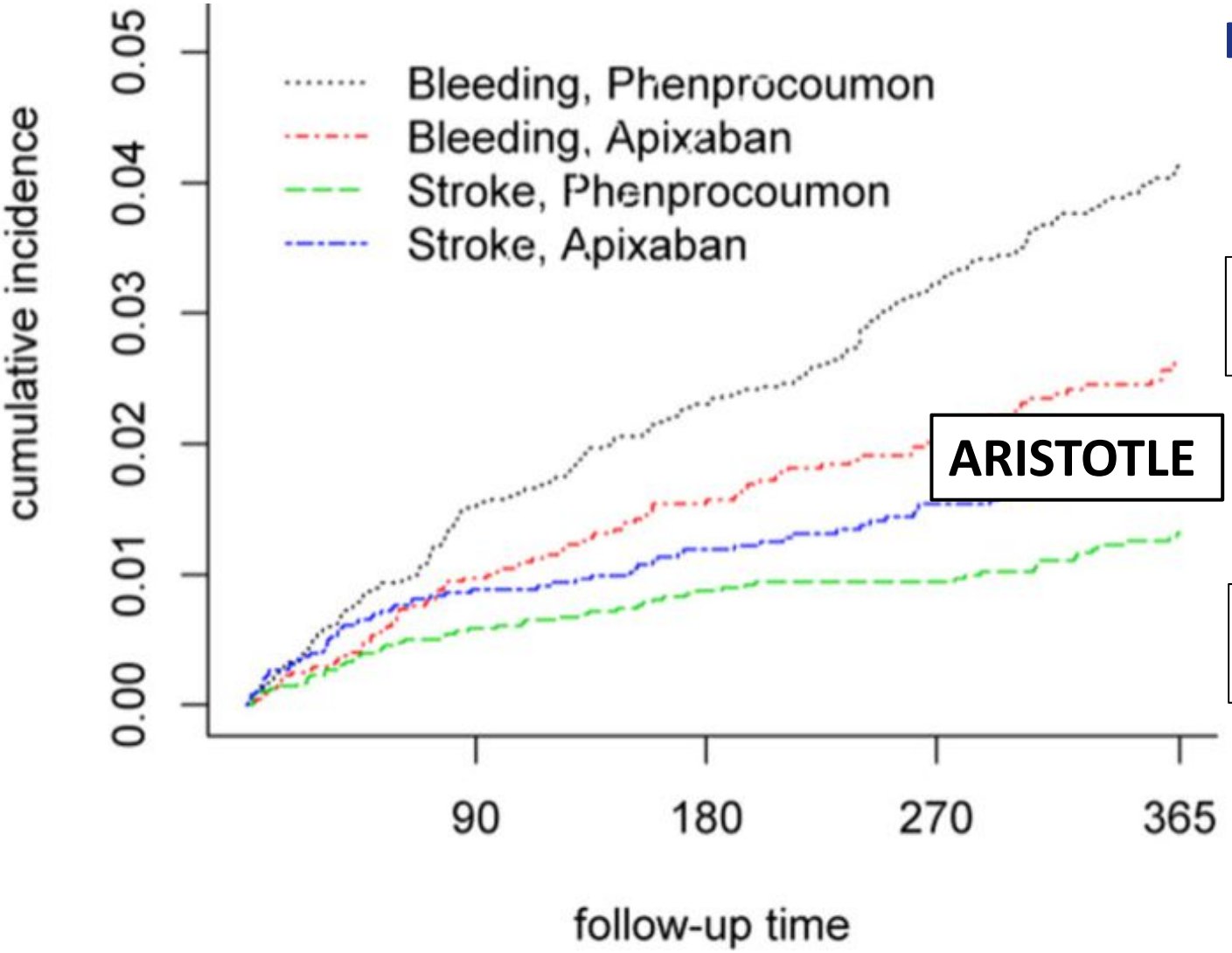
1,14
(0,97-1,35)

0,80 bzw. **0,93**

Eur. J. Clin. Pharmacol. 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s00228-018-2504-7

Apixaban vs. Phenprocoumon

(Blutungen, ischämischer Schlaganfall)



HR (95% KI)

0,65
(0,50-0,86)

0,69
(0,60-0,80)

ARISTOTLE

1,84
(1,20-2,84)

0,92
(0,74-1,13)

Eur. J. Clin. Pharmacol. 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s00228-018-2504-7

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 – im Vergleich zu Zulassungsstudien

	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

Müller: Pragmat. Obs. Res. 2018; 9: 1-10

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. Hohnloser[1] Edin Basic[2] Christopher Hohmann[3] Michael Nabauer[4]

[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**
- **Propensity Score-Matching in einer Sensitivitätsanalyse**
- **unklare Quelle für die Primärdaten, repräsentativ ???**
  - Versichertendaten von ca. 70 gesetzliche Kassen (welche?)
  - Daten wurden individuell von Ärzten an das „Institute for Applied Health Research“ (Berlin) weiter gegeben
- **von BMS & Pfizer finanziert, auch als PAES/PASS für das BfArM**

Hohnloser: Thromb. Haemost. 2018; 118: 526-538

Hazard Ratios der deutschen „Real World“-Studien

(Farbhinterlegung: rot = different zur / grün = vereinbar mit der 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

* Sensitivitätsanalyse mit PS-Matching; ** 67% Rivaroxaban; rot = signifikant

„Real World“-Daten – Auswahl speziell für <u>niedrig dosierte</u> NOAKs

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**

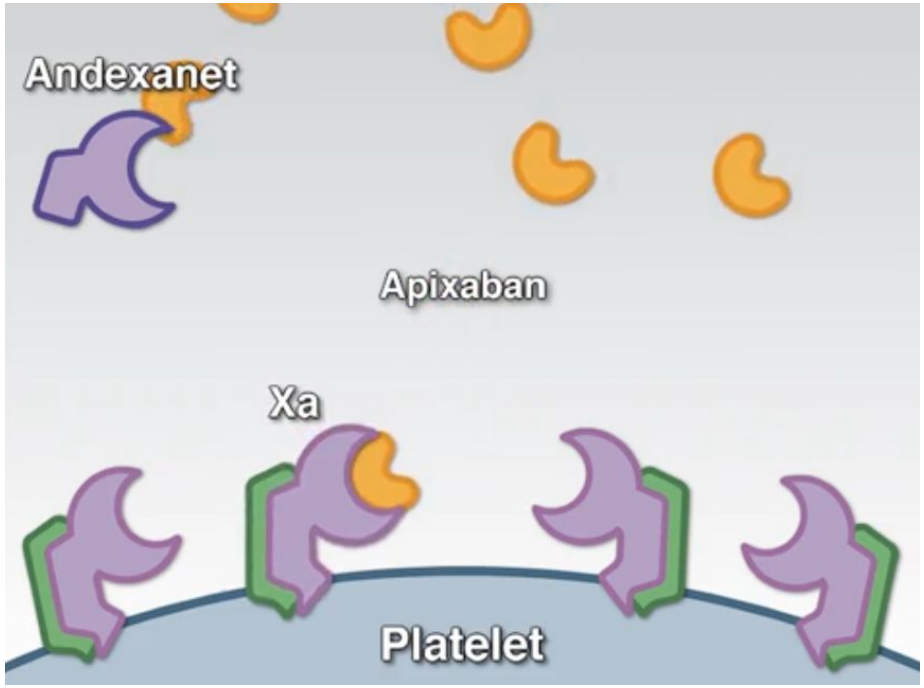
4. neue offene Fragen – was können „Real World“-Daten leisten ???

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

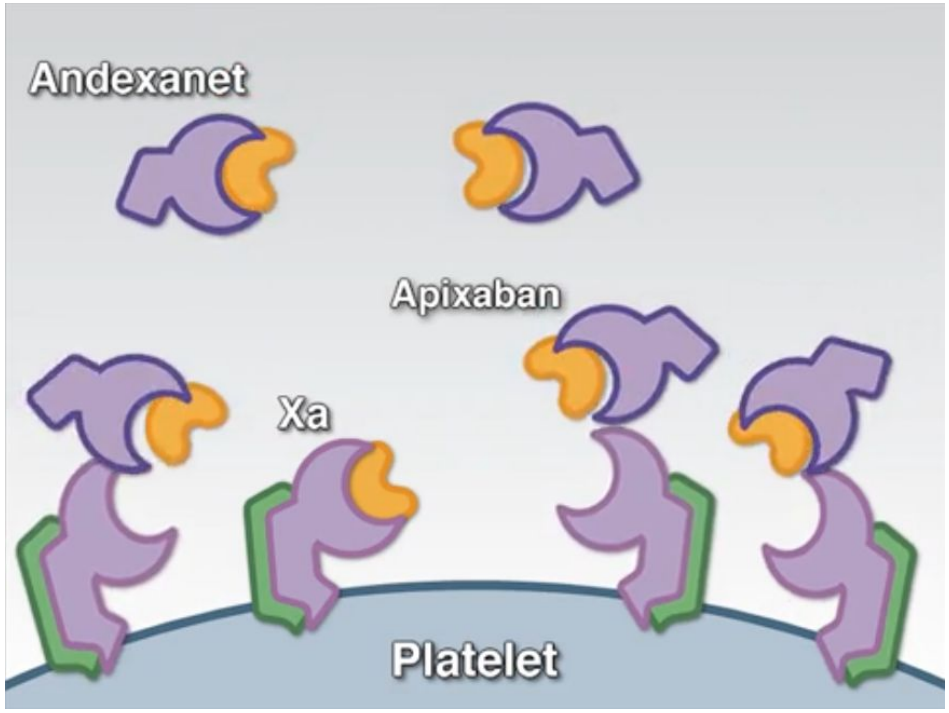
- **„Real World“-Studien können Versorgungsfragen klären**
  - richtige Patienten, richtige Dosis, richtige Anwendung …
  - Compliance, „Durchdringung“ u.v.a.m.

  z.B. werden in Deutschland die NOAKs richtig dosiert?
    - eher nicht: 30-50% bekommen lt. Kassendaten niedrige Dosis, in Zulassungsstudien 5% (Apixaban) bzw. 20% (Rivaroxaban)
- **vergleichende <u>Aussagen zu Mitteln</u> selbst sind <u>nicht möglich</u>!**
  - lediglich als Hypothesen-Generierung
    - bedeuten niedrige Dosen (v.a. Apixaban) Unterdosierung?
    - ist Phenprocoumon anders zu bewerten als Warfarin?

neue Daten mit neuen Fragen – Andexanet alfa



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



- Bindung und Sequestrierung von FXa-Inhibitoren
- Aufhebung der Antikoagulation durch FXa-Inhibitoren

→ bedingte Zulassung für KKH

 Siegal: NEJM 2015, November 11; https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1510991 H. Wille

Zulassungsstudie ANNEXA 4

ORIGINAL ARTICLE

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

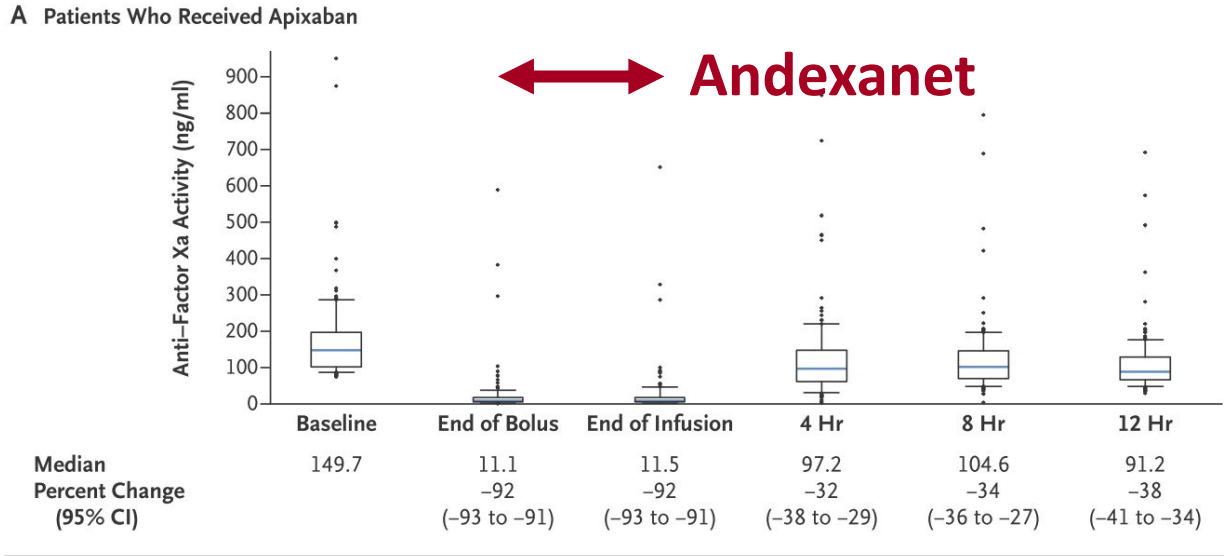
S.J. Connolly, M. Crowther, J.W. Eikelboom, C.M. Gibson, J.T. Curnutte,

- **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 nach Bolus über 2 Std. kontinuierlich, 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.

N. Engl. J. Med. 2019; 380: 1326-1335

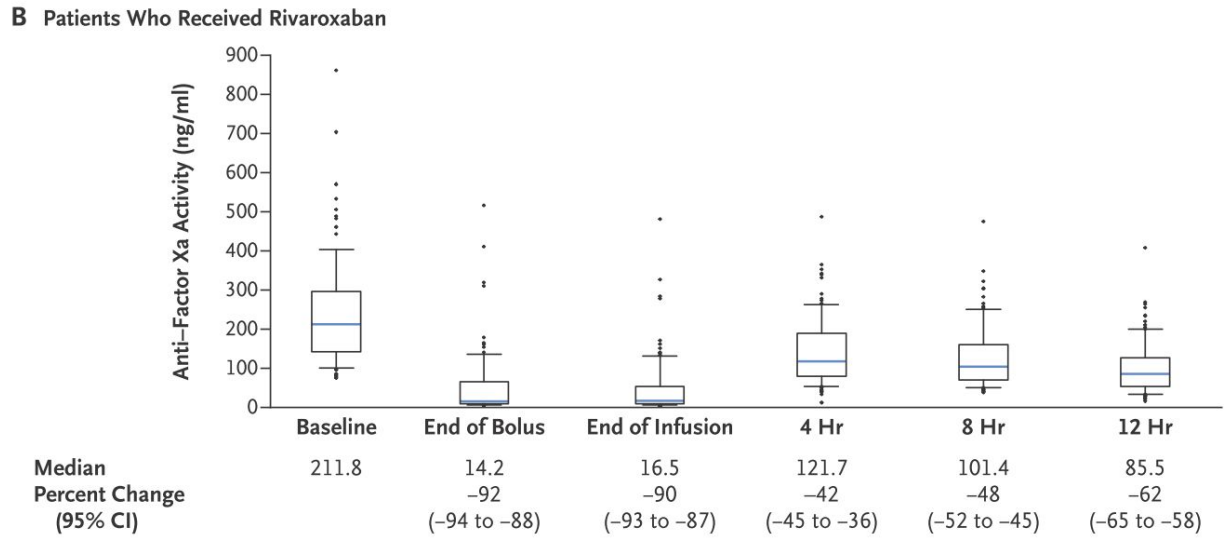
Anti-FXa-Aktivität nach 4h jeweils um 92% reduziert

Apixaban



um 62% nach 12 h

Rivaroxaban



um 38% nach 12 h

N. Engl. J. Med. 2019; 380: 1326-1335

klinische Ergebnisse

- **gute/sehr gute Blutstillung bei 82% der Pat. nach 12 Std.**
  - bei 68,7% sehr gut, bei 13,3% gut
  - **98 Pat. ausgeschlossen**, v.a. weil 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 …**

N. Engl. J. Med. 2019; 380: 1326-1335

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%**
- **mit tödlichem Verlauf schwerer Blutungen (fatal / major) 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:**
  - **ein klinischer Nutzen ist bisher nicht belegt**
  - **Klärung durch RCT vs. „usual care“ kaum zu erwarten**

* Majeed: Blood 2017; 130: 1706-12; Schulman: Thromb. Haemost. 2018; 118: 842-51; Smith: J. Thromb. Thrombolysis 2019; 48: 250-255

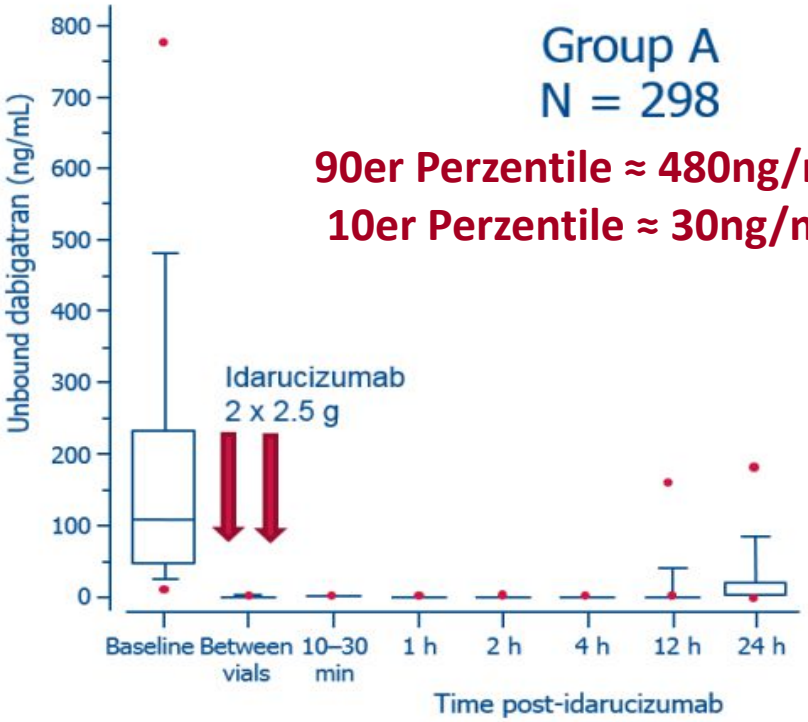
Idarucizumab in der RE-VERSE AD-Studie: Dabigatran-Spiegel nach Einschluss 494 Patienten

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

Blutung

Group A
N = 298

90er Perzentile ≈ 480ng/ml
10er Perzentile ≈ 30ng/ml

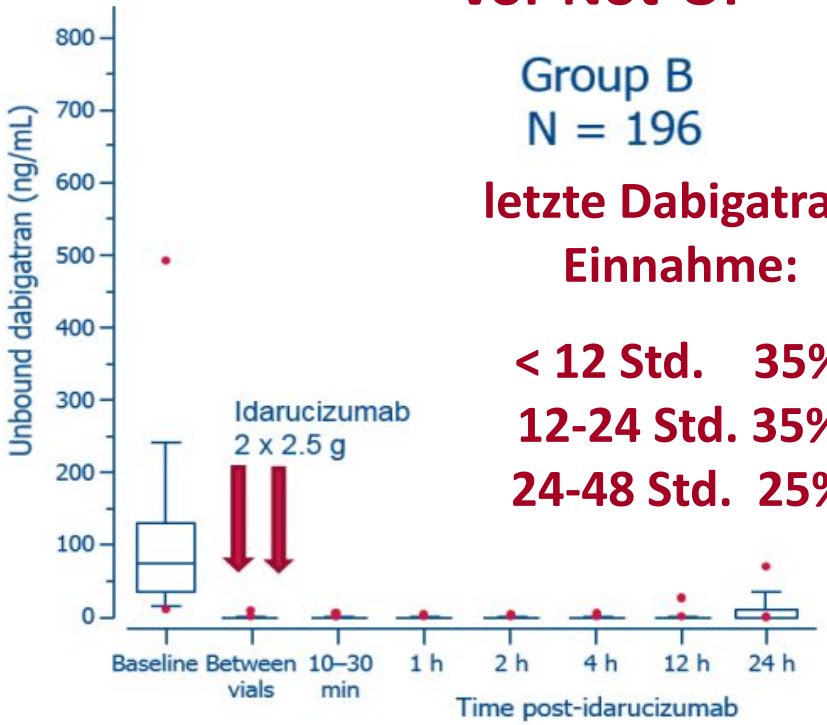


vor Not-OP

Group B
N = 196

letzte Dabigatran-Einnahme:

< 12 Std. 35%
12-24 Std. 35%
24-48 Std. 25%



Median and 25th/75th percentiles | 10th/90th percentiles | 5th/95th percentiles

Pollack, On behalf of the RE-VERSE AD ™ Investigators, AHA 2016; N Engl J Med 2017;377:431-41

RE-VERSE AD-Studie: Klinische Verläufe

- **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%

Pollack, On behalf of the RE-VERSE AD ™ Investigators, AHA 2016; N Engl J Med 2017;377:431-41

RE-VERSE AD-Studie: Mortalität

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!

Pollack, On behalf of the RE-VERSE AD ™ Investigators, AHA 2016; N Engl J Med 2017;377:431-41

Vielen Dank

für Geduld und Aufmerksamkeit !

wann ist Vorhofflimmern … Vorhofflimmern?

… das antikoaguliert werden muss?

Short runs of atrial arrhythmia and stroke risk: a European-wide online survey among stroke physicians and cardiologists

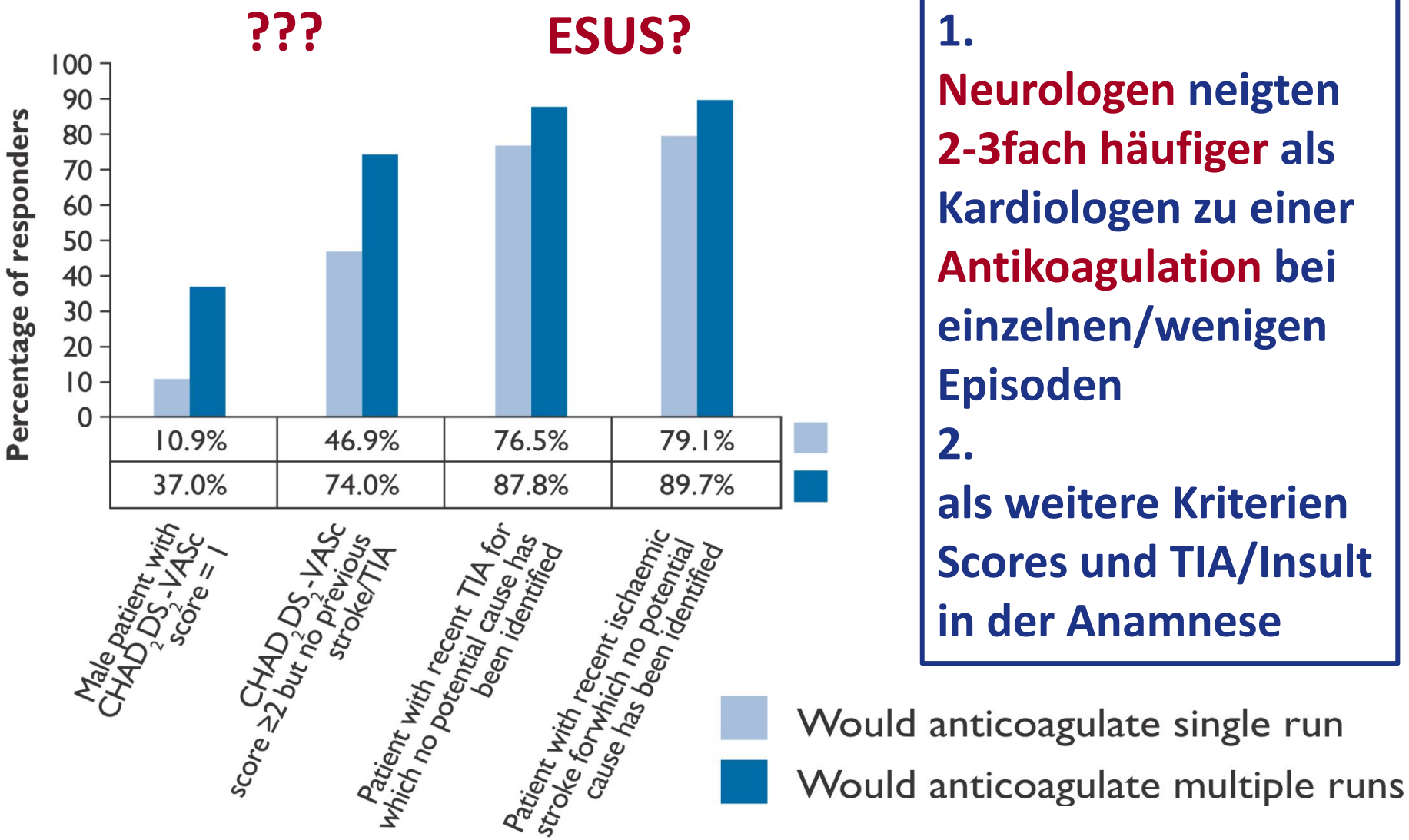
311 Ärzte
32 Länder

[1*]RT Tran, [2*]AJ Rankin, [3]AH Abdul-Rahim, [4]GYH Lip, [5]AC Rankin, [6]KR Lees
*[1]Clinical Fellow in Acute Medicine, [2]Medical Registrar, Acute Stroke Unit, Queen Elizabeth University Hospital, Glasgow, UK; [3]Clinical Research Fellow in Stroke Medicine, [6]Professor of Cerebrovascular Medicine, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, UK; [4]Consultant Cardiologist and Professor of Cardiovascular Medicine, University of Birmingham Institute of Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, UK; [5]Professor of Medical Cardiology, School of Medicine, University of Glasgow, UK. *joint first authors*

- **Conclusion:**
  Short runs (< 30 seconds) of atrial fibrillation create a dilemma for physicians across Europe.
  Stroke physicians and cardiologists differ in their diagnosis and management of these patients.

Tran: J. R. Coll. Physicians Edinb. 2016 46: 87–92

“Short runs” (< 30 Sekunden) reichen vielen Ärzten als Indikation aus



1.
Neurologen neigten 2-3fach häufiger als Kardiologen zu einer Antikoagulation bei einzelnen/wenigen Episoden
2.
als weitere Kriterien Scores und TIA/Insult in der Anamnese

Tran: J. R. Coll. Physicians Edinb. 2016 46: 87–92

embolischer Insult unklarer Ursache (oder doch VHF?) – Antikoagulation?

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 mit 5.390 Patienten
- **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**

N. Engl. J. Med. 2019; 380: 1906-17

nochmals – Antikoagulation bei ESUS?

ORIGINAL ARTICLE

Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source

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

NAVIGATE ESUS

- doppelblinde RCT mit 7.213 Patienten
- **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**

N. Engl. J. Med. 2018; 378: 2191-2201

wann antikoagulieren bei paroxysmalem VHF?

- **ESC-leitlinie fordert für paroxysmales Vorhofflimmern (pVHF) Episoden von > 30 Sekunden – und für pVHF Antikoagulation wie bei VHF allgemein**
- **in den Zulassungsstudien für NOAKs hatten 24% ein pVHF**
  - Definitionen unterschiedlich, außer bei Edoxaban gefordert mindestens 2 separate Episoden > 30 / 60 Sekunden
- **Ergebnisse für NOAKs bei pVHF wie in der Gesamtgruppe**
  - aber: keine Analysen nach Zahl / Dauer der VHF-Episoden

- **was tun bei VHF als Zufallsbefund?**
- **wie vorgehen bei lediglich „gescreentem“ VHF?**

ein futuristisches Szenario …

An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction

Zachi I Attia, Peter A Noseworthy*, Francisco Lopez-Jimenez, Samuel J Asirvatham, Abhishek J Deshmukh, Bernard J Gersh, Rickey E Carter, Xiaoxi Yao, Alejandro A Rabinstein, Brad J Erickson, Suraj Kapa, Paul A Friedman*

- **Interpretation:**
  An AI-enabled ECG acquired during normal sinus rhythm permits identification at point of care of individuals with atrial fibrillation.

Lancet 2019, Published Online August 1, 2019;
http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31721-0

COMPASS-Studie

- **Indikationserweiterung für Rivaroxaban seit August 2018, und zwar 2 x 2,5 mg/d**

Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusserkrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse.

Fachinfo Xarelto®: August 2018

Rivaroxaban bei stabiler KHK

ORIGINAL ARTICLE

Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease

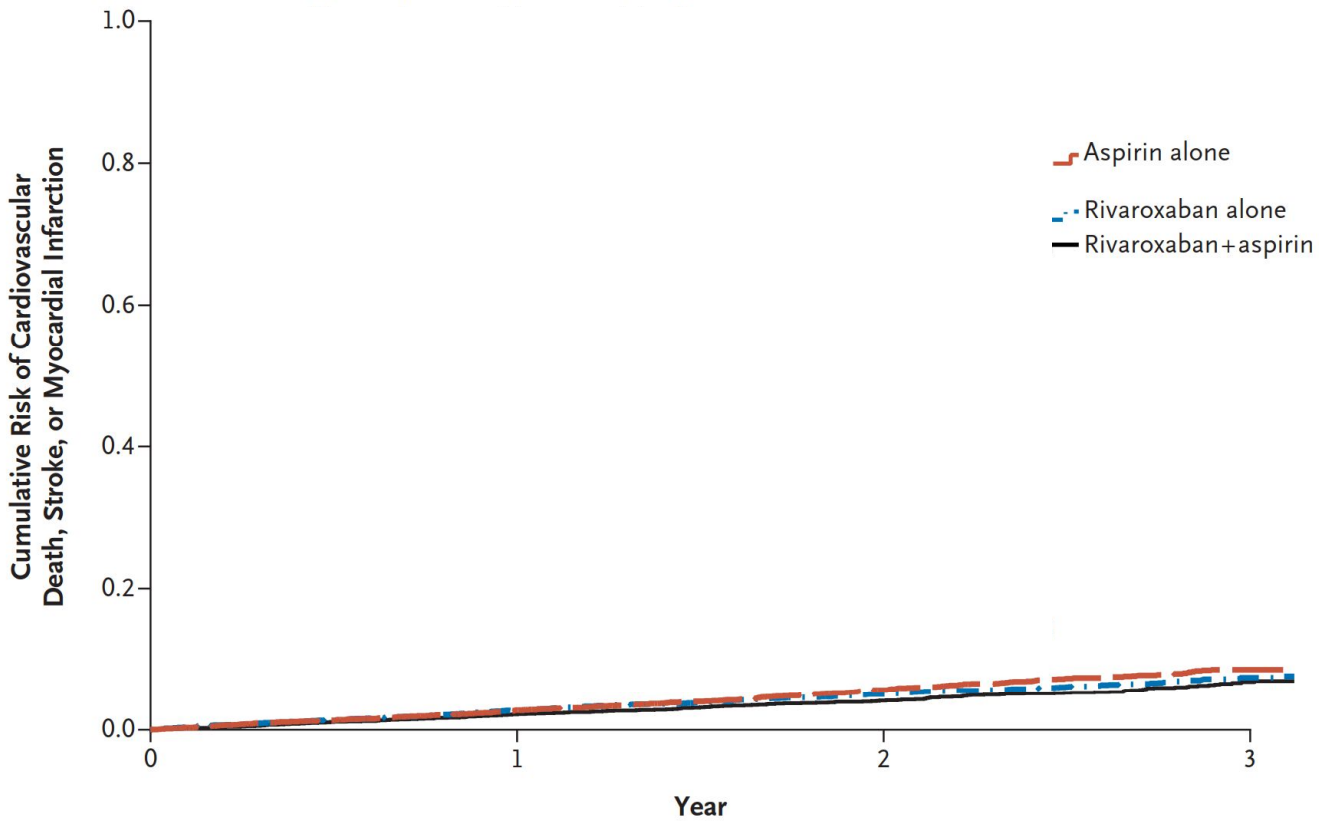
J.W. Eikelboom, S.J. Connolly, J. Bosch, G.R. D

COMPASS-Studie

- **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**

N. Engl. J. Med. 2017; 377: 1319-30

Ergebnisse für PEP nach im Mittel 23 Monaten



No. at Risk				
Aspirin alone	9126	7808	3860	669
Rivaroxaban alone	9117	7824	3862	670
Rivaroxaban+aspirin	9152	7904	3912	658

N. Engl. J. Med. 2017; 377: 1319-30

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

N. Engl. J. Med. 2017; 377: 1319-30

Probleme und Fazit

- **vorzeitiger Studienabbruch schon nach „halber Laufzeit“**
  - Effektüberschätzung wahrscheinlich
  - alle Aussagen zu sekundären Endpunkten deskriptiv
- **Mortalitätsreduktion nicht belegt (Aussage des CHMP)**
- **Pat. >75a: CV-Ereignisse -0,7% maj. Blutungen +2,7%**
- **für pAVK-Patienten (27%) wäre Vergleich mit Clopidogrel statt ASS der adäquate gewesen**
  - CAPRIE 1996: pro Jahr 1,2% weniger CV-Tod, Infarkt, Insult
- **2x5mg Rivaroxaban vs. ASS: kein Nutzen, mehr Blutungen**
- **FDA: bisher keine Zulassung (wie auch für Rivaroxaban beim ACS)**

Fazit: Besser nicht anwenden – ggfs. von Fall zu Fall bei sehr hohem Gefäß- und geringem Blutungsrisiko

N. Engl. J. Med. 2017; 377: 1319-30