NOAKs in der täglichen Praxis: Indikationen und Therapieoptionen

Priv.-Doz. Dr. Reinhard B. Raggam
Klinische Abteilung f. Angiologie
Univ.-Klinikum f. Innere Medizin, LKH-MUG Graz

VHFA & NOAK

Wir kennen die Daten aus den Zulassungsstudien u. Metaanalysen

⇩ 2008 - 2016

Daten zur „Real-world" Evidenz

Blutungshäufigkeiten

⇩ 2016 - 2018

Studien & Empfehlungen zu speziellen klinischen Situationen

Perioperatives Management

VHFA & PCI → duale vs tripple Therapie

Tumorassoziierte Thrombose

„Real-world“ Evidenz gibt Antworten !

- **Blutungskomplikationen**

Was ist VHFA - Patienten / Was ist Ärzten am wichtigsten bei einer NOAK Therapie?

Schlaganfall? ⟷ Blutungen ?

Patients	Physicians
Interactions with food/drug	Risk of major bleeding
Rapid reversal in emergency situations	Interactions with food/drug
Clinical experience	Requirement for regular blood testing
Requirement for regular blood testing	Rapid reversal in emergency situations
Risk of major bleeding	Dosing frequency
Dosing frequency	Clinical experience

Highest rated attribute

Lowest rated attribute

Andrade JG et al Can J Cardiol. 2016

VHFA unter VKA vs NOAK Therapie Blutungen???

International Journal of Cardiology

Contents lists available at ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life

Cecilia Becattini, MD, PhD [a,*], Laura Franco, MD [a], Jan Beyer-Westendorf, MD [b], Luca Masotti, MD [c], Cinzia Nitti, MD [d], Simone Vanni, MD [e], Giorgia Manina, MD [f], Sergio Cattinelli, MD [g], Roberto Cappelli, MD [h], Rodolfo Sbrojavacca, MD [i], Fulvio Pomero, MD [j], Sandra Marten, MD [b], Giancarlo Agnelli, MD [a]

- Prospektive Multicenter Studie
- 806 Patienten
  - **75% VHFA**
  - 11% VTE
  - 14% Mech. HK-Klappenersatz
- 76% VKA / 24% NOAK
- Art der Blutung und OAK
  - **ICH → 51% VKA** / 21% NOAK
  - GI → 25% VKA / **46% NOAK**
- 30 Tage Mortalität
  - 18% VKA
  - **9% NOAK**

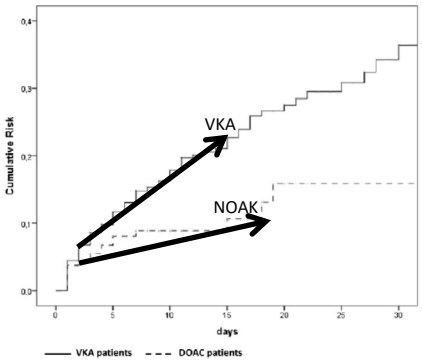


Fig. 2. Kaplan Meier curves for cumulative risk of death at 30 days in DOAC and VKA patients.

VHFA unter NOAK Therapie Adhärenz / Compliance ???

International Journal of Cardiology 236 (2017) 363–369

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Permanent discontinuation of non vitamin K oral anticoagulants in real life patients with non-valvular atrial fibrillation

Maria Cristina Vedovati [a,*], Paolo Verdecchia [b], Michela Giustozzi [a], Gabriella Molini [b], Serenella Conti [c], Lucia Pierpaoli [d], Francesca Valecchi [b], Adolfo Aita [b], Giancarlo Agnelli [a], Cecilia Becattini [a]

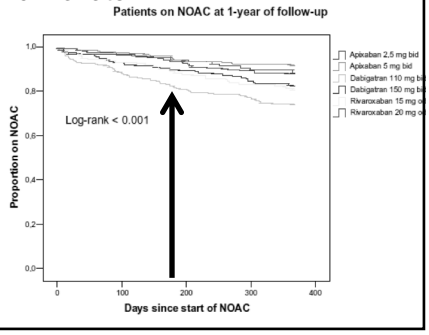
→ **1305 Patienten**
- → 473 Dabigatran
- → 425 Rivaroxaban
- → 407 Apixaban

→ **15,4%** beenden NOAK innerhalb eines Jahres

→ 60% davon schon innerhalb der ersten 6 Monate

→ **Niedrige Dosierung**

→ führt eher zum Therapieabbruch



VHFA unter NOAK Therapie Adhärenz / Compliance ???

International Journal of Cardiology 236 (2017) 363–369

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

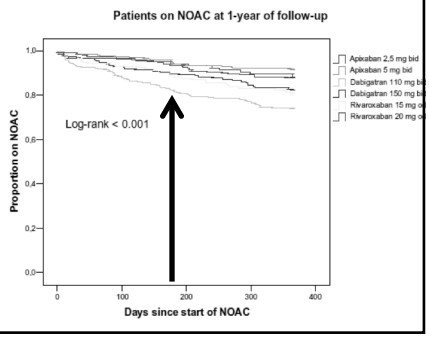
journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Permanent discontinuation of non vitamin K oral anticoagulants in real life patients with non-valvular atrial fibrillation

Maria Cristina Vedovati [a,*], Paolo Verdecchia [b], Michela Giustozzi [a], Gabriella Molini [b], Serenella Conti [c], Lucia Pierpaoli [d], Francesca Valecchi [b], Adolfo Aita [b], Giancarlo Agnelli [a], Cecilia Becattini [a]

→ **Hauptursachen** für Therapieabbruch

- →GI-Trakt Beschwerden
- →Indikation für Medikation dem Pat. nicht klar
- →Blutungen
  - → (Co-Medikationen) ?



Schwere Blutungskomplikationen unter NOAK Therapie

- **klinischer Alltag…= „real-life“…**

–FALLBEISPIEL

Fallbeispiel VHFA

„Rezidivierende Blutungskomplikationen unter NOAK Therapie“

- Gerinnungskonsil Bettenstation
  - (fecit Raggam, August 2017)
    - **<u>Fragestellung lt. FAX-Konsil Anforderung:</u>**
      - VHFA
      - st.p. rezidiv. schwere Blutungen unter NOAKs
      - weiteres Procedere bzgl. Blutverdünnung – Marcoumar? NMH ? TASS?
    - Therapievorschlag höfl. erb.

Fallbeispiel VHFA

„Rezidivierende Blutungskomplikationen unter NOAK Therapie“

- 78 Jahre alte Frau
- Hatte OAK mit Eliquis 2 x 5mg wegen VHFA
- Massives Intramuskuläres Spontanhämatom ges. re OS bis in die Leiste reichend
  - Transfusionspflichtig (Hb Abfall auf <7 g/dl, 4 EKs)
  - 2 x chirurgische Sanierung notwendig
    - Major Bleeding Event nach ISTH Kriterien

Fallbeispiel VHFA

„Rezidivierende Blutungskomplikationen unter NOAK Therapie“

- st.p. massives Hämatom US links 2015
  - nach Bagatelltrauma
  - Plastisch-Chriurgische Sanierung mit Spalthautdeckung
  - Damals 2 EKs benötigt
  - Major Bleeding Event nach ISTH Kriterien
- Damals unter Xarelto 20 mg
  - danach Wechsel auf Eliquis 2 x 5 mg
- GFR normal damals und dzt. (> 60ml/min)

Fallbeispiel VHFA

„Rezidivierende Blutungskomplikationen unter NOAK Therapie“

- Blutungsanamnese (vor OAK Beginn)
  - Geringe Neigung zu Spontanhämatomen an beiden OE u. UE
  - Menstruationsblutung immer sehr stark gewesen u. auch verlängert, st.p. Hysterektomie in jungen Jahren
  - sonst unauffällig (OPs, Zahnextraktionen, Nasenbluten)

Fallbeispiel VHFA

„Rezidivierende Blutungskomplikationen unter NOAK Therapie“

- Medikamentenanamnese:
  - Dauermedikation keinen Einfluss auf Gerin
    - Plasmatisch u. Thrombozyten
  - Bedarfsmedikation:
    - Ginkopräparate bis vor ca. 1 Jahr regelmäßig,
    - Und sonst noch ?
      - Nix!
  - Darf ich mal einen Blick in ihre Handtasche
    - Irocophan Tabletten wird sehr häufig eingenommen
      - bis zu 5 Tabl bei starken Kopfschmerzen
      - oft mehrmals pro Woche
      - Paracetamol 200mg, Coffein 46mg, Calcium-Carbasalat 250mg

Fallbeispiel VHFA

„Rezidivierende Blutungskomplikationen unter NOAK Therapie“

- Beurteilung
  - Irocophan enthält hohe Dosis an ASS
    - bei Einnahme von bis zu 5 Tabletten am Tag 1250mg!
  - Blutungskomplikationen waren getriggert durch massive Thrombozytenfunktionshemmung unter gleichzeitiger Einnahme von NOAK!

Fallbeispiel VHFA

„Rezidivierende Blutungskomplikationen unter NOAK Therapie“

- Therapievorschlag
  - Irocophan absetzen!!!!
  - Wiedereinleiten einer NOAK Therapie in Standarddosierung!
  - Als Schmerztherapie Paracetamol erlaubt, keine NSAR
- AGES Meldung

Fallbeispiel VHFA

„Rezidivierende Blutungskomplikationen unter NOAK Therapie“

- FAZIT
  - kein Reflexartiges Verringern der NOAK Dosis, da ja st.p. 2x Blutung!!!
    - NOAKs per se mit insgesamt sehr niedriger Blutungsrate
  - Effektive Schlaganfallprophylaxe muss im Vordergrund stehen
    - → Ausreichende Dosierung des NOAKs entscheidend !!!
  - In Registerdaten 40-50% VHFA Patienten laufen in reduzierter NOAK Dosis
    - → Reduzierte Dosis führt eher zu Incompliance
  - **CAVE:** Over the counter drugs = Co-Medikation / Interaktionen beachten

Fallbeispiel VHFA

„Gut unter VKA eingestellt,
Patientwunsch Wechsel auf NOAK“

- 61 Jahre, Frau, 168cm, 73kg
- interm. VHF – alle 3-4 Wochen – bisher Marcoumar, PZ-INR mit TTR ca. 70%
- Hypertonie – Bisoprolol 5mg, Valsartan/HCT 160/12,5mg
- eGFR 88ml/min
- Patientin möchte von Marcoumar auf ein NOAK wechseln, da die INR-Messungen für sie logistisch und aufgrund ihrer „Nadelphobie“ eine Herausforderung sind -> welches NOAK
- Zusatzbemerkung: Patient hat größte Angst vor einem Schlaganfall, da ihre Mutter deshalb ein jahrelanger, schwerer Pflegefall war

NOAKs - VHFA

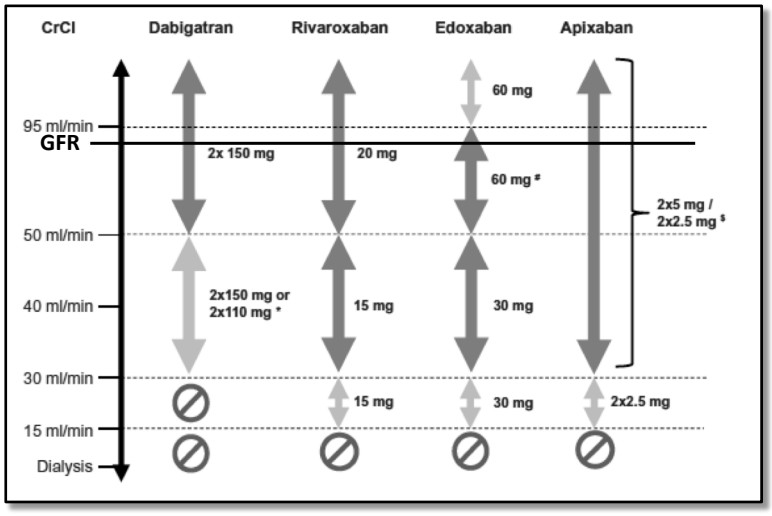
Guidelines & klinischen Alltag

Recommendations for stroke prevention in patients with atrial fibrillation

Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref[c]
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended for all male AF patients with a CHA_2DS_2-VASc score of 2 or more.	I	A	38, 318–321, 354, 404
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended in all female AF patients with a CHA_2DS_2-VASc score of 3 or more.	I	A	38, 318–321, 354, 404
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in male AF patients with a CHA_2DS_2-VASc score of 1, considering individual characteristics and patient preferences.	IIa	B	371, 375–377
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in female AF patients with a CHA_2DS_2-VASc score of 2, considering individual characteristics and patient preferences.	IIa	B	371, 376, 377
Vitamin K antagonist therapy (INR 2.0–3.0 or higher) is recommended for stroke prevention in AF patients with moderate-to-severe mitral stenosis or mechanical heart valves.	I	B	274, 435–440
When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a Vitamin K antagonist.	I	A	39, 318–321, 404
When patients are treated with a vitamin K antagonist, time in therapeutic range (TTR) should be kept as high as possible and closely monitored.	I	A	395, 432, 441-444
AF patients already on treatment with a vitamin K antagonist may be considered for NOAC treatment if TTR is not well controlled despite good adherence~~, or if patient preference without contra-indications to NOAC~~ (e.g. prosthetic valve).	IIb	A	39, 318, 319, 404, 408
Combinations of oral anticoagulants and platelet inhibitors increase bleeding risk and should be avoided in AF patients without another indication for platelet inhibition.	III (harm)	B	429, 445
In male or female AF patients without additional stroke risk factors, anticoagulant or antiplatelet therapy is not recommended for stroke prevention.	III (harm)	B	368, 371, 376, 377
Antiplatelet monotherapy is not recommended for stroke prevention in AF patients, regardless of stroke risk.	III (harm)	A	38, 429, 430
NOACs (apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban) are not recommended in patients with mechanical heart valves (Level of evidence B) or moderate-to-severe mitral stenosis (Level of evidence C).	III (harm)	B C	318–321, 400, 404

Kirchhof P et al, EHJ, 2016 37;38:2893–2962

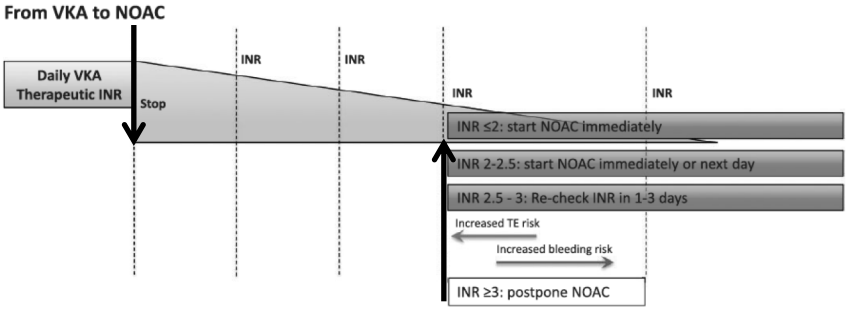
EHRA practical guide – NOAC use according to renal function

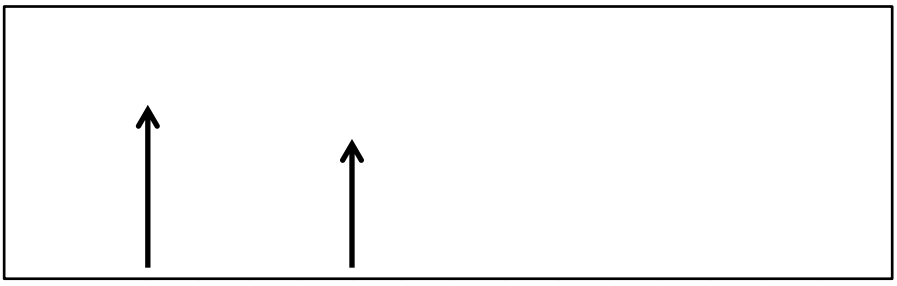


* 2x110mg in patients at high risk of bleeding (per SmPc).
# Other dose reduction criteria may apply (weight <_60 kg, concomitant potent P-Gp inhibitor therapy).
$ 2x2.5mg only if at least two out of three fulfilled: age >_80 years, body weight <_60 kg, creatinine >_1.5mg/dL (133 mmol/L).
Orange arrows indicate cautionary use (dabigatran in moderate renal insufficiency, FXa inhibitors in severe renal insufficiency, edoxaban in 'supranormal' renal function);

Steffel J et al., EHJ 2018; doi:10.1093/eurheartj/ehy136. 19-Mar-2018

Switching NOAC ←→ VKA





Steffel J et al., EHJ 2018; doi:10.1093/eurheartj/ehy136. 19-Mar-2018

NOAK Therapie:
Vorgehen bei Operationen

Blutungsrisiko Eingriff
versus
Thrombembolisches Risiko
Grunderkrankung

Zusätzliche Faktoren
- NOAK Eigenschaften
- Nierenfunktion / Leberfunktion
- Co-Medikation
- Co-Morbiditäten

Bei VKA-OAK
Altbekannt und Vertraut

- Vor Eingriffen
  - Marcoumar 5 Tage vorher absetzen
  - Sintrom 3 Tage vorher absetzen
  - Bridging bei hohem thrombembolischen Risiko (CHA_2DS_2Vasc Score >3) mit NMH

Bei NOAKS
Gar nicht mehr so neu und trotzdem nicht so vertraut

- Vor Eingriffen
  - Mittlerers Blutungsrisiko mindestens 24h vorher
  - Hohes Blutungsrisiko mindestens 48h vorher
    - Unterschiede bei den Substanzgruppen
    - Nierenfunktion ist mitentscheidend
  - Niedriges Blutungsrisko nur am Eingriffstag
  - KEIN Bridging

Definition des Blutungsrisikos

2018 EHRA Practical Guide on NOACs in AF
European Heart Journal (2018) **39**, 1330–1393

Table 12 Classification of elective surgical interventions according to bleeding risk

Interventions with minor bleeding risk
Dental interventions
Extraction of 1–3 teeth
Paradontal surgery
Incision of abscess
Implant positioning
Cataract or glaucoma intervention
Endoscopy without biopsy or resection
Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions; . . .)

KEIN ABSETZEN VOR DEM EINGRIFF

Definition des Blutungsrisikos

2018 EHRA Practical Guide on NOACs in AF
European Heart Journal (2018) **39**, 1330–1393

Interventions with low bleeding risk (i.e. infrequent or with low clinical impact)
Endoscopy with biopsy
Prostate or bladder biopsy
Electrophysiological study or catheter ablation (except complex procedures, see below)
Non-coronary angiography (for coronary angiography and ACS: see Patients undergoing a planned invasive procedure, surgery or ablation section)
Pacemaker or ICD implantation (unless complex anatomical setting, e.g. congenital heart disease)

ABSETZEN 24-48h VOR DEM EINGRIFF

Definition des Blutungsrisikos

2018 EHRA Practical Guide on NOACs in AF
European Heart Journal (2018) **39**, 1330–1393

Interventions with high bleeding risk (i.e. frequent and/or with high impact)
Complex endoscopy (e.g. polypectomy, ERCP with sphincterotomy etc.)
Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture
Thoracic surgery
Abdominal surgery
Major orthopaedic surgery
Liver biopsy
Transurethral prostate resection
Kidney biopsy
Extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL)

ABSETZEN 48-96 h VOR DEM EINGRIFF

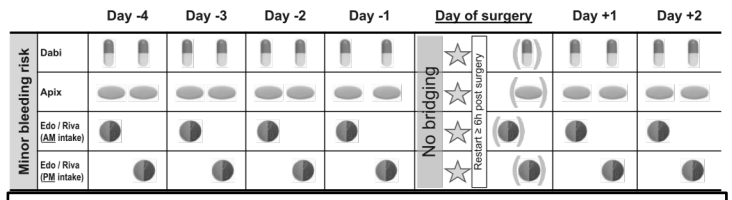
NOAKS Absetzen vor Eingriffen

2018 EHRA Practical Guide on NOACs in AF
European Heart Journal (2018) **39**, 1330–1393

	Dabigatran	Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban
	Low risk	
CrCl ≥80 mL/min	≥24 h	
CrCl 50–79 mL/min	≥36 h	
CrCl 30–49 mL/min	≥48 h	
CrCl 15–29 mL/min	Not indicated	
CrCl <15 mL/min	No official indication for use	

NOAKS Absetzen vor Eingriffen

2018 EHRA Practical Guide on NOACs in AF
European Heart Journal (2018) **39**, 1330–1393



Beispiel I

➔**80a** Patient mit **VHFA**
➔Comorbiditäten
- ➔**art. HT**
- ➔**Herzinsuffizienz**

➔KG 80kg
➔GFR 57ml/min
➔Transaminasen normal

➔laufende OAK mit **Xarelto 20mg 1-0-0**
➔ECHE ist geplant

➔**CHA_2DS_2Vasc Score 3 ➔ mittleres Embolierisiko**

➔**ECHE: OP mittleres - hohes Blutungsrisiko**

➔*Xarelto 48h präoperativ absetzen*
- ➔ *OP kann in eine offene Bauch Operation münden*

➔*postoperativ Tag 1 am Abend Xarelto wieder starten*

Beispiel II

➔**75a** Patient mit idiopathischer peripherer bds. **PAE vor 7 Monaten**
  ➔**Keine relevanten Co-Morbiditäten**

➔KG 60 kg
➔GFR 44ml/min
➔laufende OAK mit **Lixiana 30mg 1-0-0**
➔Prostata OP (Prostatektomie TURP) geplant

➔**PAE > 6 Monate ➔ geringes Embolierisiko**

➔**TURP: OP mit hohem Blutungsrisiko**

  ➔*Edoxaban 48h präoperativ absetzen*
  ➔*postoperativ frühestensTag 2 abends wieder beginnen*
  ➔*NMH in Hochrisikoprophylaxe andenken falls länger pausiert (z.b. Lovenox 40mg 1x1*

Beispiel III

➔**70a** Patientin mit **VHFA**
➔Comorbiditäten
  ➔**art. HT**
  ➔**Herzinsuffizienz**
  ➔**KHK**
  ➔**zAVK**
  ➔**NIDDM**
  ➔**St.p. TIA**

➔KG 68kg
➔GFR 38ml/min
➔Transaminasen normal

➔laufende OAK mit **Pradaxa 110mg 1-0-1**
➔TEA-Carotis ist geplant

➔**CHA_2DS_2Vasc Score 8 ➔ Hohes Embolierisiko**

➔**TEA Carotis links: OP ➔ hohes Blutungsrisiko**

  ➔*Dabigatran 96h präoperativ absetzen*
  ➔*postoperativ Tag 2 am Abend Dabigatran wieder starten*
    ➔ *Hohes Embolierisiko*

Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko Sondersituationen

- z.b. Rückenmarksnahe Eingriffe
- Medikamentenanamnese nicht eindeutig / glaubhaft zu erheben

Ausmaß an Restwirkung eventuell zu hoch ?

- Dies ist eine Indikation zur Spiegelbestimmung
- Rücksprache mit Labor bzgl. Testung
- aXa-Aktivität / Haemoclot Test

VHFA und Perkutane Koronarintervention (PCI)

KHK bei 20-30% der Patienten mit VHFA

→ 5-8% der Patienten mit PCI haben VHFA

Capodanno D et al, Circ Cardiovasc Interv 2014;7:113–124

Fallbeispiel

- Hr. M.K., 65 Jahre
- seit 4 h - AP Symptomatik
- EKG: Vorhofflimmern, ERST
- Troponin T 550pg/ml (norm <14)
- GFR 55 ml/h
  - Vorerkrankungen
    - St.p. Insult
    - Diabetes
    - chron. Nikotinabusus
    - HLP
    - art. Hypertonie

R. Zweiker, Kardiologie Graz

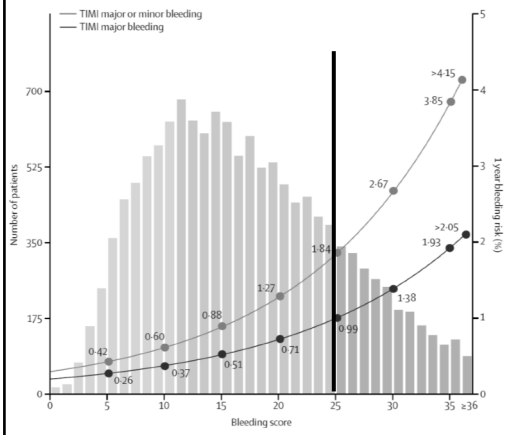
Fallbeispiel

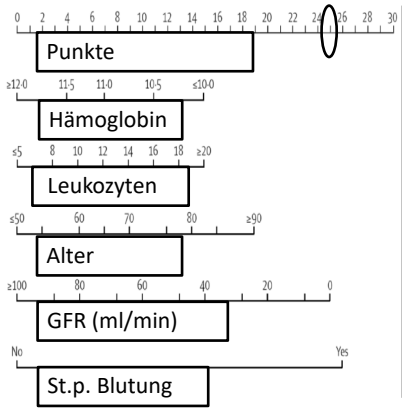
- Akutes Coronarsyndrom
  - Mehrgefäßerkrankung (Cx u. LAD, RCA)
  - Hauptstammnähe (prox. Läsionen)
  - Mehrfach Stents erhalten, Stentlänge erheblich

    - Wie gehen wir bei diesem Pat. vor?
    - Was sagen die Guidelines - Wie ist die Datenlage?
      Duale Therapie?
      Tripple Therapie?
      Welche Kombinationen?
      Wie lange?

R. Zweiker, Kardiologie Graz

Risk/Benefit-Ratio zum Zeitpunkt der PCI: DAPT –PRECISE Score





n=14.963

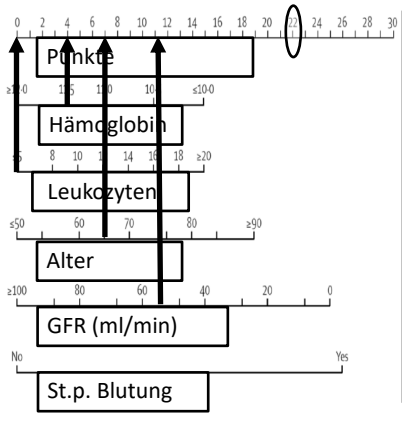
3-6 vs 12-24 Mo DAPT
Score <25: NNT 65

Costa; Lancet 2017;389: 1025-34

R. Zweiker, Kardiologie Graz

Fallbeispiel

- 65 Jahre
- Seit einigen Tagen AP
- DM, Rauchen, HLP, Hyp
- Troponin T 550
- GFR 55 ml/h
- Hb 11,5 g/l
- Leuko 5000

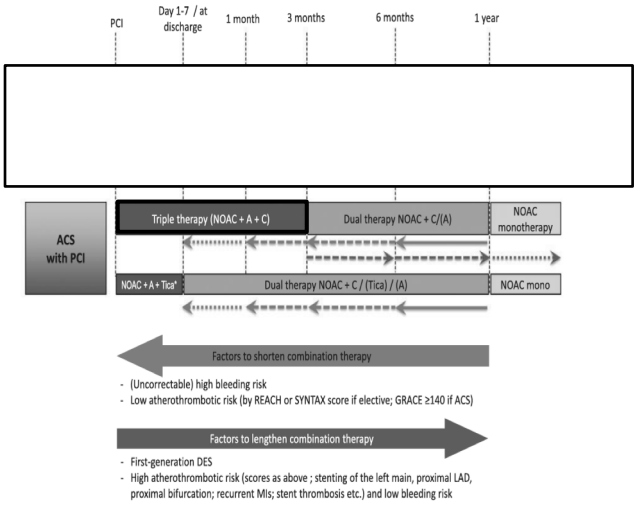


R. Zweiker, Kardiologie Graz

Triple Therapie nach PCI? Das sagt die Guideline!

ESC European Society of Cardiology
SPECIAL ARTICLE

The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation



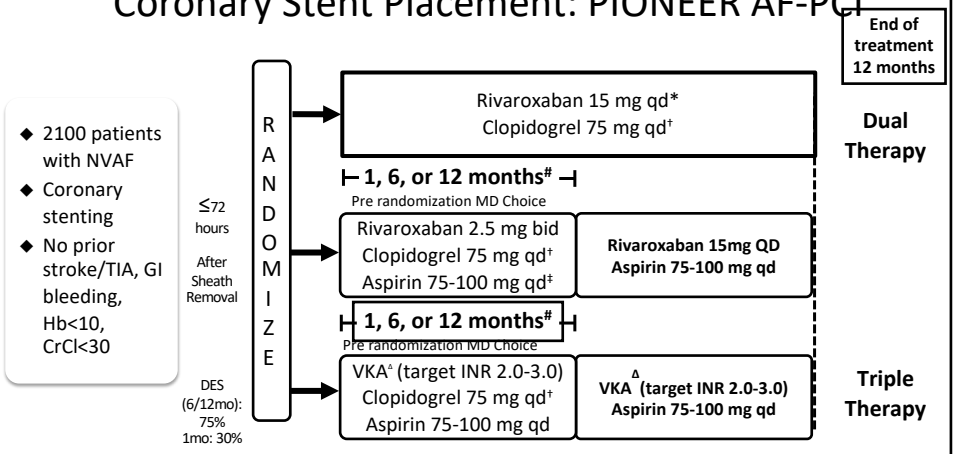
VHFA und ACS / elektive PCI

- Studien
  - NOAKs in Kombination mit 1 TFH
    - Duale Antithrombotische Therapie, **DAT**

    versus
  - VKAs in Kombination mit 2 TFH
    - Tripple Antithrombotische Therapie, **TAT**

- PIONEER AF (Rivaroxaban; abgeschlossen 2016)
- RE-DUAL PCI (Dabigatran; abgeschlossen 2017)
- AUGUSTUS (Apixaban; laufend, 03/2019)
- ENTRUST-AF PCI (Edoxaban; laufend, 2019)

Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stent Placement: PIONEER AF-PCI

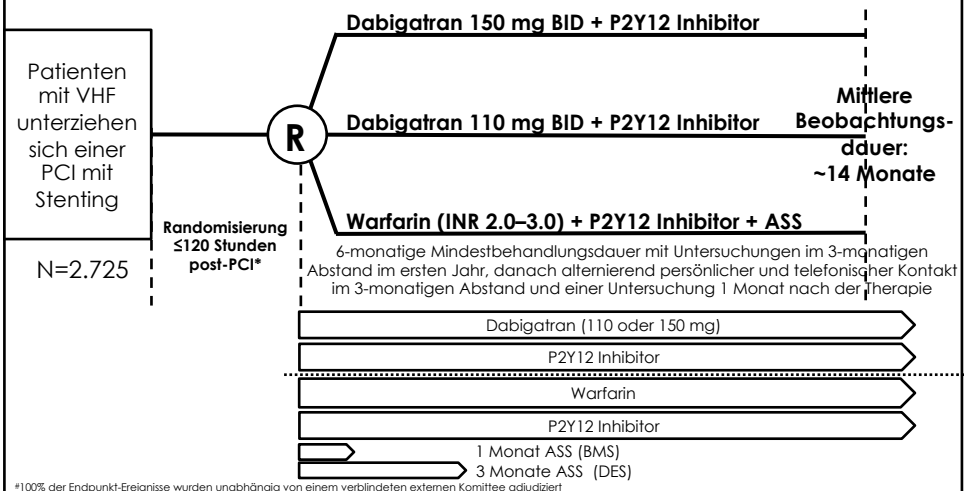


- Primary endpoint: TIMI major + minor + bleeding requiring medical attention
- Secondary endpoint: CV death, MI, and stroke (Ischemic, Hemorrhagic, or Uncertain Origin)

1mo: 15%, 6mo: 35%, 12 mo: 50%

N Engl J Med 2016;3275:2432-2434

RE-DUAL PCI Studie

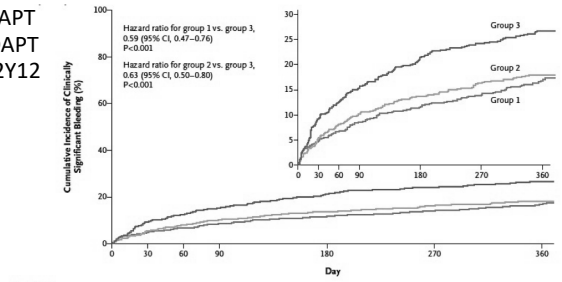


#100% der Endpunkt-Ereignisse wurden unabhängig von einem verblindeten externen Komittee adjudiziert
*Das Prüfpräparat sollte 4 Stunden nach der Entfernung der Schleuse und spätestens ≤ 120 Stunden nach der PCI (bevorzugt ≤ 72 Stunden) verabreicht werden. †ASS 1 Monat nach Bare Metal Stent und 3 Monate nach Drug-eluting Stent abgesetzt.
ASS, Acetylsalicylsäure; CRNM, klinisch relevant, nicht schwer; PROBE, prospektive, randomisierte, unverblindete Studie mit verblindeter Endpunktauswertung; R, Randomisierung
14. Cannon CP et al. Clin Cardiol 2016;39:555-564; 15. Cannon CP et al. N Engl J Med 2017;doi:10.1056/NEJMoa1708454

PIONEER AF-PCI

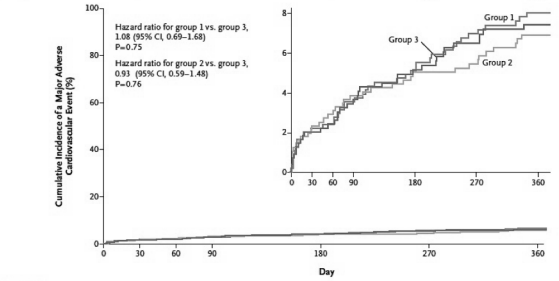
VKA+DAPT
R2.5+DAPT
R15+P2Y12

Safety EP



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

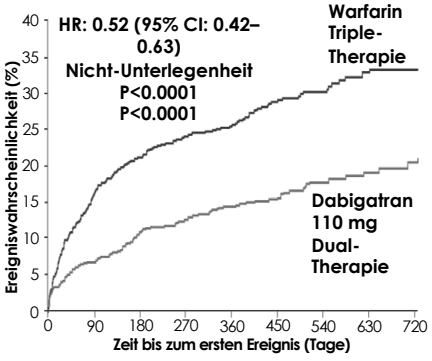
Efficacy EP



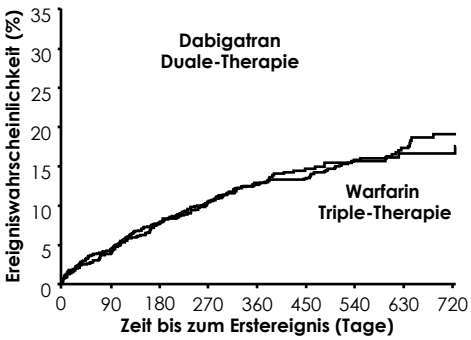
No. at Risk							
Group 1	694	648	633	621	590	562	430
Group 2	704	662	640	628	596	570	457
Group 3	695	635	607	579	543	514	408

Gibson CM et al., NEJM 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1611594; published 14-Nov-2016

Safety EP



Efficacy EP



Für den Vergleich von Dabigatran 150 mg mit Warfarin wurde ein nicht stratifiziertes Modell verwendet; ältere Patienten außerhalb der USA (≥ 80 Jahre) und Japan (≥ 70 Jahre) wurden ausgeschlossen. Darstellung enthält alle randomisierten Patienten.
CRNM, klinisch relevant, nicht schwer; HR, Hazard Ratio; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; 15. Cannon CP et al. N Engl J Med 2017;doi:10.1056/NEJMoa1708454

Was ziehen wir für Lehren aus den Daten für die Praxis?

„Should we change our practice?“

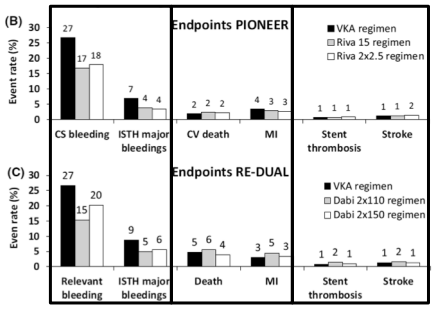
Clinical Research in Cardiology
https://doi.org/10.1007/s00392-018-1242-2

CRITICAL PERSPECTIVE

Antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: should we change our practice after the PIONEER AF-PCI and RE-DUAL PCI trials?

D. Duerschmied[1] · J. Brachmann[2] · H. Darius[3] · N. Frey[4] · H. A. Katus[5] · W. Rottbauer[6] · A. Schäfer[7] · H. Thiele[8] · C. Bode[1] · Uwe Zeymer[9]

Received: 6 January 2018 / Accepted: 9 April 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018



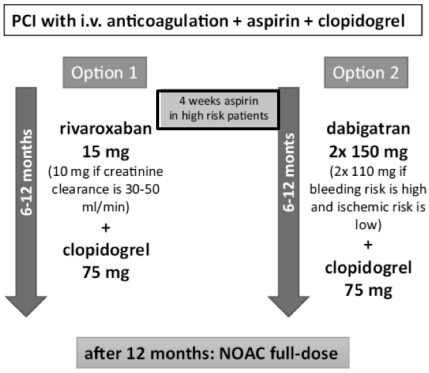
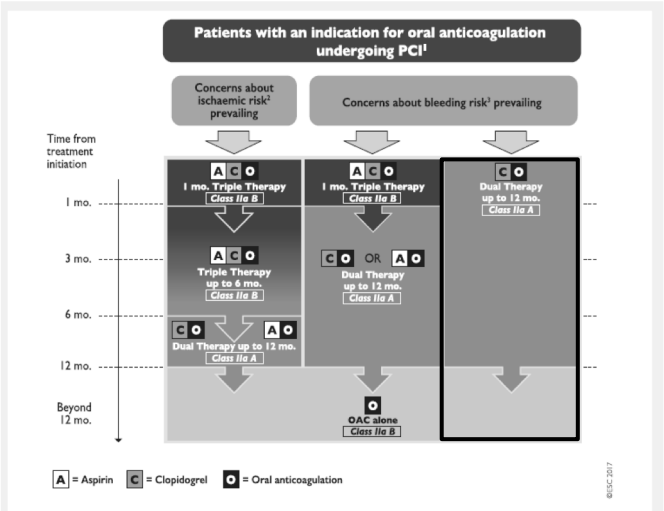


Fig. 2 Scheme of two options for antithrombotic combination therapy for patients with non-valvular AF undergoing PCI according to the results from the PIONEER AF-PCI and RE-DUAL PCI trials

would likely prevent atherothrombotic events, but this needs further investigation. Taken together, it is time to adjust our practice and move to dual therapy consisting of a NOAC plus clopidogrel in most patients.

2017 ESC DAPT Guideline

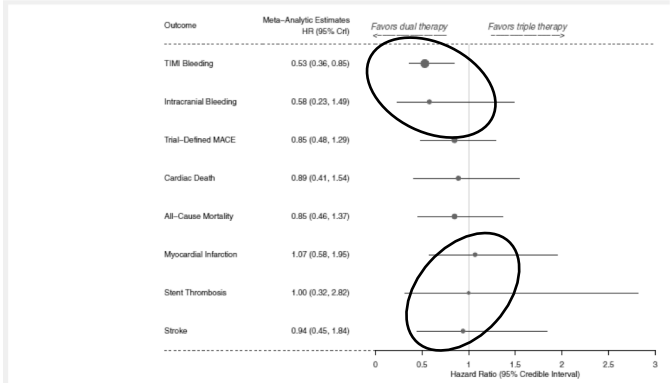


ESC European Society of Cardiology
European Heart Journal (2018) 39, 1726–1735
doi:10.1093/eurheartj/ehy162

META-ANALYSIS

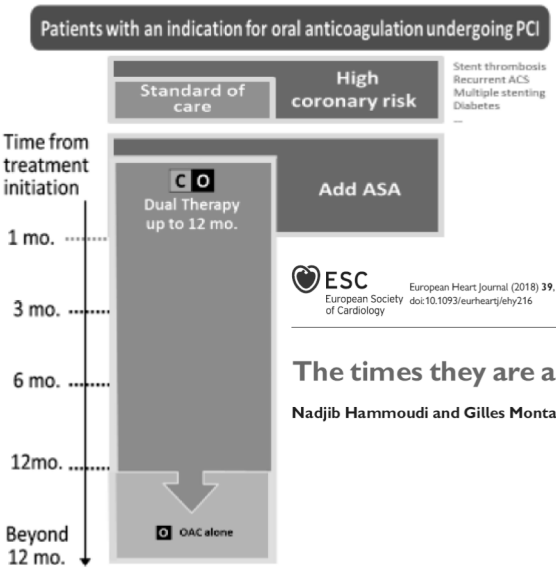
Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Harsh B. Golwala[1], Christopher P. Cannon[1,2], Ph. Gabriel Steg[3], Gheorghe Doros[2,4], Arman Qamar[1], Stephen G. Ellis[5], Jonas Oldgren[6], Jurrien M. ten Berg[7], Takeshi Kimura[8], Stefan H. Hohnloser[9], Gregory Y.H. Lip[10], and Deepak L. Bhatt[1]*



Take home figure Summary of bleeding and ischaemic risks for dual versus triple antithrombotic therapy.

Proposal for simplified version 2018



Venöse Thromboembolien (VTE)

➔**<u>Die Leitlinien sagen:</u>**

➔**<u>Spontanes Erstereignis VTE (prox. TVT +/- PAE)</u>**
➔**<u>Spontanes Rezidivereignis</u>**

➔mindestens 3 (- 6) Monate Antikoagulation

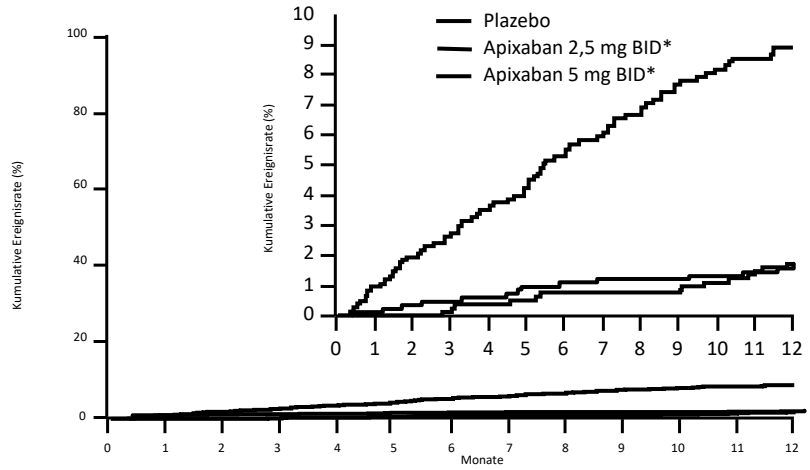
➔**Was passiert danach?**
➔**Nutzen – Risiko – Evaluierung in der Angiologischen Gerinnungsambulanz**

Chest 2016; ACCP 10

Entscheidung für eine verlängerte Antikoagulationstherapie wurde getroffen - Wie machen wir das nun?

- ✓ Sicherheitsprofil mit Patienten/Patientin gemeinsam erheben und besprechen
- ✓ Blutungsrisiko erheben
- ✓ Dosisadaptierung evaluieren
- ✓ NOAK Präparat auswählen
- ✓ Neuerliche Nutz-Risiko Evaluierung zumindest jährlich

AMPLIFY-EXT: Wirksamkeit:
Nicht tödliche oder tödliche VTE

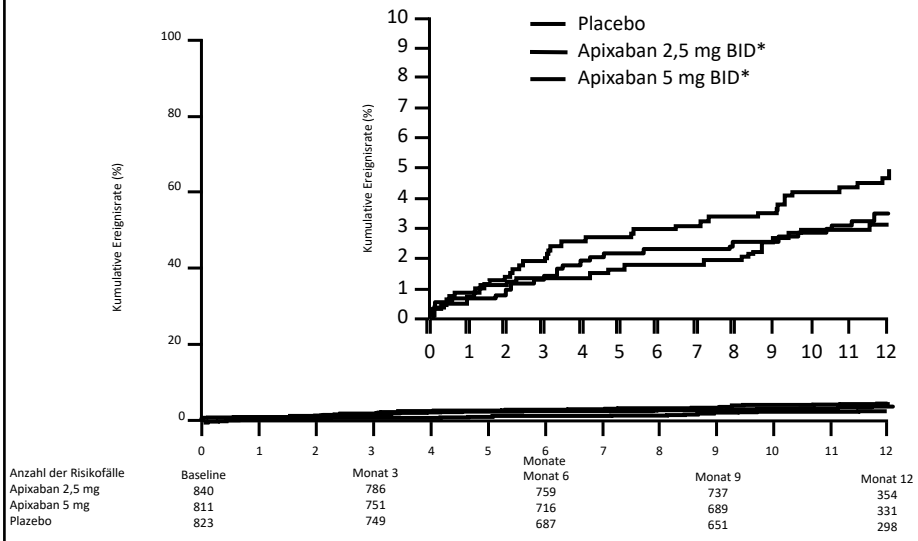


Anzahl d.Risikofälle	Baseline	Monat 3	Monat 6	Monat 9	Monat 12
Apixaban 2,5 mg	840	836	825	818	533
Apixaban 5 mg	813	807	799	791	513
Plazebo	826	796	768	743	471

Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 368: 699-708

52

AMPLIFY-EXT: Schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutung



Anzahl der Risikofälle	Baseline	Monat 3	Monat 6	Monat 9	Monat 12
Apixaban 2,5 mg	840	786	759	737	354
Apixaban 5 mg	811	751	716	689	331
Plazebo	823	749	687	651	298

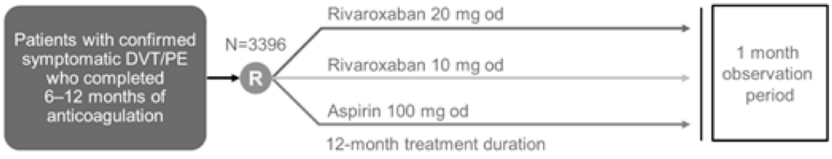
Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 368: 699-708

53

ASS bei st.p. VTE statt Antikoagulation?????

Study Design

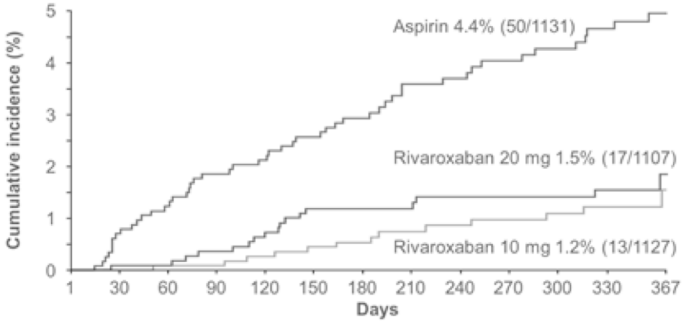
- Aim: Compare the efficacy and safety of once daily rivaroxaban (20 or 10 mg) with aspirin (100 mg) in VTE patients who completed 6 to 12 months of treatment and with equipoise regarding the need for extended anticoagulation
- Randomized, double-blind, active-comparator, event-driven, superiority study



Weitz JI *et al. Thromb Haemost* 2015;114:645–50

EINSTEIN CHOICE

Recurrent VTE – Cumulative Incidence

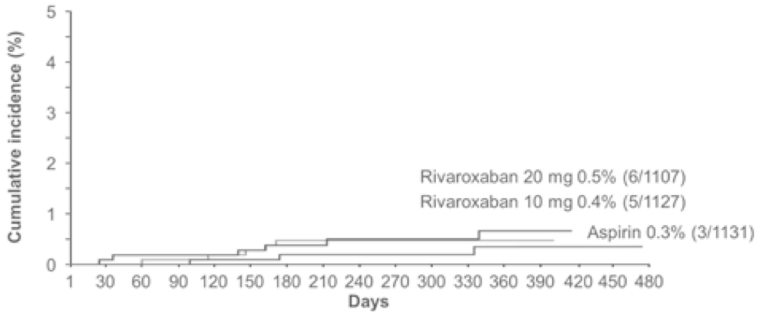


Number of patients at risk													
Rivaroxaban 20 mg	1107	1102	1095	1090	1084	1079	997	876	872	860	794	718	0
Rivaroxaban 10 mg	1126	1124	1119	1118	1111	1109	1029	890	886	867	812	723	0
Aspirin	1131	1121	1111	1103	1094	1088	1010	859	857	839	776	707	0

VTE, Venous thromboembolism; HR, hazard ratio

EINSTEIN CHOICE

Major Bleeding – Cumulative Incidence

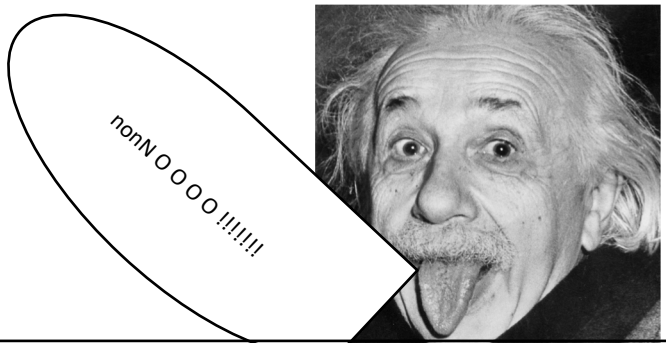


Number of patients at risk																	
Rivaroxaban 20 mg	1107	1081	1063	1048	1036	1024	963	818	801	780	712	642	449	10	0	0	0
Rivaroxaban 10 mg	1126	1103	1080	1070	1058	1046	988	823	812	790	733	653	469	8	0	0	0
Aspirin	1131	1096	1075	1058	1040	1023	970	800	791	768	709	645	445	5	2	2	0

Treatment-emergent major bleeding: onset during study treatment up to 2 days after stop of study treatment

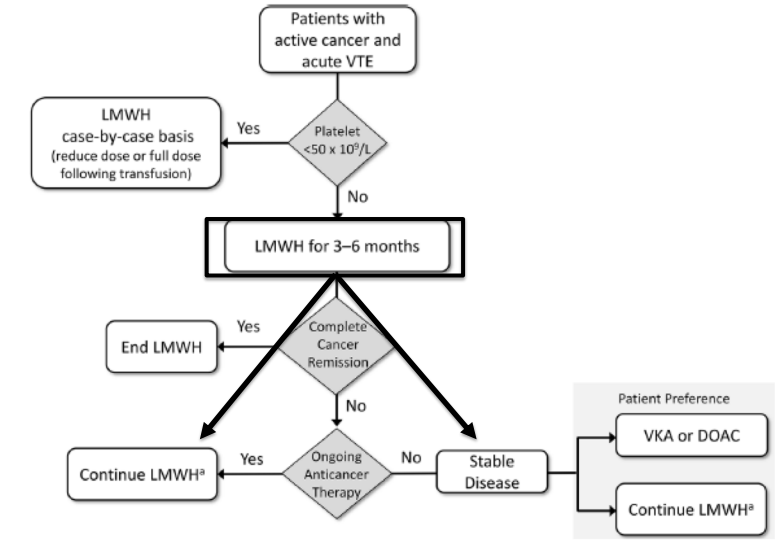
EINSTEIN CHOICE

ASS bei st.p. VTE statt Antikoagulation?????



Management von Tumor assoziierten VTE

Aktuell gültige Guidelines



Fall 1

- 61 jähriger männlicher Patient
  - Appendixkarzinom
  - st.p. Hemikolektomie rechts
  - st.p. Portacath Implantation vor 5 Wo
  - Adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX
- Schwellung der linken UE seit 4 Tagen

Fall 1

- Venöse FCDS → 3 Etagen TVT linke UE
  - Thrombos u. GFR im Normbereich
  - aktuell 80 kg KG
- Antikoagulation mit NMH
  - Fragmin 7500 IE 1-0-1
  - CLOT Schema Reduktion auf 75% nach 4 Wochen

Fall 1

- KO angiologischen Ambulanz nach 6 Mo
  - Adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX beendet
  - Observanz von onkologischer Seite
  - Antikoagulation mit Fragmin 12500 IE 1-0-0
  - Keine Blutungskomplikationen
- Pat. stören die s.c. Injektion SEHR
  - möchte nicht mehr spritzen
  - Thormbozytenzahl u. GFR im Normbereich
  - aktuell 75 kg KG

Fall 1

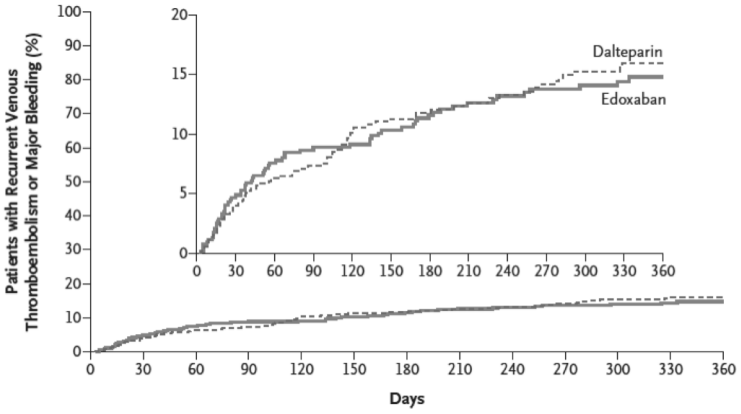
A Ich rede solange auf den Patienten ein und überzeuge ihn davon, dass nur die s.c. Injektionen die Lösung sind

B Absetzen der Antikoagulation

C Switch auf ein NOAK

- kann ich das?

Hokusai-Cancer VTE (Lixiana)



Raskob et al., NEJM 2018

Rezidiv-VTE oder Major Bleeding

	Edoxaban (N = 522)	Dalteparin (N = 524)	Risk Difference (95% CI)
Recurrent VTE	34 (6.5%)	54 (10.3%)	- 3.8 (- 7.1, - 0.4)
Confirmed fatal	0	0	
DVT only	13	30	
Symptomatic	22	40	
Major bleeding	33 (6.3%)	17 (3.2%)	3.1 (0.5, 5.7)
Fatal	0	2	
Intracranial	2	4	
GI upper	17	3	
GI lower	3	3	

Raskob et al., NEJM 2018

Select D Trial (Xarelto)

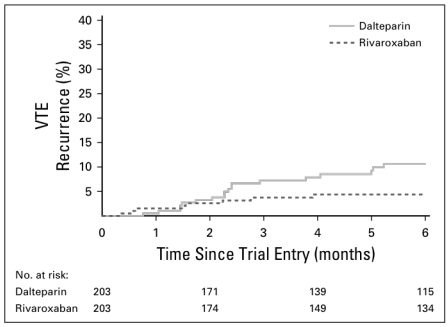


Fig 2. Time to venous thromboembolism (VTE) recurrence within 6 months.

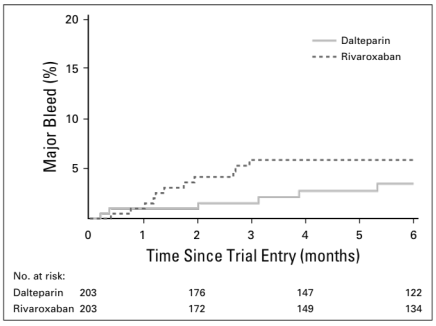


Fig 3. Time to major bleed within 6 months.

Young A et al, J Clin Oncol 2018 Jul 10;36(20):2017-2023

Select D Trial (Xarelto)

Category	Dalteparin (n=203)	Rivaroxaban (n=203)
Major*	6 (3%)	11 (5%)
Clinically relevant non-major	6 (3%)	25 (12%)
Total	12 (6%)	36 (17%)

*1 fatal bleeding event in each arm
Most major bleeding events were gastrointestinal bleeding; no CNS bleeds
Most CRNMBs were gastrointestinal or urological

FAZIT

- Neue Studiendaten zeigen Möglichkeit NOAK (Lixiana u. Xarelto) bei TU-assoziierter VTE einzusetzen
- Limitierungen:
  - Blutungsrisiko bei unterschiedlichen Tumorentitäten
    - CAVE: GI- u. Urogenitaltrakt
  - Medikamenten Interaktionen
    - Tyrosinkinase Inhibitoren
  - Körpergewicht u. Nierenfunktion regelmäßig kontrollieren
  - Thrombopenie < 50.000 → keine Daten für NOAKs

FAZIT

- NOAKS bei TU-assoziierter VTE
  - kein vollständiger Ersatz für NMH Therapie
- Ergänzende Möglichkeit
  - bei den meisten Pat gleichwertige Alternative
  - Womöglich NOAK-Substanz-Klasseneffekt
  - Weiter RCT - Daten zu Apixaban werden erwartet
    - CARAVAGIO Study (Europäische Studie)
    - ADAM-VTE-Cancer Trial (US und Canada Studie)

Zusammenfassung

➔ NOAKs feste Therapie-Säule in der SPAF bei VHFA
- ➔ ESC -AFib 2016 Guidlines I A Empfehlung
- ➔ Real-world Evidence!

➔ Bei VHFA u. ACS / elektive PCI
- ➔ duale Therapie (NOAK plus Clopidogrel) sicherer bei vergleichbarer Wirksamkeit als Triple Therapie (VKA+CLOP+ASS)
- ➔ vorliegende Daten aus der RE-DUAL-PCI Studie und der PIONEER-AF Studie, weitere Daten folgen
- ➔ ESC DAPT Guideline 2017 IIa A Empfehlung

➔NOAKS benötigen in aller Regel KEIN BRIDGING bei operativen Eingriffen, Dauer der Pause Substanzspezifische Unterschiede

➔ NOAKs als Therapieoption der Tumor-assoziierten Thrombose

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!