

PRADAXA® UND PRAXBIND® – ANTIKOAGULATION 3.0 – DER NEUE STANDARD?

DR. WALTER FUHRMANN

FACHARZT FÜR INNERE MEDIZIN, KARDIOLOGIE UND INTENSIVMEDIZIN

22.03.2017

Diese Veranstaltung wird unterstützt von:



Boehringer
Ingelheim

Disclosures:

Zu diesem Thema

Vortragshonorare von:

- Boehringer Ingelheim
- Pfizer BMS
- Daiichi Sankyo
- Bayer

Pradaxa und Praxbind – Antikoagulation 3.0 – der neue Standard?

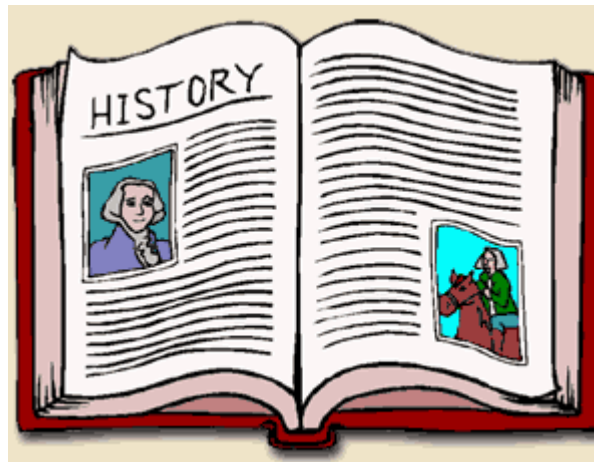
- Historie
- Wirkmechanismus, Interaktionen
- Studien
 - VTE
 - Vorhofflimmern
- Niereninsuffizienz - Dosisanpassung
- Kontraindikationen
- Weltweite Daten



Management bei Blutungskomplikationen

Priv. Doz. Dr. Christoph Schlimp Facharzt für Anästhesie und Intensivmedizin

„Pradaxa und Praxbind – Antikoagulation 3.0 – der neue Standard?“



Geschichte der oralen Antikoagulantien

Geschichte der oralen Antikoagulation

Warfarin (Coumadin®)



- **Warf** (**W**isconsin **A**lumni **R**esearch **F**oundation) + **arin** (von Couma**arin**)
- 1948 als Pestizid für Ratten und Mäuse eingeführt
- 1954 als erstes orales Antikoagulans von der FDA anerkannt
- Gold Standard für:
 - Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern
 - Behandlung und Sekundärprävention bei tiefer Venenthrombose und Lungenembolie
- Bis zur Einführung der NOAKS meist verordneter „Blutverdünner“ weltweit.

British Journal of Haematology 2008, 141, 757–763.

Entwicklung der Antikoagulation

1930s Heparin

1950s Warfarin (Vitamin K Antagonisten)

1980s NMH

1990s Parenterale direkte
Thrombin-Inhibitoren

2002 Indirekter Faktor Xa-Inhibitor

2004 Orale direkte Thrombin-Inhibitoren

2008 Orale direkte Faktor Xa-Inhibitoren

2011 NOAKs: DABIGATRAN: Pradaxa®

2012 Rivaroxaban (Xarelto®); Apixaban (Eliquis®)

2016 Apixaban (Lixiana®)

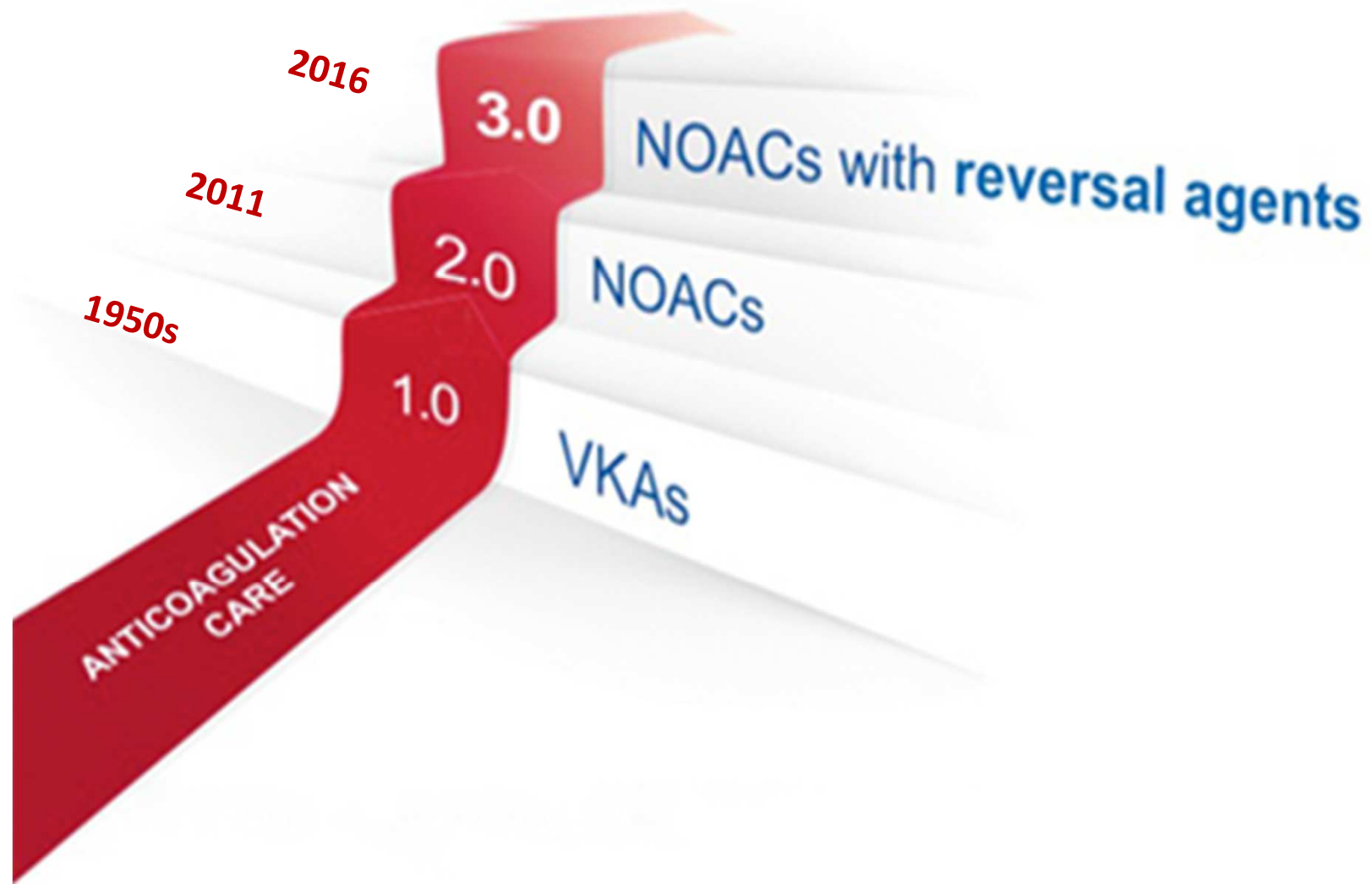
2016 ANTIDOT:

IDARUCIZUMAB (Praxbind®)

VKA
Orale Antikoagulation
1.0

NOAKs
Orale Antikoagulation
2.0

NOAKs + Antidot
Orale Antikoagulation
3.0



Oral Anticoagulation History

- Novel Oral Anticoagulants (NOACs)

2010 Dabigatran (Pradaxa ®)
• Direct thrombin
Inhibitor



2016 ANTIDOT

Praxbind®
idarucizumab
INJECTION 5g



Wirkmechanismus, Pharmakokinetik, Interaktionen



Angriffspunkte von VKAs und NOAKs in der Gerinnungskaskade

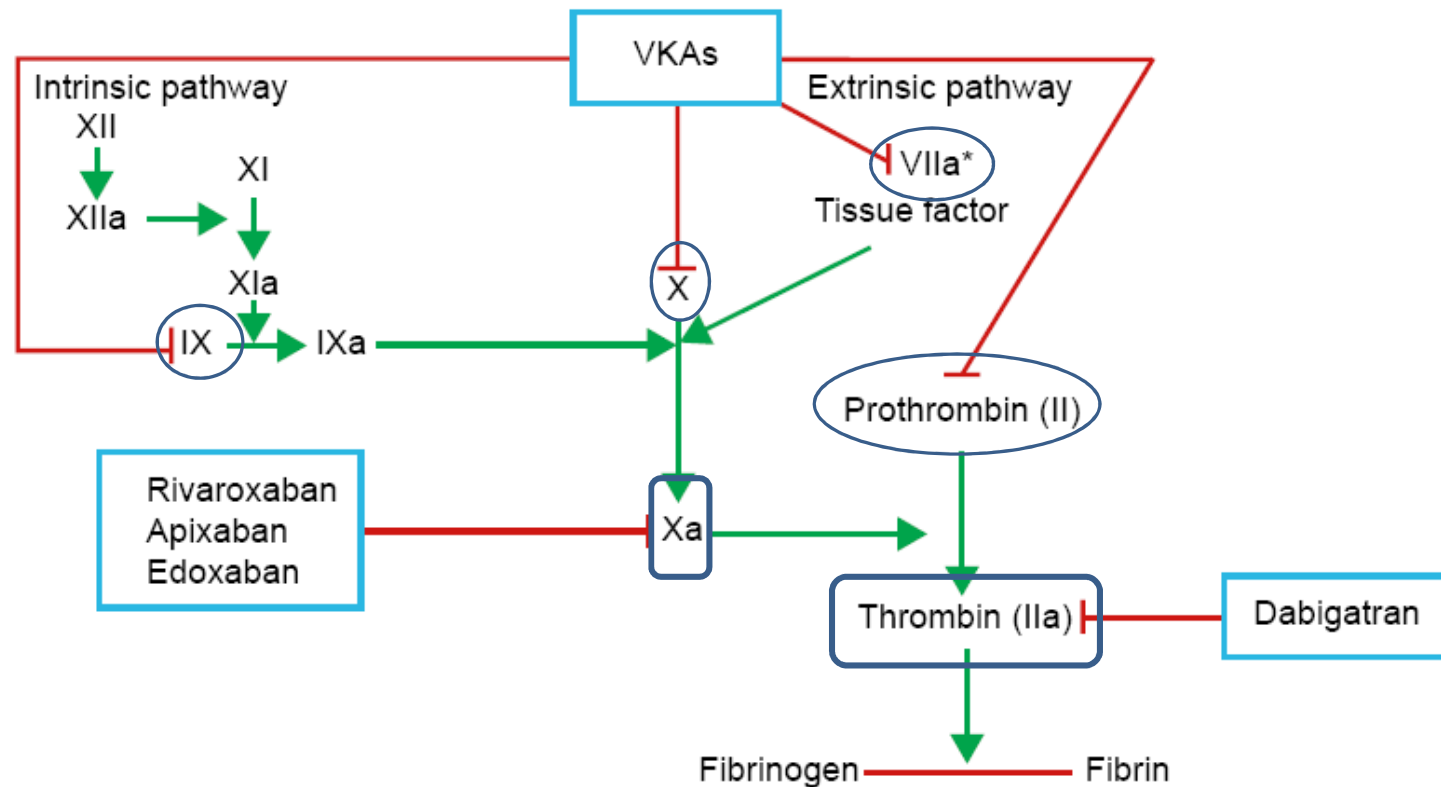


Figure 1 Mechanism of anticoagulants effect of indirect (VKAs) and direct anti-IIa and anti-Xa anticoagulants (NOACs).

Note: *VKA does not inhibit FVIIa, but prevents their synthesis, like other vitamin K-dependent factors (eg, II, IX, and X).

Abbreviations: NOACs, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; VKAs, vitamin K antagonists; FVIIa, activated factor VII.

Pharmakologische Unterschiede zwischen Warfarin und den neuen Antikoagulantien

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Einnahme	1 x täglich	2 x tgl. (BID)	1 x tgl. (OD)	2 x tgl.	1 x tgl.
Antikoagulations-Monitoring	regelmäßige INR-Kontrollen	Ø	Ø	Ø	Ø
Zeit bis zur max. Wirkung	3–5 Tage	1 Std.	2,5–4 Std.	3 Std.	1–2 Std.
Dosis	variabel	150 mg, BID 110 mg, BID	20 mg OD (15 mg OD bei Niereninsuffizienz)	5 mg BID (2,5 mg BID bei „high risk“)	30 mg OD u. 60 mg OD
Halbwertszeit	40 Stunden	12–14 Stunden	7–11 Stunden	12 Stunden	9–11 Stunden
renale Clearance, %	0	80	35	25	50
Ausschlusskriterium bei eGFR (ml/min)		< 30	< 30	< 15 (gemäß Fachinfo)	< 30
Target	Vit.-K-abh. Faktoren	Faktor II	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa

Wechselwirkungen und Kontraindikationen der NOAKs

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Handelsname	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®
Angriffspunkt	Thrombin (F II)	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa
Renale Elimination	80 %	33 %	27 %	50 %
Nicht empfohlene Kombinationen	Azol-Antimykotika, HIV-Proteasehemmer, Ciclosporin, Tacrolimus, Dronedaron, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut	Azol-Antimykotika, HIV-Proteasehemmer, Dronedaron	Azol-Antimykotika, HIV-Proteasehemmer, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut	NSAR langfristig
Dosisreduktion (50 %)	Verapamil	–	–	Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol
Nicht empfohlen/ kontraindiziert	CrCl < 30 ml/min Lebererkrankung, Schwangerschaft, Stillzeit, mechanische Herzklappen	CrCl < 15 ml/min Cirrh. (Child B/C), Schwangerschaft, Stillzeit, mechan. Herzklappen	CrCl < 15 ml/min Lebererkrankung, Schwangerschaft Stillzeit, mechan. Herzklappen	CrCl < 15 ml/min Lebererkrankung, Schwangerschaft, Stillzeit, mechan. Herzklappen
Antidot	Idarucizumab	–	–	–

CrCl = Kreatinin-Clearance; Cirrh = Cirrhosis hepatis

Besondere Beachtung von DRONEDARON und VERAPAMIL als Antiarrhythmika oder frequenzregularisierende Substanzen bei Vorhofflimmern

Indikationen von NOAKs

Behandlung von

- tiefen Venenthrombosen (TVT)
- Lungenembolie (LE)

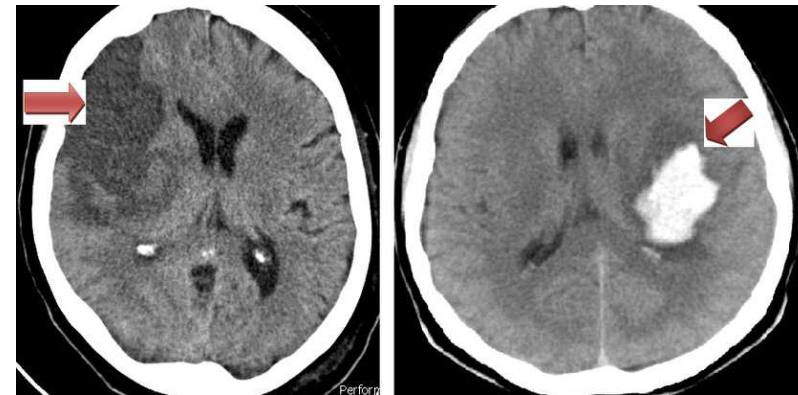
Prophylaxe von

- rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien
- venösen Thromboembolien nach elektiver Knie- oder Hüftgelenkersatzoperation



Prophylaxe von

Schlaganfällen bei Vorhofflimmern



Indikationen von NOAKs

Behandlung von

- tiefen Venenthrombosen (TVT)
- Lungenembolie (LE)

Prophylaxe von

- rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien

THROMBOSE KANN JEDEN TREFFEN

Jährlich sterben allein in Deutschland rund 100.000 Menschen an den Folgen einer Lungenembolie.

Häufigste Ursache ist eine Thrombose.

Achten Sie auf die Warnsignale



Blauverfärbungen
der Haut und
geschwollene Knöchel



Schmerzende
Waden



Überwärmung
des Beins

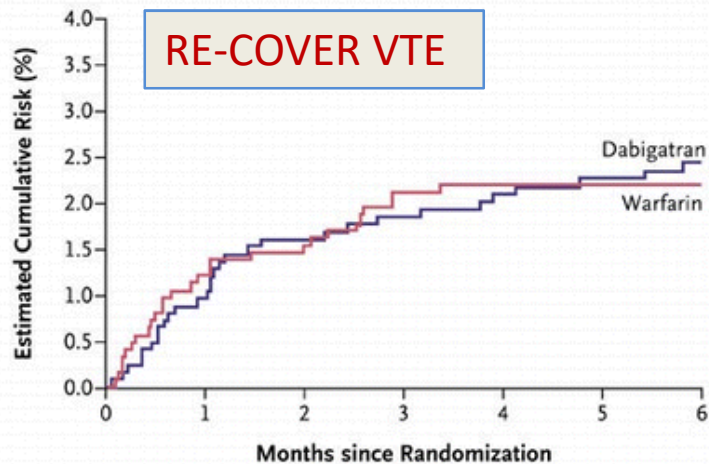


Atemnot kann auf eine
Lungenembolie hinweisen!

Eine zeitnahe Behandlung und Vorbeugung können Leben retten. Lassen Sie sich von Ihrem Arzt beraten!

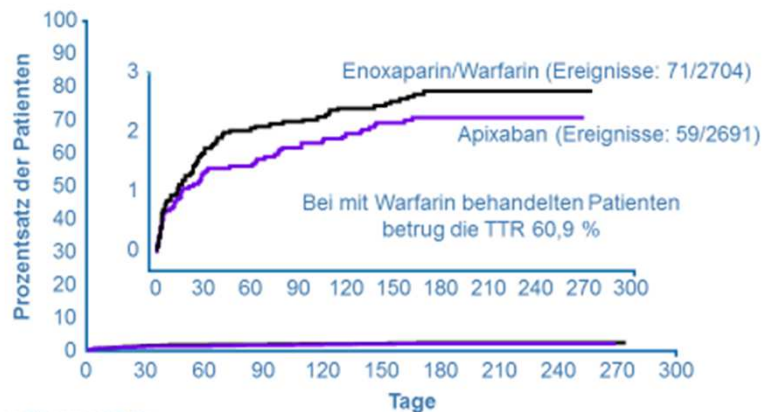
NOAK zur Behandlung der TVT

	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)	Dabigatran (Pradaxa®)
Zulassung Akute TVT Akute LE VTE Langzeit				
Akuttherapie Prophylaxe	EINSTEIN DVT EINSTEIN PE EINSTEIN-EXT	AMPLIFY AMPLIFY-EXT	HOKUSAI VTE	RE-COVER RE-COVER II RE-MEDY RE-SONATE
Design	open-label	Doppelblind	Doppelblind	Doppelblind
Dosierung	2x15mg/d für 3 Wochen, dann 1x20mg/d für 3-12 Monate	2x10mg/d für 7d, dann 2x5mg/d für 6 Monate	1x30-60mg/d für 3-12 Monate	2x150mg/d für 6 -18 Monate
Initial Heparin	Optional <48h	Optional <36h	Mindestens 5d	Mindestens 5d
Komparator	Warfarin (Placebo Ext)	Warfarin (Placebo Ext)	Warfarin	Warfarin Placebo Re-Sonate



No. at Risk							
Dabigatran	1274	1238	1221	1203	1192	1181	1024
Warfarin	1265	1215	1204	1194	1187	1174	998

AMPLIFY: Erste rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod

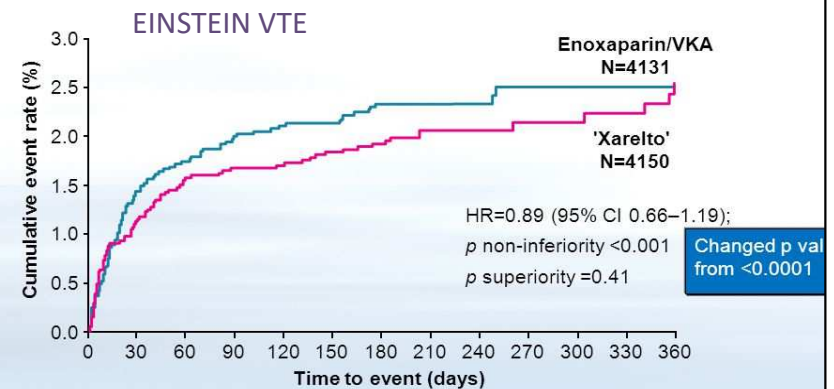


Anzahl der Patienten mit Risiko

Apixaban	2691	2608	2588	2563	2541	2523	62	4	1	0	0
Eno/War	2704	2609	2585	2555	2543	2533	43	3	1	1	0

Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 369: 799-808. TTR: Zeit im therapeutischen Bereich

Effective VTE Treatment Matters

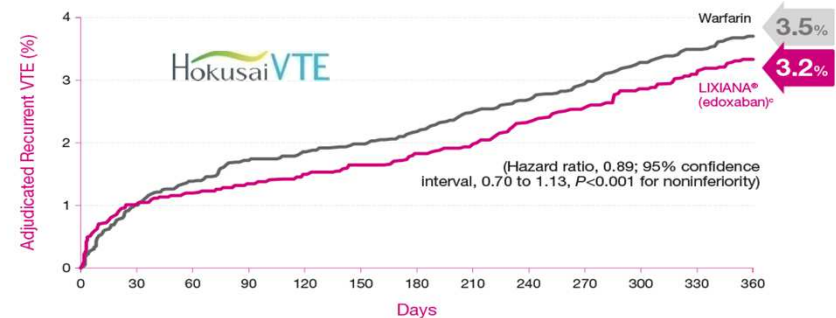


ITT population
Prins et al, 2013

Updated reference from Buller
ASH to Prins 2013 throughout

Xarelto®
rivaroxaban

FIRST RECURRENT VTE^a EVENT (PRIMARY EFFICACY ENDPOINT; ITT^b OVERALL STUDY POPULATION) IN Hokusai-VTE¹



	# at Risk											
LIXIANA®	4118	4050	4024	4002	3985	3974	3959	3885	3692	3524	3358	3190
Warfarin	4112	4055	4023	4001	3992	3975	3962	3864	3683	3519	3367	3184

^a Venous thromboembolism.

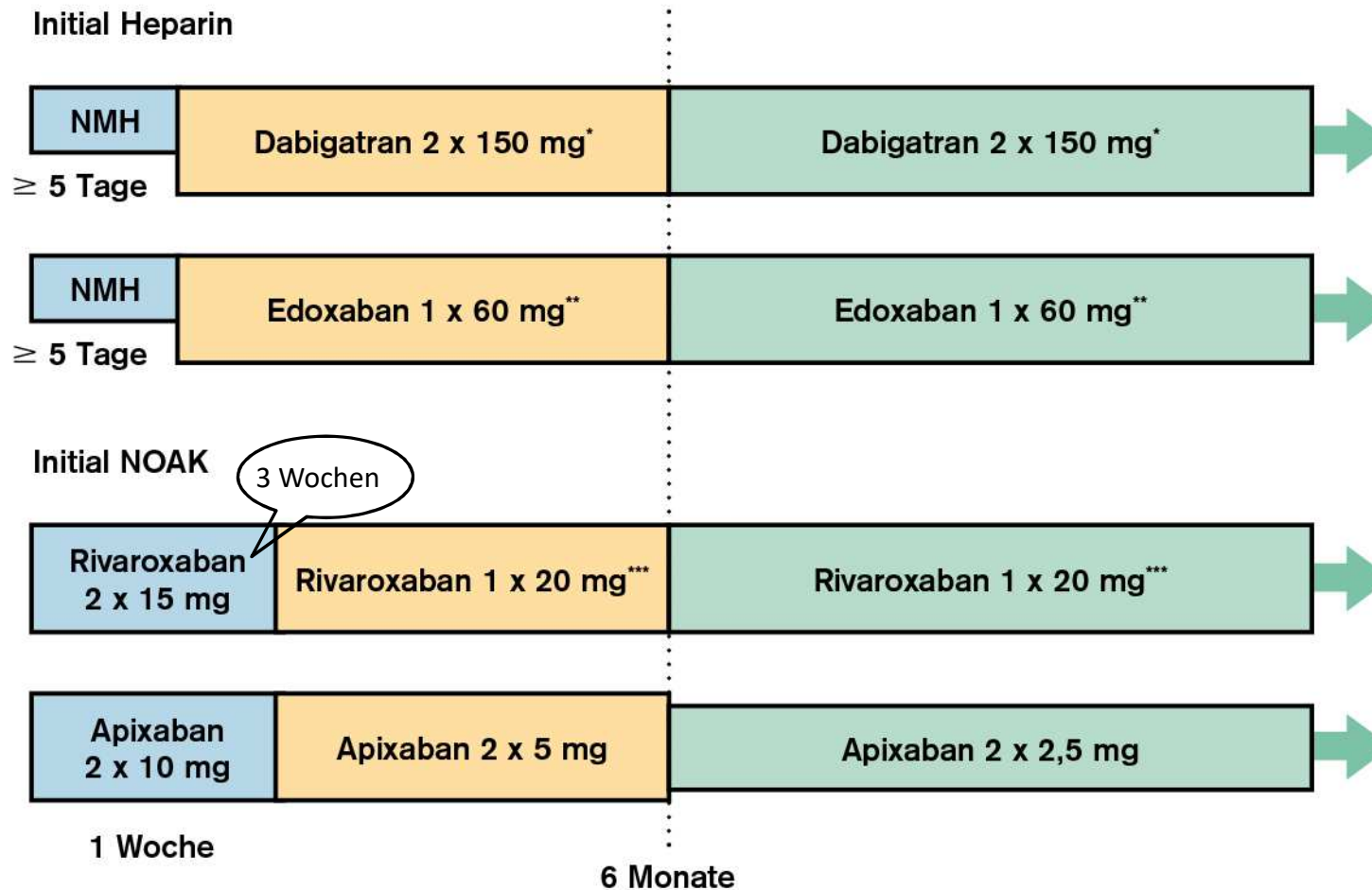
^b Intent-to-treat. In the modified intent-to-treat, on-treatment population, 1.6% of patients taking LIXIANA® (n=66/4118) experienced symptomatic recurrent VTE compared with 1.9% of patients taking warfarin (n=80/4122) (HR 0.82, 95% CI, 0.60 to 1.14; P<0.001 for noninferiority).

^c Includes patients taking LIXIANA® 60 mg and those dose-reduced to 30 mg.

Reference:

1. Buller HR, Dicosmus H, Grosso MA, et al; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369(15):1406-1415.

Empfehlungen für die Therapie von TVT und PE mit NOAKS



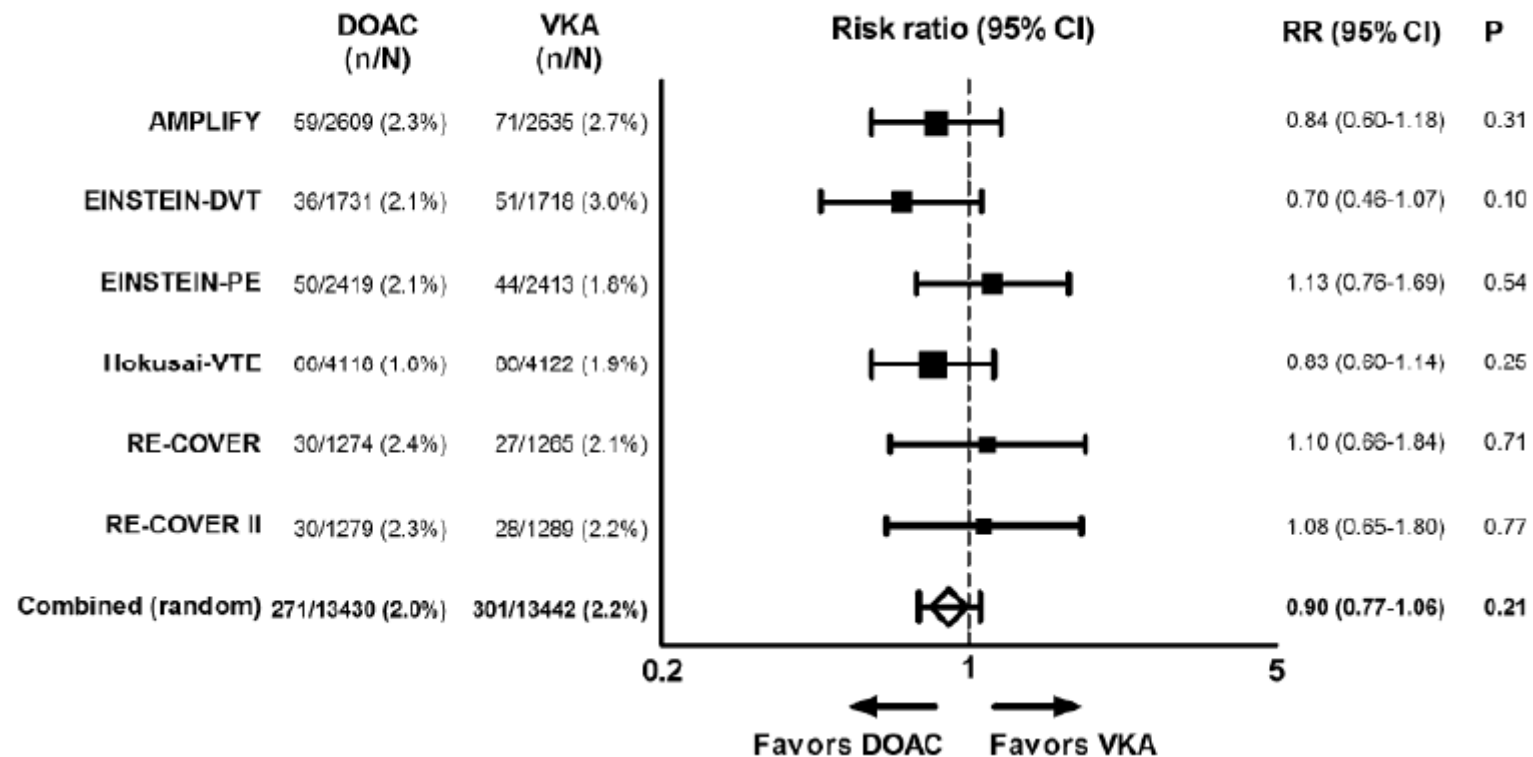
* 2-mal 110 mg bei Alter > 80 Jahre, gleichzeitiger Therapie mit Verapamil; optional bei CrCl 30–50 ml/min

** 1-mal 30 mg bei CrCl 30–50 ml/min, Körpergewicht ≤ 60 kg, gleichzeitiger Therapie mit Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol

*** 1-mal 15 mg zu erwägen bei CrCl 15–49 ml/min und erhöhtem Blutungsrisiko

Quelle: Fachinformationen

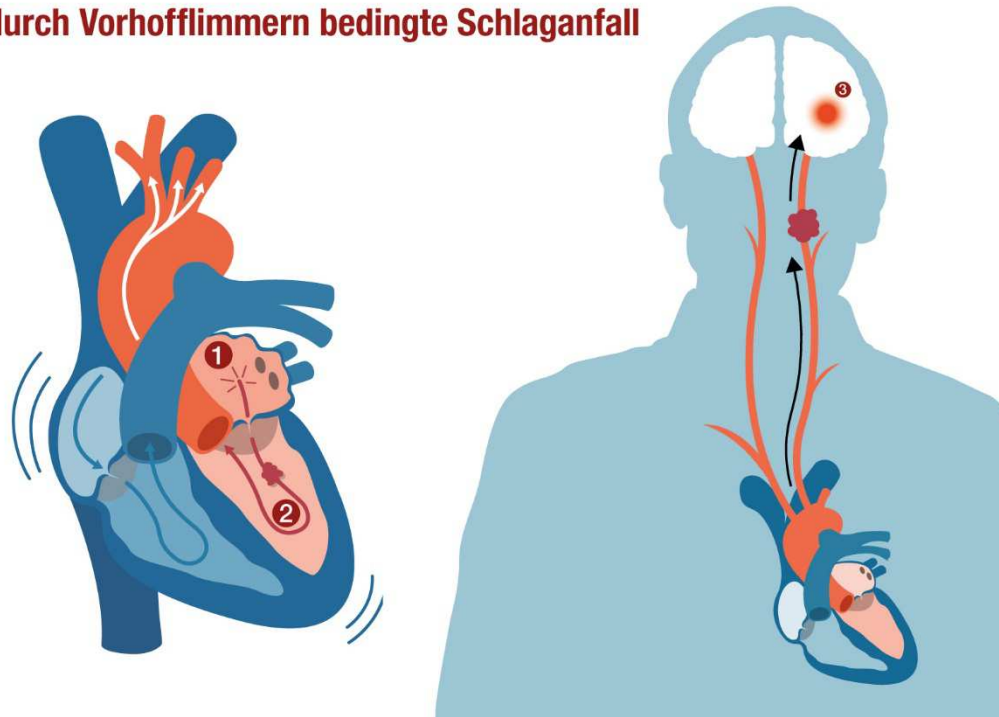
Rezidiv VTE, Zusammenfassung aller Studien



Van Es et al. 2014, Blood

Indikationen von NOAKs

Der durch Vorhofflimmern bedingte Schlaganfall



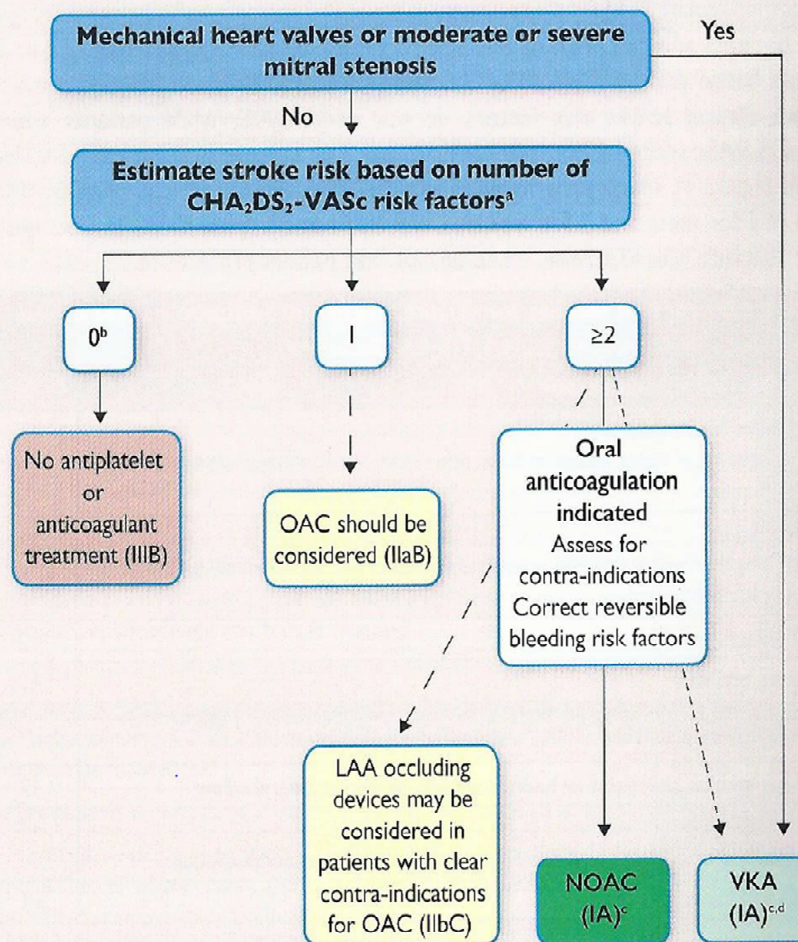
Vorhofflimmern und Schlaganfall





CHA ₂ DS ₂ -VASc Risk	Score
CHF or LVEF ≤ 40%	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes	1
Stroke/TIA/Thromboembolism	2
Vascular Disease	1
Age 65 - 74	1
Female	1

Figure 4 Stroke prevention in AF.

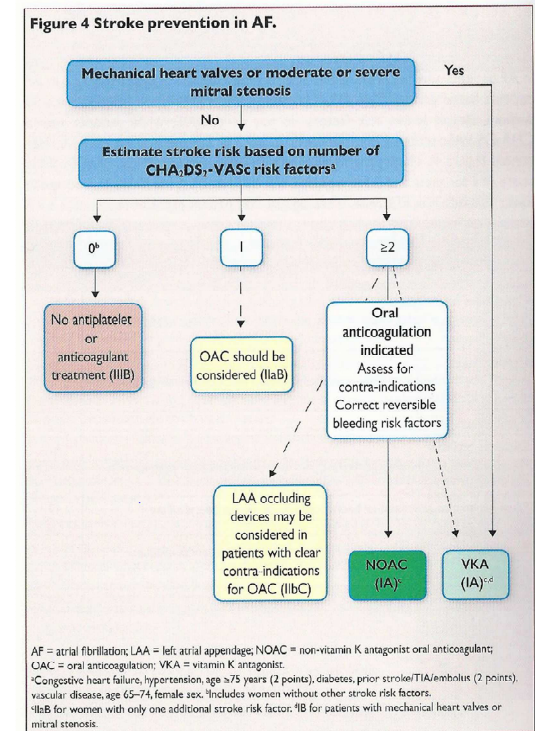
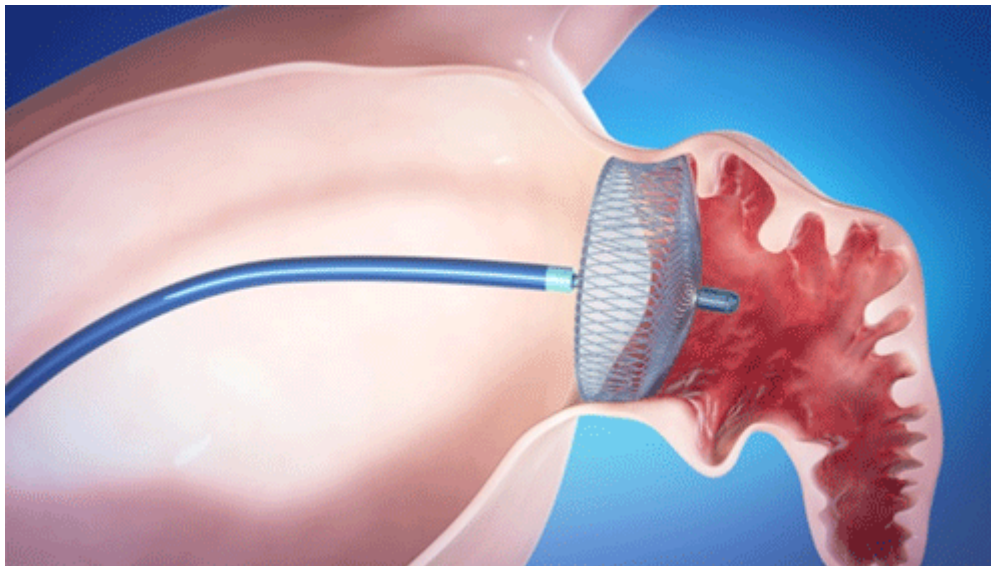


AF = atrial fibrillation; LAA = left atrial appendage; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulation; VKA = vitamin K antagonist.

^aCongestive heart failure, hypertension, age ≥75 years (2 points), diabetes, prior stroke/TIA/embolus (2 points), vascular disease, age 65–74, female sex. ^bIncludes women without other stroke risk factors.

^cIIaB for women with only one additional stroke risk factor. ^dIB for patients with mechanical heart valves or mitral stenosis.

Herzohrverschluss



Tab.: Beurteilung des Schlaganfall-Risikos und des Blutungs-Risikos

Embolierisiko: CHA ₂ DS ₂ VASc-Score			Blutungsrisiko: HASBLED-Score		
C	Herzinsuffizienz	1	H	Hypertonie	1
H	Hypertonie	1	A	Störungen der Leber- [†] /Nierenfunktion ^{††}	1,1
A₂	Alter > 75	2	S	Schlaganfall	1
D	Diabetes	1	B	Blutungen	1
S₂	Schlaganfall, TIA	2	L	Labile INR-Werte	1
V	Vaskuläre Erkrankung [*]	1	E	Alter [*]	1
A	Alter 65–74	1	D	Medikamente [#] , Alkohol [‡]	1,1
S	Geschlecht weiblich	1			

^{*} vorangegangener Myokardinfarkt, periphere arterielle Gefäßerkrankung, atheromatöse Plaques der Aorta;
[†] chronische Lebererkrankungen (Zirrhose) oder erhöhte Laborwerte (Bilirubin 2-fach über dem oberen Normwert, Lebertransaminasen 3-fach über dem oberen Normwert); ^{††} chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder Serumkreatinin ≥ 200µmol/l (> 2,3 mg/dl); [#] gleichzeitige Verordnung z. B. von Antiplättchentherapien, NSAR; [‡] 8 oder mehr alkoholische Getränke pro Woche * Elderly: Alter > 65 a

2016: Valvular AF - Non-valvular AF

Type 1 valvular AF

(needing therapy with VKA):

- Mitral stenosis
- Mechanical prosthetic valve replacement

Type 2 valvular AF

(needing therapy with VKA or NOAC):

- Aortic stenosis
- Aortic regurgitation
- Mitral regurgitation
- Tricuspid regurgitation
- Tricuspid stenosis
- Pulmonic regurgitation
- Pulmonic stenosis
- Bioprosthetic valve replacement
- Trans-aortic valve replacement
- Mitraclip

Recommendations for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation

Recommendations	Class ^a	Level ^b
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

*Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of AF
EHJ doi:10.1093/eurheartj/ehw210*

NOACs approved for prevention of systemic embolism or stroke in patients with **non-valvular AF**

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Action	Direct thrombin inhibitor	Activated factor Xa (FXa) inhibitor	Activated factor Xa (FXa) inhibitor	Activated factor Xa (FXa) inhibitor
Dose	150 mg BID 110 mg BID	5 mg BID 2.5 mg BID	60 mg QD 30 mg QD 15 mg QD	20 mg QD 15 mg QD
Phase III clinical trial	RE-LY ¹	ARISTOTLE ² AVERROES ³	ENGAGE-AF ⁴	ROCKET-AF ⁵

1. Connolly et al, N Engl J Med 2009; 361:1139-51
2. Granger et al, N Engl J Med 2011; 365:981-92
3. Connolly et al, N Engl J Med 2011; 364:806-17

4. Ruff et al, Am Heart J 2010; 160:635-41
5. Patel et al, N Engl J Med 2011;365:883-91

www.escardio.org/EHRA



EUROPEAN
Heart Rhythm
Association

Fuh 03/2017

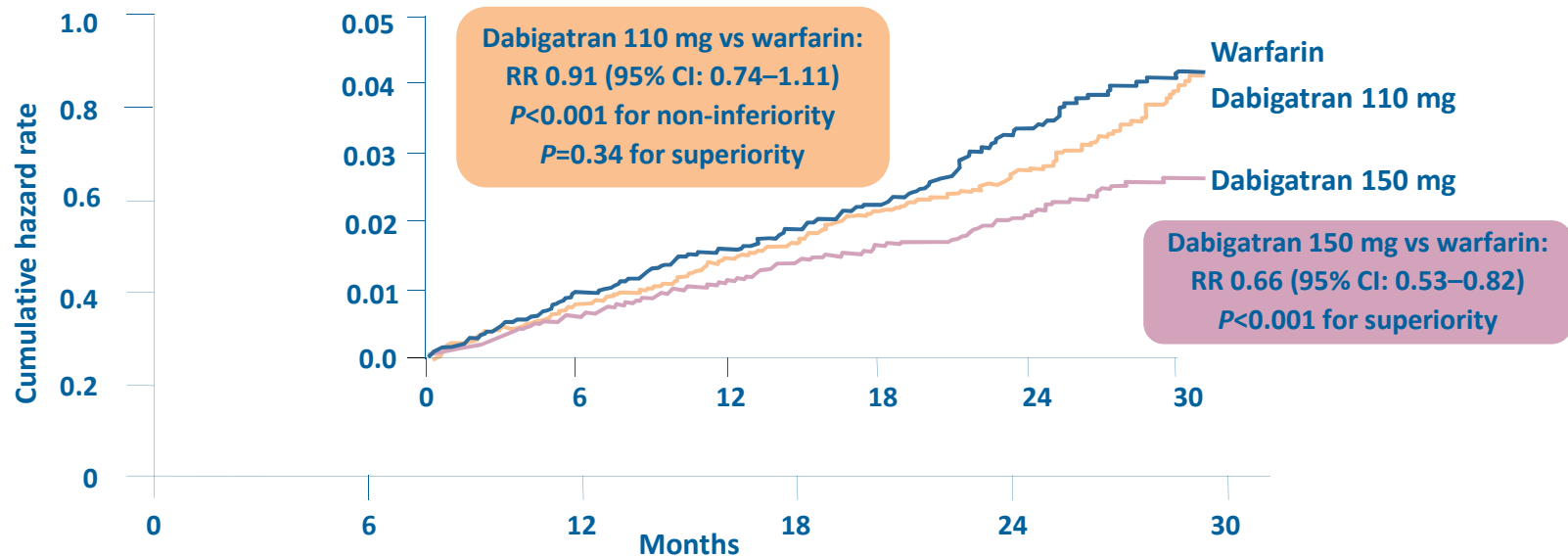


EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

PRADAXA UND PRAXBIND ANTIKOAGULATION 3.0 DER NEUE STANDARD

26

RE-LY - Primary efficacy outcome: Stroke / systemic embolism



No. at risk

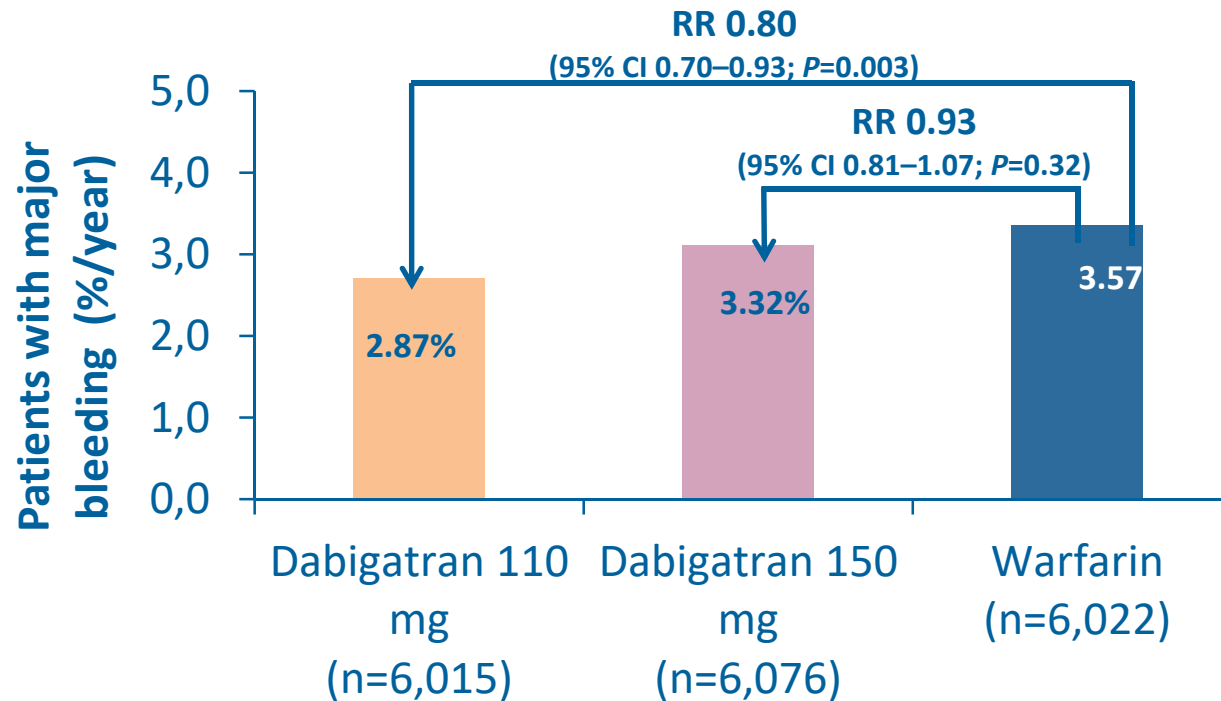
	0	6	12	18	24	30
Dabigatran 110 mg	6,015	5,862	5,710	4,593	2,945	1,385
Dabigatran 150 mg	6,076	5,939	5,779	4,682	3,044	1,429
Warfarin	6,022	5,862	5,718	4,593	2,890	1,322

Connolly et al. 2009¹

CI: confidence interval; RR: relative risk.

1. Connolly et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151.

RE-LY - Primary safety outcome: Major Bleeding

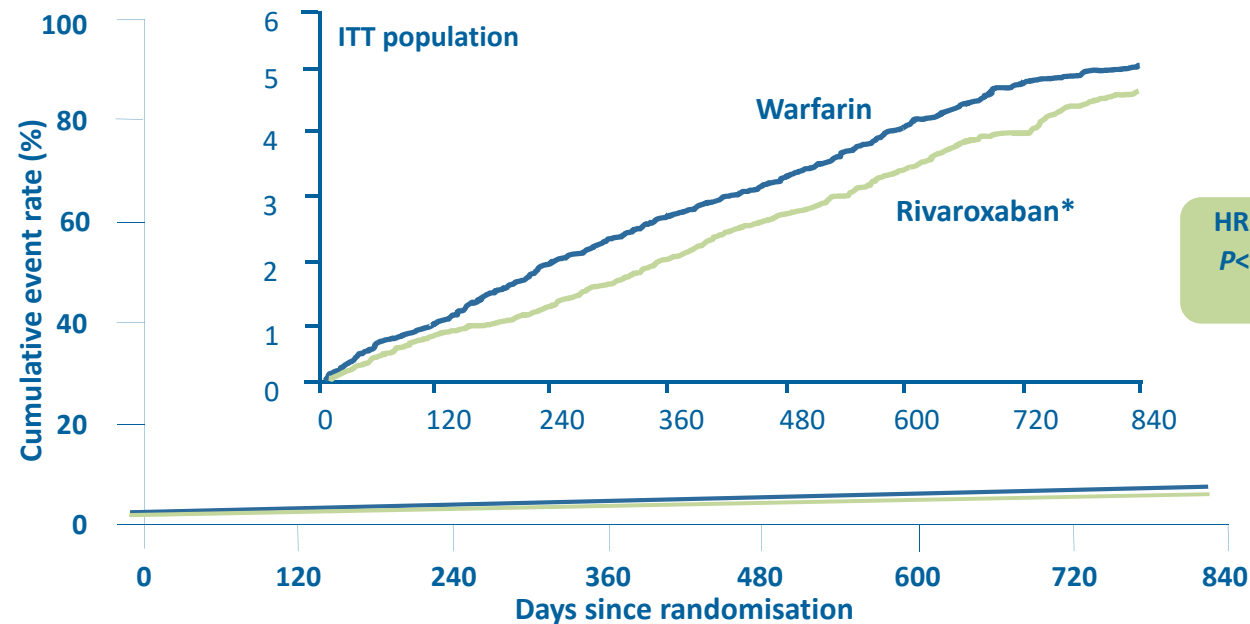


Data are shown for all patients who had at least one event. Analyses were based on time to first event.

Created from Connolly et al. 2010

Connolly et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151; Connolly et al. *N Engl J Med.* 2010;363:1875–1876.

ROCKET AF - Primary efficacy outcome: Stroke / systemic embolism



*Rivaroxaban 20 mg OD. Patients with CrCl 30–49 mL/min received rivaroxaban 15 mg OD

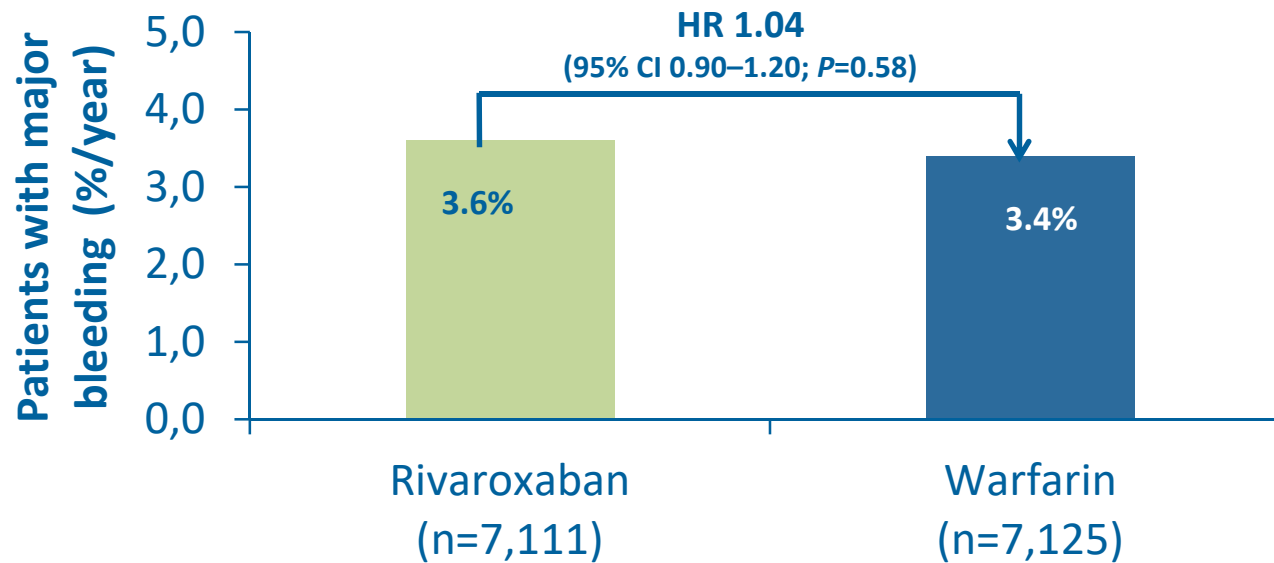
No. at risk	0	120	240	360	480	600	720	840
Rivaroxaban	7,081	6,879	6,683	6,470	5,264	4,105	2,951	1,785
Warfarin	7,090	6,871	6,656	6,440	5,225	4,087	2,944	1,783

Patel et al. 2011

ITT: intent to treat.

Patel et al. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891.

ROCKET AF - Major Bleeding



Primary safety outcome was major + CRNM bleeding, in which there was no significant difference between rivaroxaban and warfarin (HR 1.03; 95% CI: 0.96–1.11; $P=0.44$)

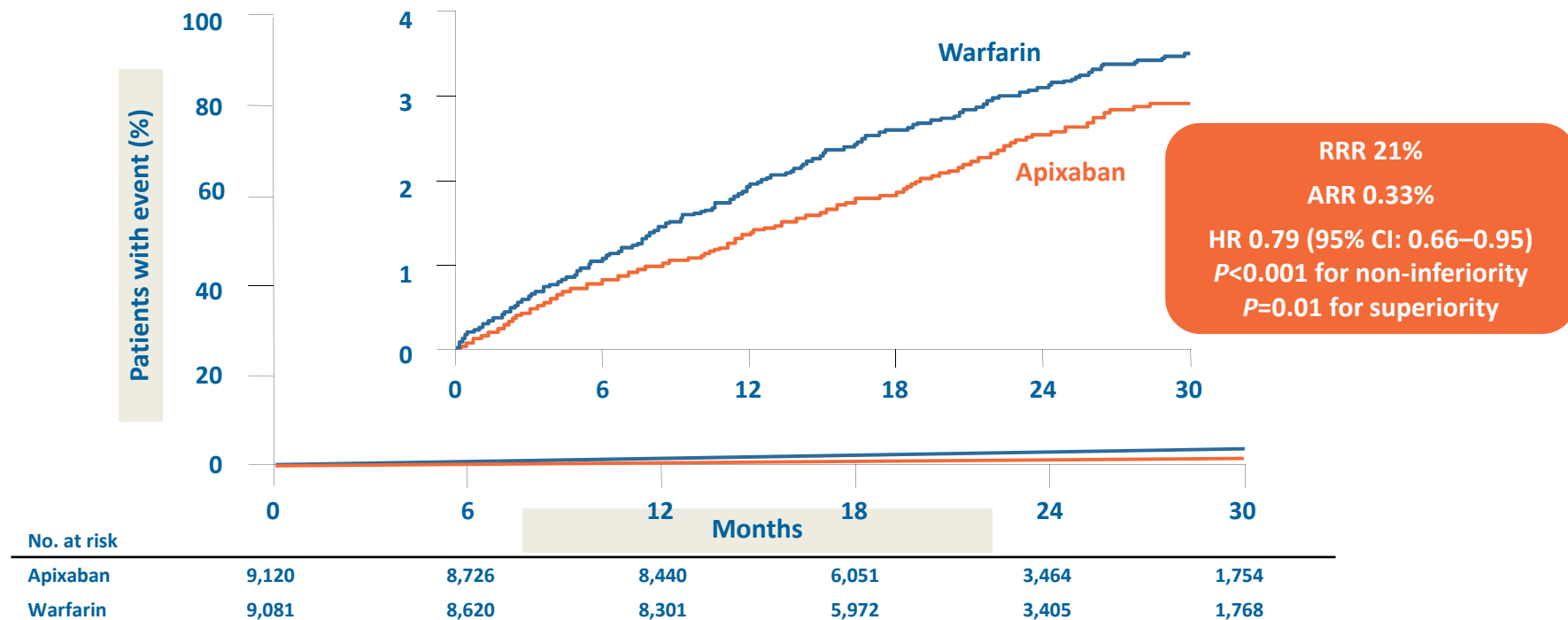
All analyses of bleeding rates are based on the first event in the safety population during treatment.

Created from Patel et al. 2011

CRNM: clinically relevant non-major.

Patel et al. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891.

ARISTOTLE - Primary efficacy outcome: Stroke / systemic embolism

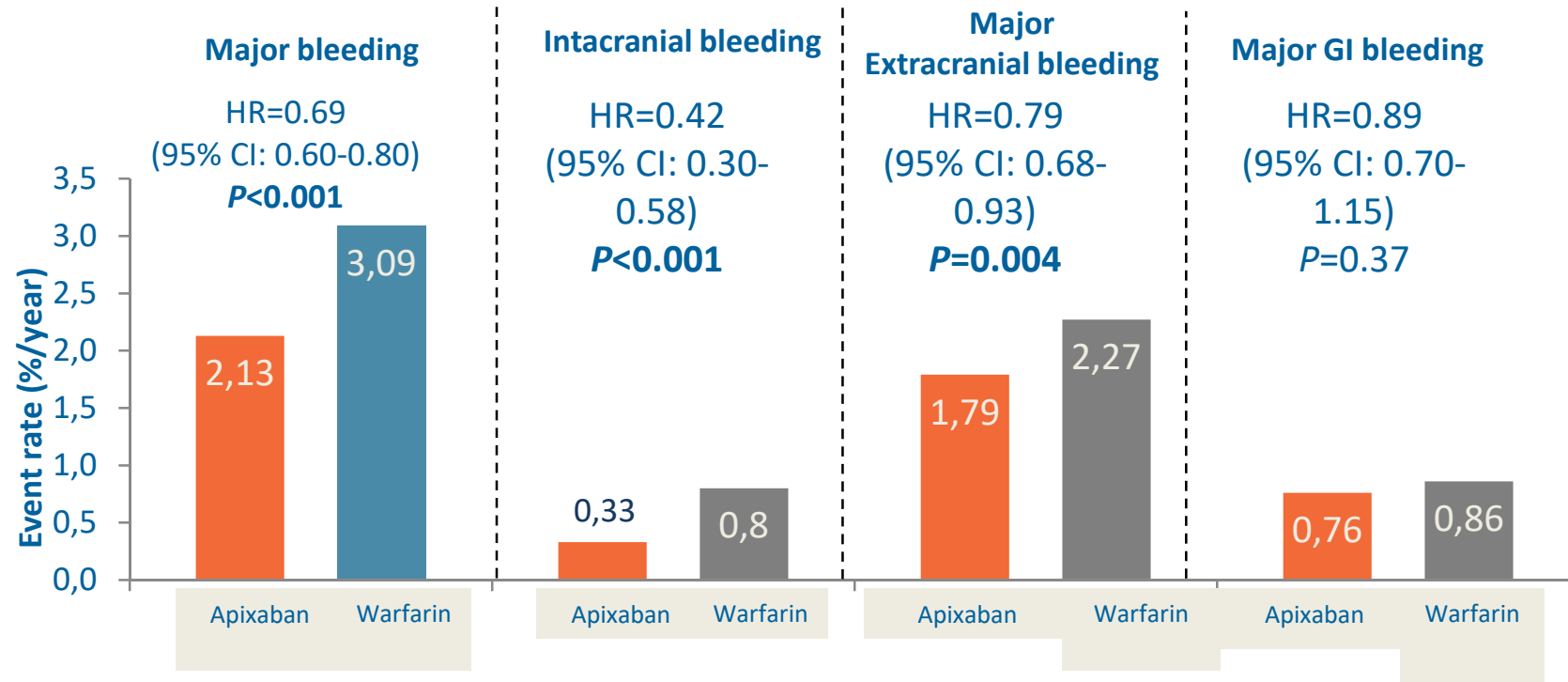


ARR: absolute risk reduction; RRR: relative risk reduction.

Granger et al. 2011

Granger et al. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992.

ARISTOTLE - Additional bleeding outcomes

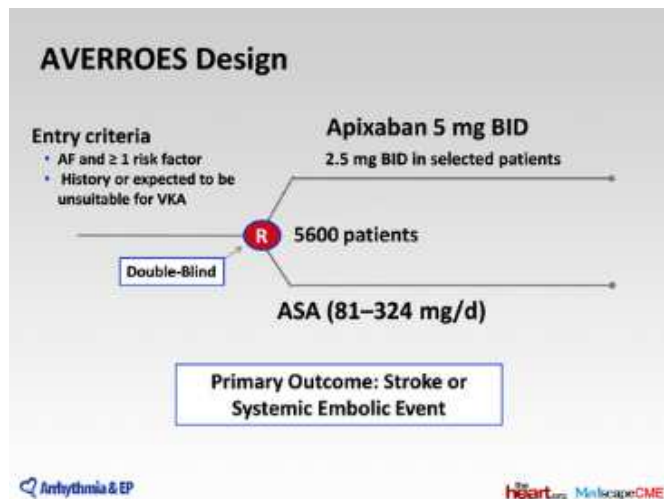


Created from Granger et al. 2011

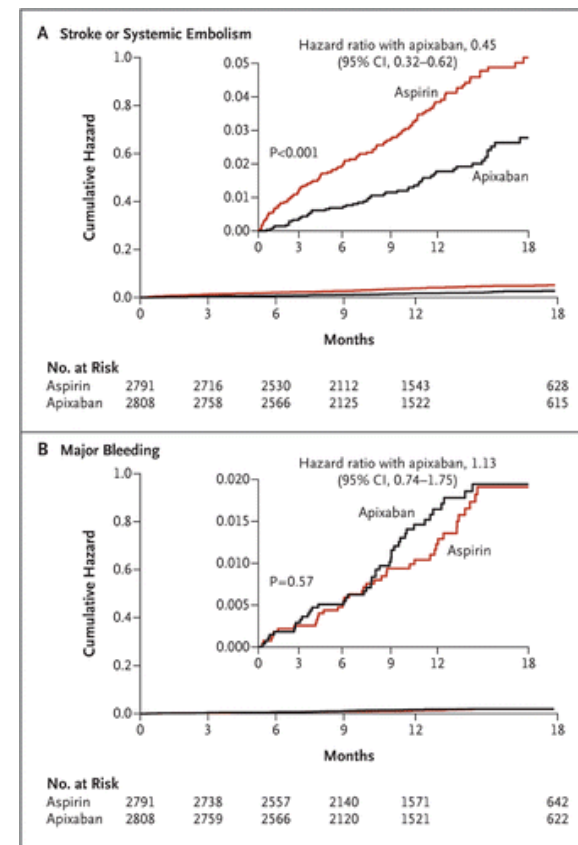
Granger et al. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992.

AVERROES - Primary efficacy outcome: Stroke / systemic embolism

APIXABAN vs. ASS



ASS hat die gleichen
Blutungskomplikationen wie
APIXABAN!

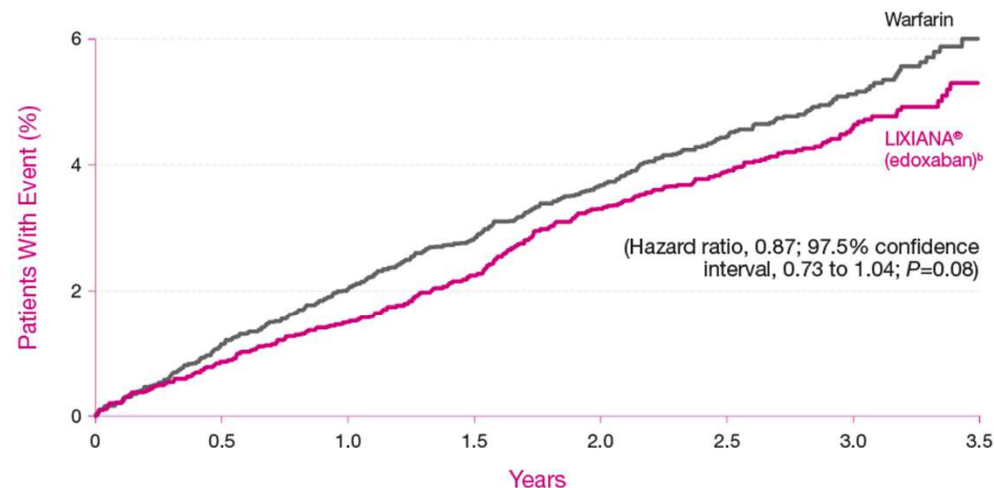


Engage AF

Primary Efficacy Endpoint



STROKE/SYSTEMIC EMBOLIC EVENTS (SEE) IN ENGAGE AF-TIMI 48^a (PRIMARY EFFICACY ENDPOINT; OVERALL STUDY POPULATION)¹



	# at Risk							
LIXIANA®	7035	6816	6650	6480	6283	4659	2401	551
Warfarin	7036	6798	6615	6406	6225	4593	2333	536

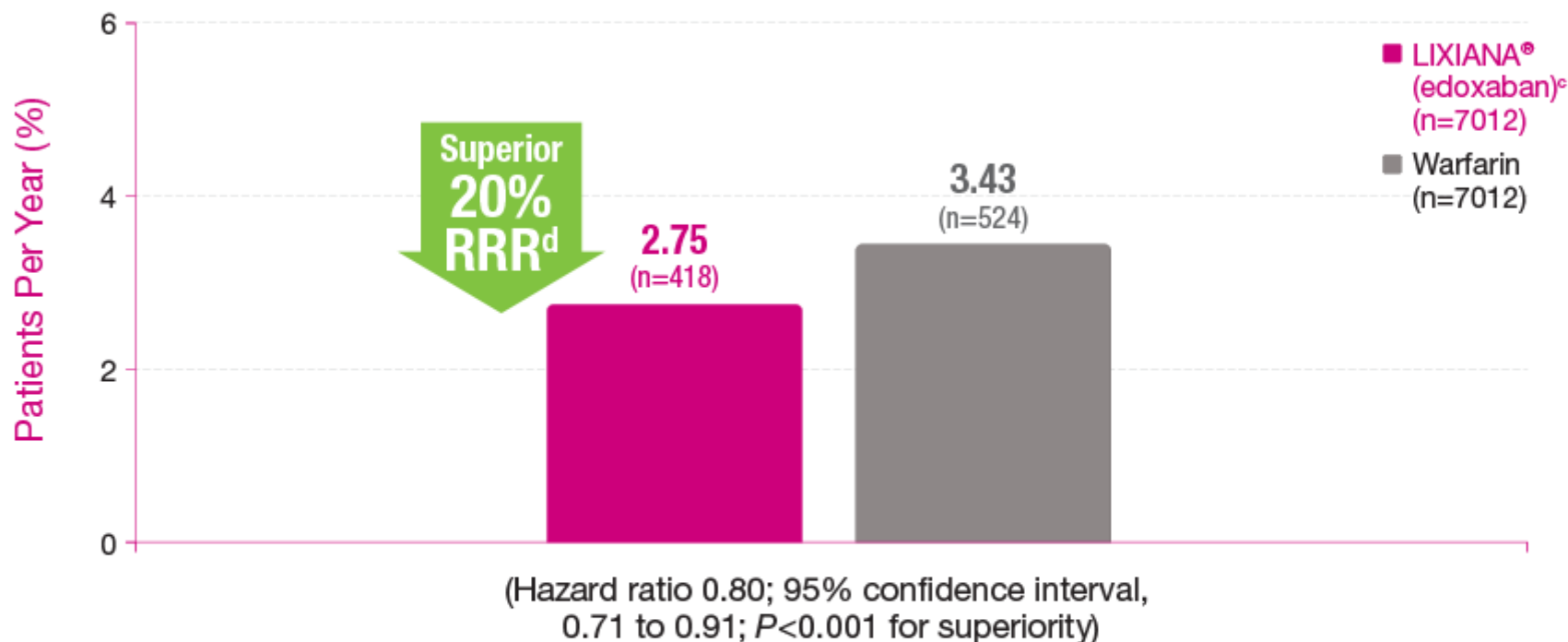
^a Effective anticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48 study.

^b Includes patients taking LIXIANA® 60 mg and those dose-reduced to 30 mg.

Reference:

1. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-2104.

ANNUALIZED RATES OF MAJOR BLEEDING EVENTS^a (PRIMARY SAFETY ENDPOINT) IN ENGAGE AF-TIMI 48^{1,b}



^a Major bleeding in nonsurgical patients was defined as²

1. Fatal bleeding, and/or
2. Symptomatic bleeding in critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericardial, or intramuscular with compartment syndrome, and/or
3. Bleeding causing a fall in haemoglobin level of 20 g/L⁻¹ (1.24 mmol/L⁻¹) or more, or leading to transfusing of 2 or more units of whole blood or red cells.²

^b Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48 study.

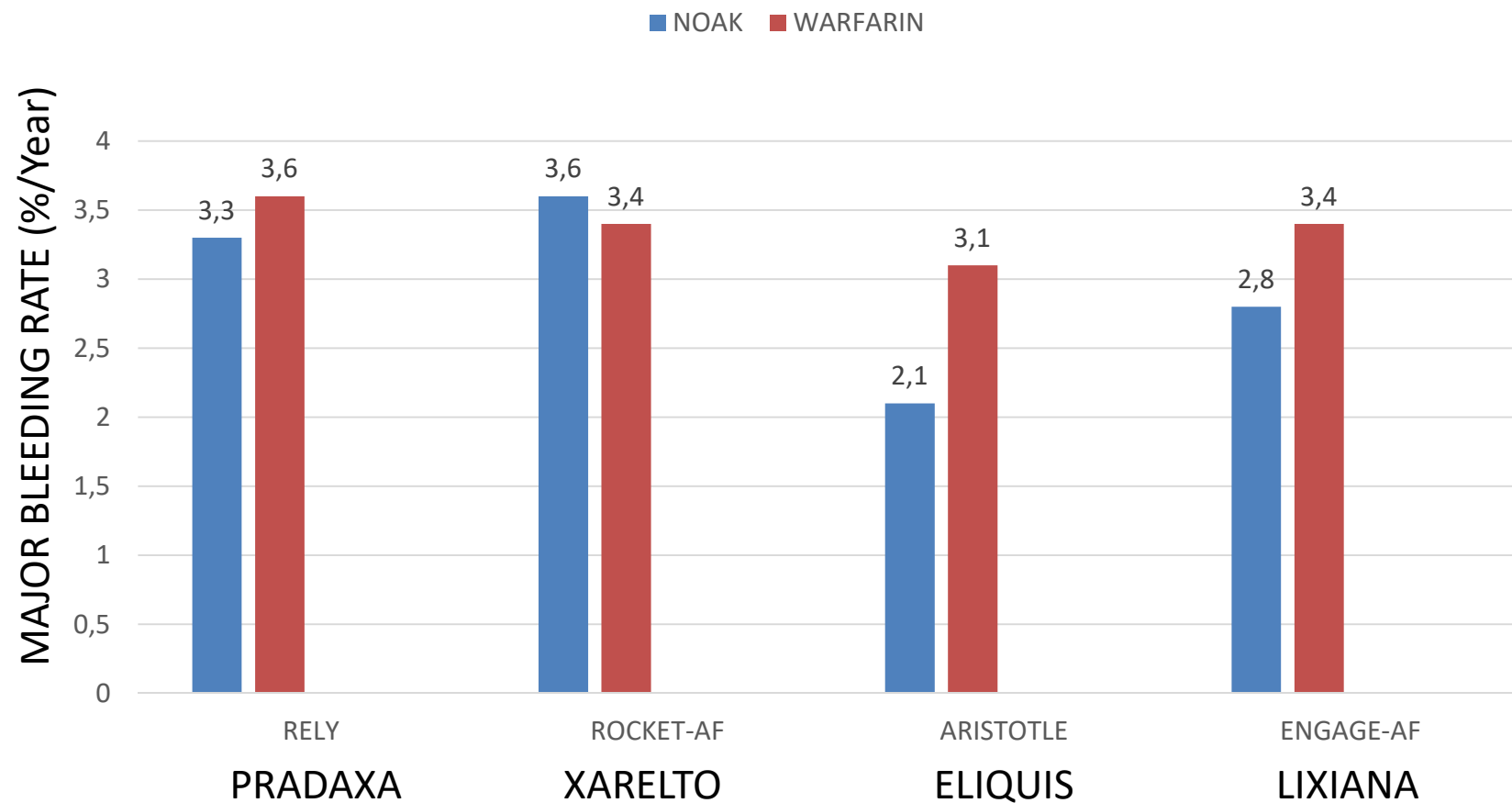
^c Includes patients taking LIXIANA® 60 mg and those dose-reduced to 30 mg.

^d Relative risk reduction.

References:

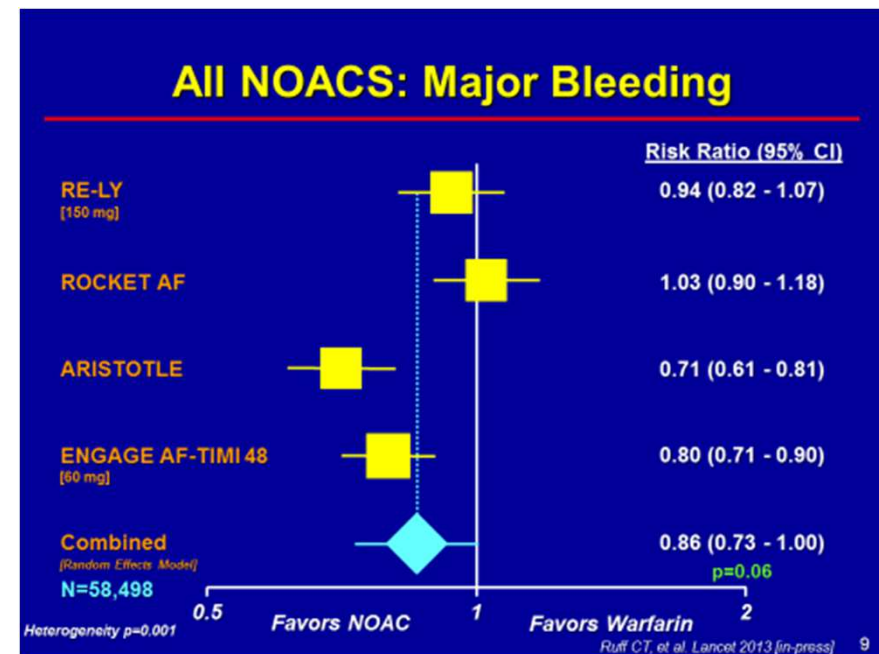
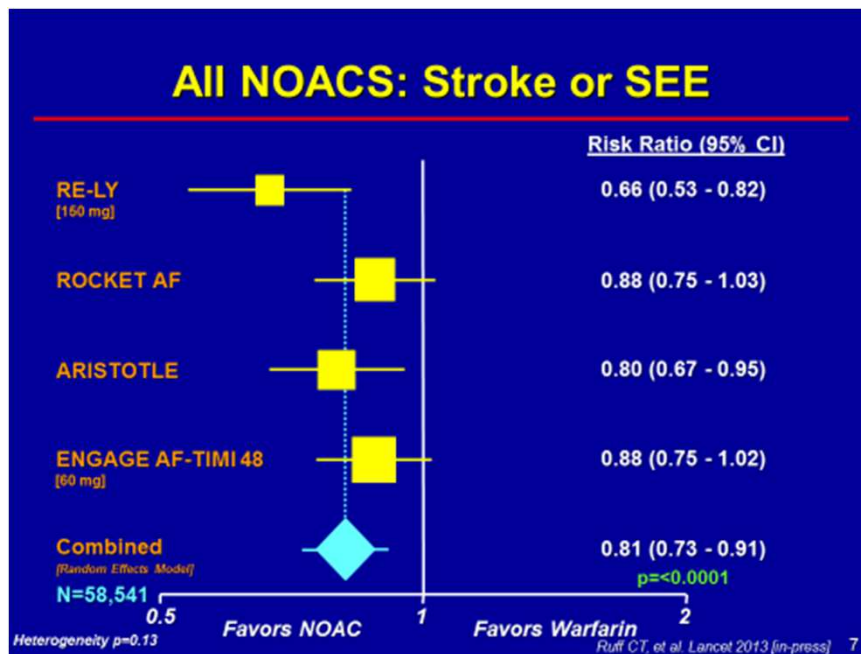
1. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-2104.
2. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-694.

RATE OF MAJOR BLEEDING IN NOAC-TRIALS



NOAKs und Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern

Benefit vs. Blutungsrisiko



AKTUELLE INFORMATIONEN ZUM EINSATZ VON NOAKS



NOAKs bei Niereninsuffizienz

AKTUELLE INFORMATIONEN ZUM EINSATZ VON NOAKS

NIERENINSUFFIZIENZ

Tabelle 6.1 Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz.

Stadium	Bezeichnung	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Beschreibung
I	Nierenschädigung ohne eingeschränkte Nierenfunktion	≥ 90	GFR normal, ggf. Proteinurie
II	voll kompensierte Niereninsuffizienz mit leichtgradig eingeschränkter Nierenfunktion	60-89	Retentionswerte normal, Polyurie, Nykturie, Isosthenurie
III	teilkompensierte Niereninsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Nierenfunktion	30-59	Retentionswerte stabil erhöht (i.d.R. < 6 mg/dl), renale Anämie, Hypertonie, sekundärer Hyperparathyreoidismus, metabolische Azidose, ggf. Hyperkaliämie
IV	dekompensierte Niereninsuffizienz mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion	15-29	Kreatinin i.S. > 6 mg/dl, Überwässerung und beginnende Urämie
V	terminale Niereninsuffizienz	< 15	schwere Urämie

Orale Antikoagulation und Niereninsuffizienz

Präparat	Dosierung	Dosisreduktion bei NI	auf	Besonderheit
VKA	Ziel-INR 2-3			Mechanische Prothesen in Mitralposition INR mind. 3,0 / Aortenposition mind. 2,5
Dabigatran (Pradaxa®)	2 x 150 mg	GFR < 50 ml/min oder Alter > 80 HAS-BLED-Score ≥ 3	2 x 110 mg	
Rivaroxaban (Xarelto®)	1 x 20 mg	GFR < 50 ml/min oder HAS-BLED-Score ≥ 3	1 x 15 mg	
Apixaban (Eliquis®)	2 x 5 mg	Falls 2 von 3: Alter > 80 GFR < 50 ml/min oder < 60 kg	2 x 2,5 mg	
Edoxaban (Lixiana®)	1 x 60 mg	GFR < 50 ml/min oder < 60 kg	1 x 30 mg	

Lt. ESC-Guidelines sollten NOAKs bei einer **GFR < 30ml/min.** **nicht verwendet** werden

Lt. Fachinformation können **LIXIANA 30 mg** 1x, **ELIQUIS** 2x 2,5 mg und **XARELTO** 1x 15mg bei einer **GFR von 15 - 30 ml/min.** „mit Vorsicht“ (häufigere Kontrollen) gegeben werden.

DABIGATRAN ist bei einer GFR < 30 ml/min. **KONTRAINDIZIERT.**

FAZIT: Bei einer NINS im Stadium CKD III bieten LIXIANA, ELIQUIS und XARELTO gegenüber DABIGATRAN eine höhere Sicherheit!

NOACs in chronic kidney disease – Practical suggestions

Monitor renal function regularly and adapt the dose accordingly!

Monitor renal function at the following intervals:

yearly	stage I-II (CrCl $\geq$ 60 ml/min)
6-monthly	stage III, elderly (>75 yrs) or frail patients on dabigatran (CrCl 30–60 ml/min)
3-monthly	stage IV (CrCl $\leq$ 30 ml/min)

www.escardio.org/EHRA



AKTUELLE INFORMATIONEN ZUM EINSATZ VON NOAKS



Kontraindikationen

Kontraindikationen von NOAKs

Valvuläres Vorhofflimmern, heute Typ-1-valvuläres Vorhofflimmern:
Mechanische Herzklappen, Mitralstenose

Interaktionen laut Tabelle

Niereninsuffizienz mit einer GFR < 30 ml/Min.

Lebererkrankungen, die mit einer relevanten Koagulopathie einhergehen

Alter < 18 Jahre (wurde in Studien nicht untersucht)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff

Schwangerschaft und Stillzeit

Akute relevante Blutung

Gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien
(Ausnahme: Bridging oder Umstellung)

LABOR-TESTS ZUR GERINNUNGSKONTROLLE



Tests zur Gerinnungskontrolle von NOAKs



quantitativ



qualitativ



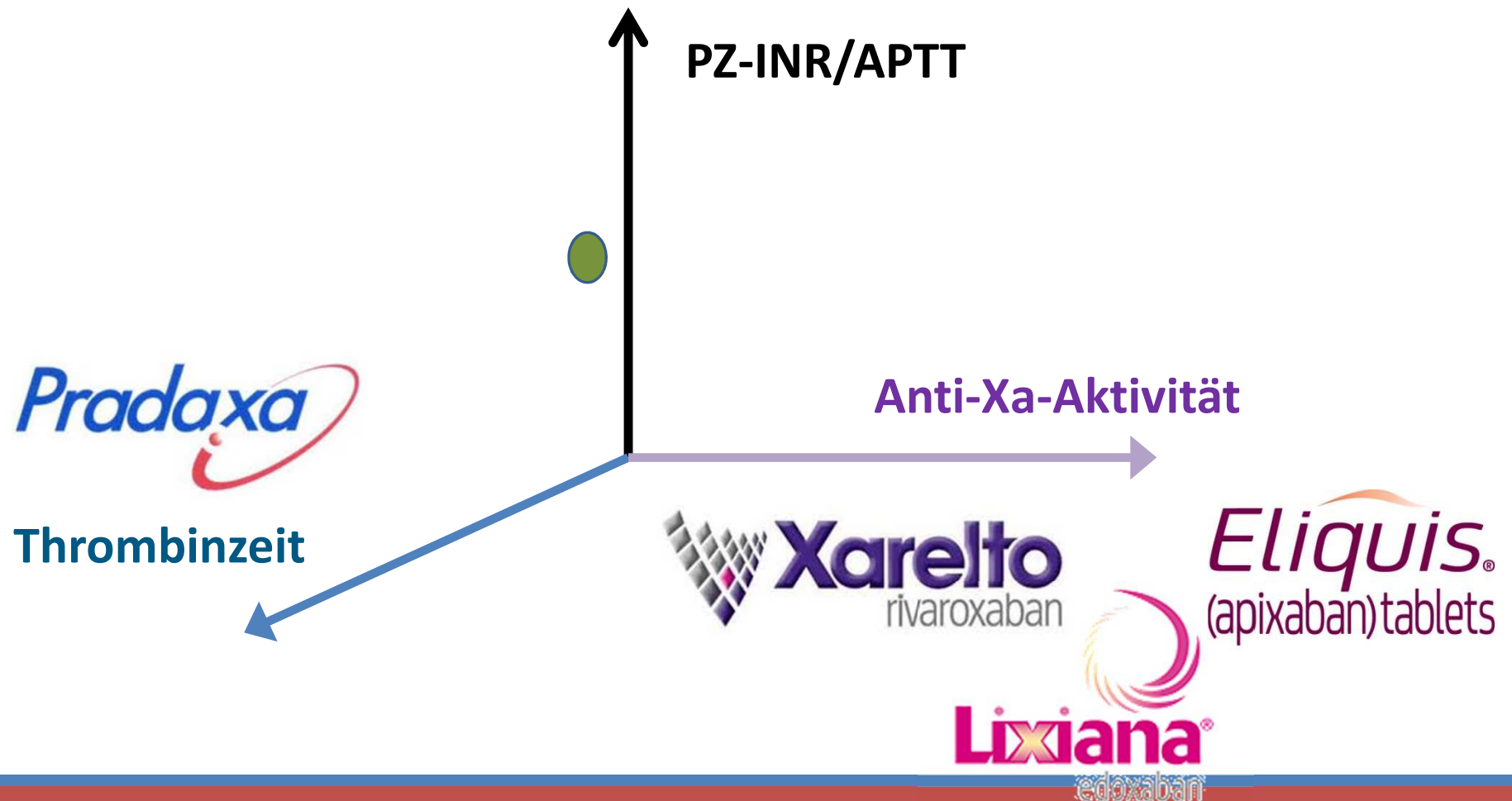
nicht verwendbar

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
aPTT				
TT,dTT				
ECT				
Anti-FXa Assays				
PT				
INR				

aPTT: partielle Thromboplastinzeit; TT, dTT: Thrombin-Time (diluted), ECT: Ecarin Clotting Time, PT: Prothrombin Time



Das diagnostische Minimum



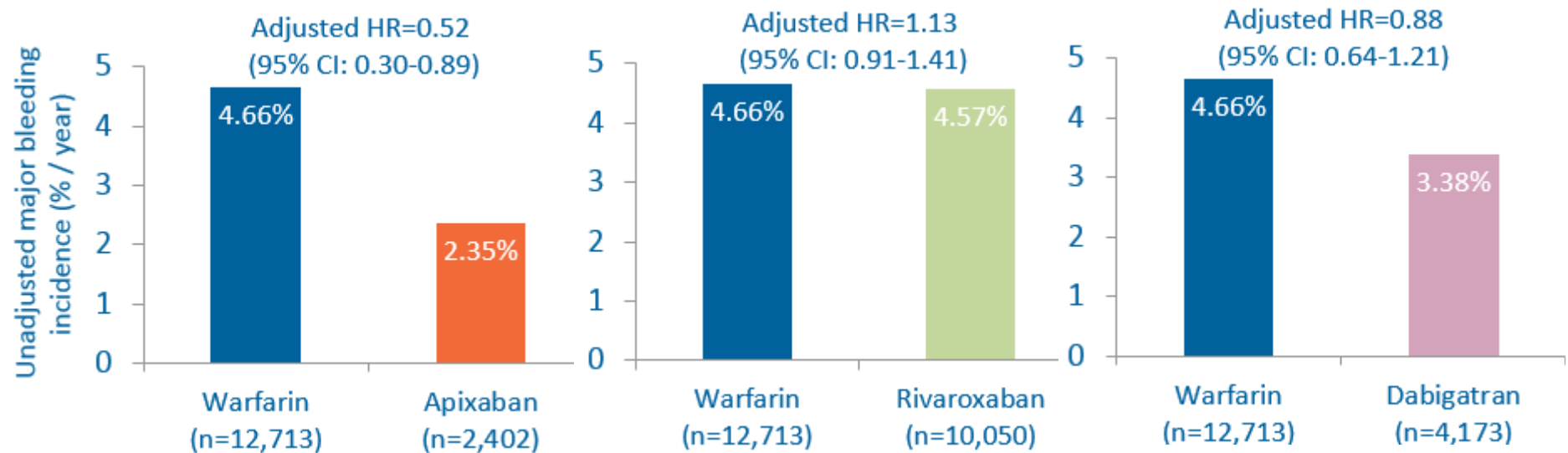
AKTUELLE INFORMATIONEN ÜBER DEN EINSATZ VON NOAKS

EURO UND US-DATABASE



US retrospective real-world database research
(MarketScan® commercial & Medicare supplemental database)

US retrospective real-world database research (MarketScan® commercial & Medicare supplemental database)



Adapted from Lip et al. 2015

Data from retrospective real-world research, not a randomised controlled trial

**Cox-proportional hazards model was used to assess the risk of first major bleed across index OAC prescription categories, adjusted for age, gender, region, embolic or primary ischaemic stroke, dyspepsia or stomach discomfort, congestive heart failure, coronary artery disease, diabetes, hypertension, renal disease, myocardial infarction, history of stroke or transient ischaemic attack, history of bleeding, Charlson comorbidity index, and co-medications at baseline.*

1. Lip GYH et al. Real world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients newly initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin. Poster presented at: ESC Congress; 29 August–2 September, 2015: London, UK. Poster P6217.

ESC 2015

Positives Nutzen Risiko Profil von Pradaxa® ist konsistent in US und EU Real-World Analysen

Langzeitdaten von > 200.000 Patienten				
Relatives Risiko Pradaxa® vs Warfarin	FDA Medicare Studie ¹ >134 000 Patienten	Zwei US Kranken- versicherungen ² >38 000 Patienten	US Verteidigungs- ministerium ³ >25 000 Patienten	Dänisches Register ^{4,5} >20 000 Patienten
Schlaganfall	▼	●	▼	—
Intrakranielle Blutung	▼	▼	▼	▼
Schwere Blutung	●	▼	●	▼
GI Blutung	▲	●	●	●
Myokardinfarkt	●	●	▼	●
Mortalität	▼	—	▼	—

In den USA ist die zugelassene Dosierung von Pradaxa zur Schlaganfallprävention bei VHF 150mg 2x tgl. bzw. 75mg 2x tgl. für besondere Patientengruppen.

¹Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061; ²Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; ³Villines TC et al. Presented at AHA 2014; ⁴Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650–6.e5; ⁵Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329–36.e4

Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Background

Die Einführung der NOAKs war ein großer Fortschritt in der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern, die Studienergebnisse entsprachen jedoch nicht immer der klinischen Praxis.

In dieser Untersuchung, basierend auf einer **große US-Versicherungsdatenbank**, werden Effektivität und Sicherheit von Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban mit Warfarin verglichen (Oktober 2010 bis Juni 2015).

Apixaban versus Warfarin (n=15 390),
Dabigatran versus Warfarin (n=28 614),
Rivaroxaban versus Warfarin (n=32 350).

[J Am Heart Assoc](#). 2016 Jun; 5(6): e003725.

Published online 2016 Jun 13. doi: [10.1161/JAHA.116.003725](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003725)

Ergebnisse: Schlaganfall und systemische Embolie, sowie ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall

	Event Rate per 100 person-year			Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Apixaban vs Warfarin					
	n=7695	n=7695			
S/SE	1.33	1.66		0.67 (0.46–0.98)	0.04
Ischemic	1.03	1.05		0.83 (0.53–1.29)	0.40
Hemorrhagic	0.19	0.46		0.35 (0.14–0.88)	0.03
Dabigatran vs Warfarin					
	n=14 307	n=14 307			
S/SE	1.18	1.22		0.98 (0.76–1.26)	0.88
Ischemic	0.92	0.88		1.06 (0.79–1.42)	0.70
Hemorrhagic	0.16	0.29		0.56 (0.30–1.04)	0.07
Rivaroxaban vs Warfarin					
	n=16 175	n=16 175			
S/SE	1.26	1.29		0.93 (0.72–1.19)	0.56
Ischemic	0.95	0.88		1.01 (0.75–1.36)	0.95
Hemorrhagic	0.21	0.32		0.61 (0.35–1.07)	0.08
			Favor NOAC 1.0 Favor Warfarin		

Yao et al. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003725.

Ergebnisse: Schwere Blutungen, sowie intrakranielle und gastrointestinale Blutungen

	Event Rate per 100 person-year			Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Apixaban vs Warfarin					
	n=7695	n=7695			
Major Bleeding	2.33	4.46		0.45 (0.34–0.59)	<0.001
Intracranial	0.29	1.06		0.24 (0.12–0.50)	<0.001
Gastrointestinal	1.78	3.04		0.51 (0.37–0.70)	<0.001
Dabigatran vs Warfarin					
	n=14 307	n=14 307			
Major Bleeding	2.37	3.03		0.79 (0.67–0.94)	<0.01
Intracranial	0.28	0.79		0.36 (0.23–0.56)	<0.001
Gastrointestinal	1.97	1.95		1.03 (0.84–1.26)	0.78
Rivaroxaban vs Warfarin					
	n=16 175	n=16 175			
Major Bleeding	4.04	3.64		1.04 (0.90–1.20)	0.60
Intracranial	0.44	0.79		0.51 (0.35–0.75)	<0.001
Gastrointestinal	3.26	2.53		1.21 (1.02–1.43)	0.03
			Favor NOAC 1.0 Favor Warfarin		

Yao et al. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003725.

Stroke, Bleeding and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation (118.891 patients)

David J. Graham, MD, MPH¹; Marsha E. Reichman, PhD¹; Michael Wernecke, BA²; et al Ya-Hui Hsueh, PhD³; Rima Izem, PhD³; Mary Ross Southworth, PharmD⁴; Yuqin Wei, MS²; Jiemin Liao, MA²; Margie R. Goulding, PhD¹; Katrina Mott, MHS¹; Yoganand Chillarige, MPA²; Thomas E. MaCurdy, PhD^{2,5}; Chris Worrall, BS⁶; Jeffrey A. Kelman, MD, MMSc⁶
JAMA Intern Med. 2016;176(11):1662-1671. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954

Question: How does **rivaroxaban** compare with **dabigatran** for **stroke, bleeding and mortality risks** in patients with atrial fibrillation?

Findings: In a new-user cohort study of **118 891 patients**, rivaroxaban treatment was associated with **significantly increased intracranial hemorrhage and major extracranial bleeding, including major gastrointestinal bleeding, and nonsignificantly reduced risk of thromboembolic stroke and increased risk of mortality**. The absolute increase in intracranial hemorrhage with rivaroxaban treatment exceeded its reduced rate of thromboembolic stroke.

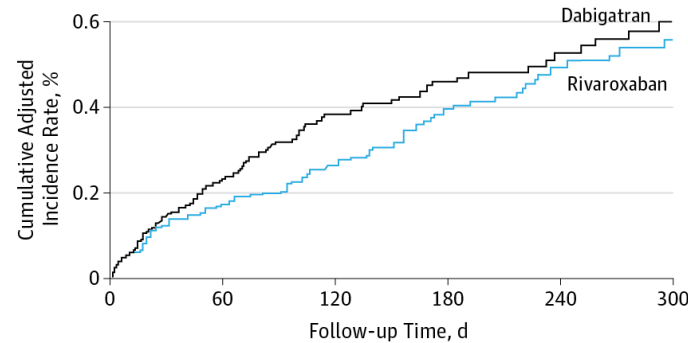
Meaning: In this observational study, rivaroxaban use was associated with increased intracranial and major extracranial bleeding events compared with dabigatran use.

Stroke, Bleeding and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation (118891 patients)

David J. Graham, MD, MPH¹; Marsha E. Reichman, PhD¹; Michael Wernecke, BA²; et al Ya-Hui Hsueh, PhD³; Rima Izem, PhD³; Mary Ross Southworth, PharmD⁴; Yuqin Wei, MS²; Jiemin Liao, MA²; Margie R. Goulding, PhD¹; Katrina Mott, MHS¹; Yoganand Chillarige, MPA²; Thomas E. MaCurdy, PhD^{2,5}; Chris Worrall, BS⁶; Jeffrey A. Kelman, MD, MMSc⁶

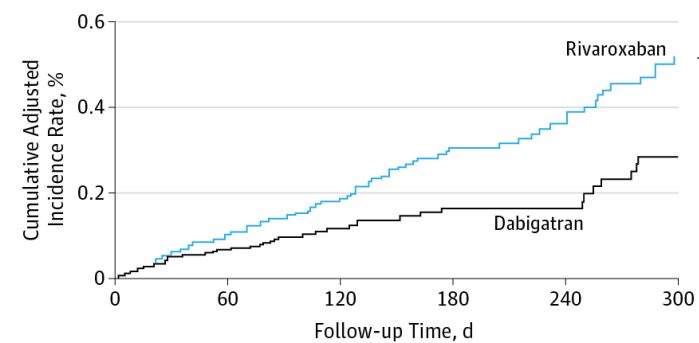
JAMA Intern Med. 2016;176(11):1662-1671. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954

A Thromboembolic stroke



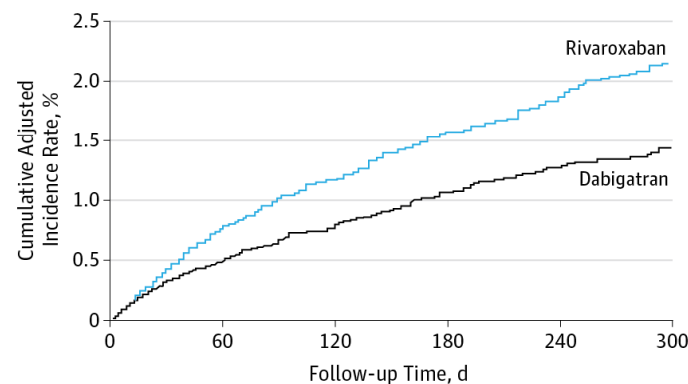
Weighted No. at risk						
Dabigatran	52 264	26 729	13 355	9 236	6 156	4 384
Rivaroxaban	66 630	35 707	19 527	12 947	8 511	5 753

B Intracranial hemorrhage



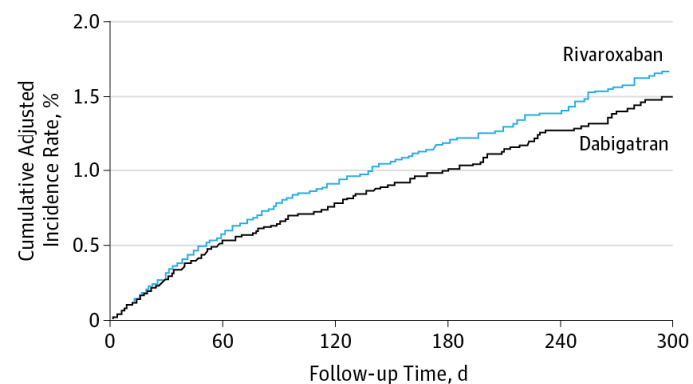
Weighted No. at risk						
Dabigatran	52 264	26 729	13 355	9 236	6 156	4 384
Rivaroxaban	66 630	35 707	19 527	12 947	8 511	5 753

C Major gastrointestinal bleeding



Weighted No. at risk						
Dabigatran	52 264	26 729	13 355	9 236	6 156	4 384
Rivaroxaban	66 630	35 707	19 527	12 947	8 511	5 753

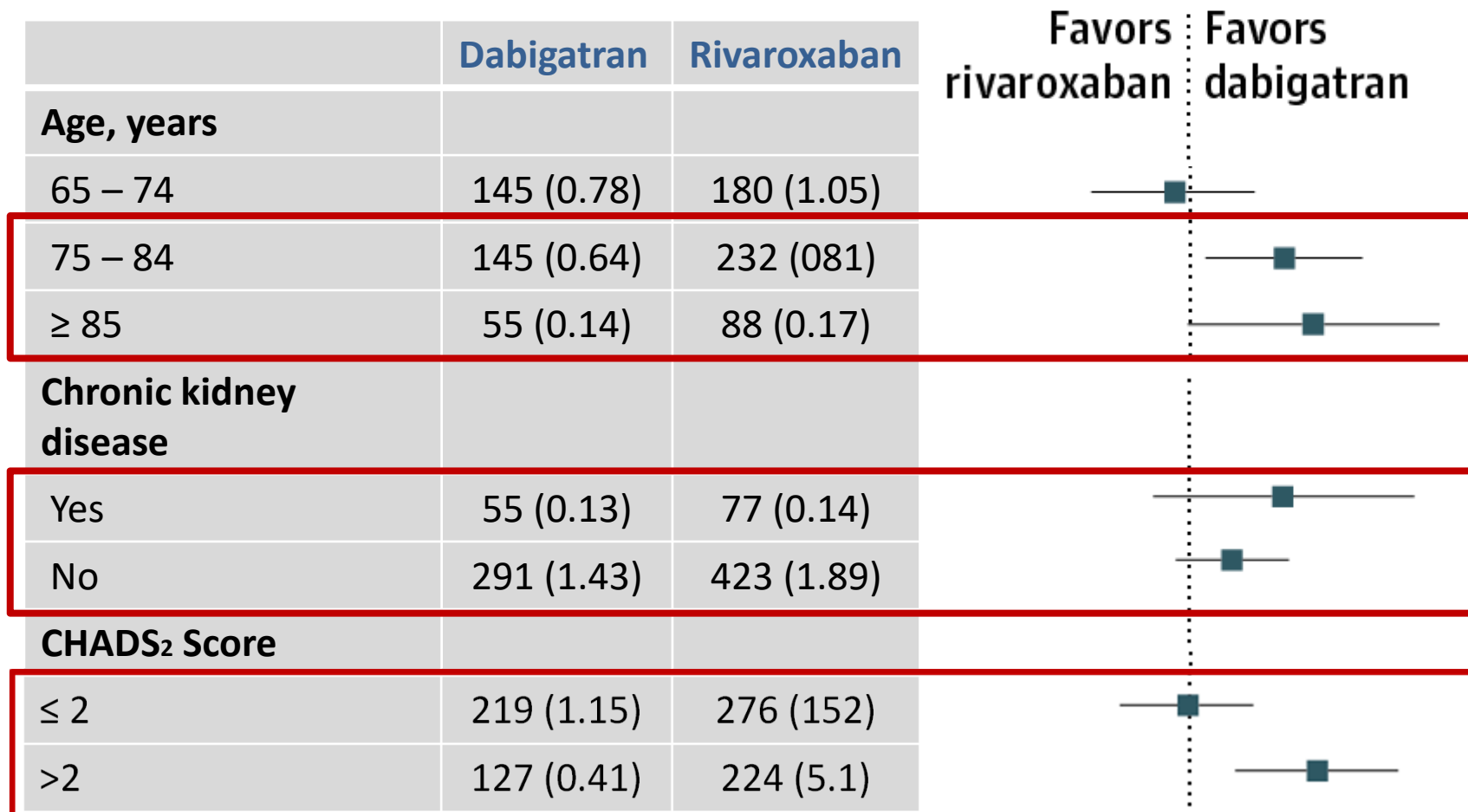
D Death



Weighted No. at risk						
Dabigatran	52 264	26 824	13 389	9 260	6 165	4 393
Rivaroxaban	66 630	35 905	19 593	12 996	8 542	5 767

Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation

Mortality was significantly increased with **Rivaroxaban** versus **Dabigatran** Treatment in **Patients aged ≥ 75 with a CHADS₂ Score >2**



NOAK-Register

GLOBAL ANTICOAGULANT REGISTRY IN THE FIELD – ATRIAL FIBRILLATION

GARFIELD-AF is an independent academic research initiative, led by an international steering committee under the auspices of the Thrombosis Research Institute (TRI)



THE AF PATIENT REGISTRY

57,000
NEWLY DIAGNOSED
AF PATIENTS

FROM MORE THAN
1,000
CENTRES

ACROSS
35
COUNTRIES



GARFIELD-AF IS THE LARGEST ONGOING PROSPECTIVE REGISTRY IN AF PATIENTS

5 COHORTS

COHORTS 1-4 | DEC 09-JUL 15
~45K PATIENTS RECRUITED

COHORT 5 | FINAL COHORT
CURRENTLY RECRUITING

FOLLOW-UP | 2-8 YEARS
COLLECTION ONGOING

INSIGHTS AVAILABLE
1 & 2 YEAR OUTCOMES

Aiming to enhance the
breadth and depth of the
understanding of stroke
prevention in AF patients

Collecting real-world
data on the impact of
anticoagulant therapy in
blood clot management

Converting insights to help
develop strategies
for improving patient
outcomes worldwide

WHAT IS AF?

Condition in which the heart sends rapid, disorganised electrical signals creating an irregular heartbeat that can cause blood to pool and lead to a blood clot. Blood clots can travel to the brain and trigger a stroke!

BURDEN OF AF

AF has no geographic, gender or socio-economic boundaries



Prevalence expected to increase by at least **2.5x** by 2050*

AF & STROKE

AF is responsible for about
strokes caused by blood clots*

Stroke is
5X
more likely for
AF patients*

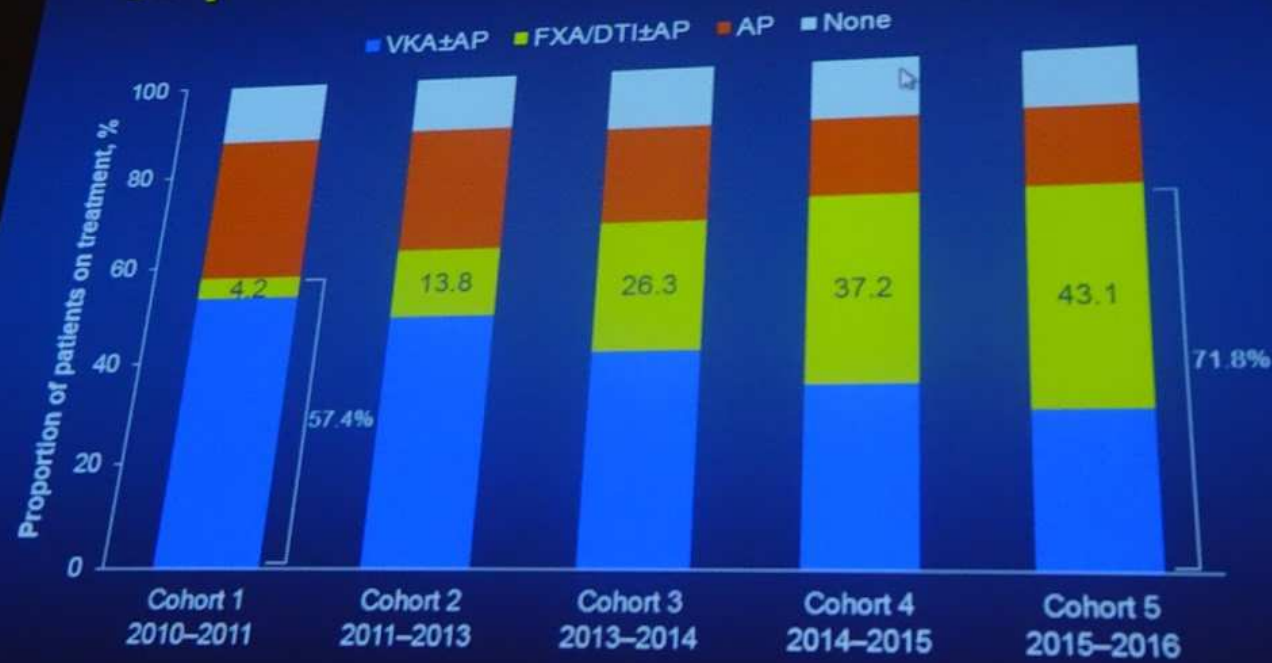
Risk of death from AF-related stroke is **double**
that from other causes of stroke
and the cost of care is increased by* **50%**

The GARFIELD-AF Registry is funded by an unrestricted research grant from Bayer Pharma AG.

1. National Heart, Lung and Blood Institute. What is Atrial Fibrillation? Available at <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/afib/>. 2. Myerle Y, Barnes HE, Gersh BJ, et al. Circulation. 2006;114(2):119-125. 3. Zhou Z, Hu D. J Epidemiol. 2008;18(5):209-16. 4/16/15. Available at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jepi/18/5/209/18_5_209.pdf. 4. Folsom AR, Sun Y. JACC. 2009;52(10):855-8. 5/16/15. Available at: <http://www.elsevier.com/locate/jacc/15072510920091145>. 5. Steffensdorff H, Aspelund T, Gudnason V et al. Europace. 2015;13(8):1110-7. 6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. JAMA. 2001;285(18):2370-2375. 7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. JAMA. 2001;285(18):2370-2375. 8. The AF Report, Atrial Fibrillation, Preventing a Stroke Crisis. Available at <http://www.preventing-strokecrisis.org/files/The%20AF%20Report%2014%20April%202012.pdf>. 9. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Am J Cardiol. 1996;78(2A):2N-9N. 10. Donnan GA, Fisher M, Meadeek N, et al. Stroke. Lancet. 2008 May 16;371(9624):1512-23. 11. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. - 5/22/14. Eur Heart J. 2010;31(19):2369-429. 5/16/15. Available at <http://eurheartj.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehp378.511>

TRI Thrombosis
Research
Institute
www.tri-london.ac.uk

Evolution in Baseline Treatment for Sequential Cohorts of GARFIELD-AF



GARFIELD Symposium ESC 2016

Cohorts 1-5, N=51,270



Pradaxa® und Praxbind® – Antikoagulation 3.0 – der neue Standard?

Aktuell sind **4 NOAKs** verfügbar, der Einsatz von **NOAKs** ist weltweit **stark steigend**

Alle sind zur **Behandlung** von **TVT**, **PAE** und **Prophylaxe** von **Schlaganfällen** bei **nonvalvulärem Vorhofflimmern** zugelassen

Alle **NOAKs** sind gegenüber den **VKAs** betreffend **Wirksamkeit** zumindest **gleich effektiv**

Alle **NOAKs** sind den **VKAs** betreffend **Blutungsereignisse** **gleichwertig** oder **überlegen**, betreffend **ICH** sind alle NOAKs den VKAs **überlegen**

Die **Wahl des NOAK** ist von der individuellen Konstellation des Patienten abhängig, wobei Alter, CHADSVASC-Score, HASBLED-Score, Nierenfunktion, Adhärenz, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, die Eigenschaften der verfügbaren NOAKs und die **Verfügbarkeit eines Antidots** eine Rolle spielen.

DABIGATRAN ist das **erste zugelassene NOAK**, hat die **längsten Erfahrungswerte** und ist den **Real-World Daten** den **Vergleichssubstanzen überlegen bzw. gleichwertig**

Gegen **Dabigatran** ist ein **ANTIDOT** zur Verwendung bei **Blutungen**, vor geplanten **operativen Eingriffen** und **Lysetherapien** verfügbar, gegen Xa-Antagonisten sind Antidota in Entwicklung

Pradaxa® und Praxbind® – Antikoagulation 3.0 – der neue Standard?



Priv. Doz. Dr. Christoph Schlimp

Facharzt für Anästhesie und Intensivmedizin



BLUTUNGSMANAGEMENT