

## HFH - Hausärztliche Fortbildung Hamburg

DEUTSCHER  
 HAUSÄRZTEVERBAND  
Hausärzterverband Hamburg e.V.



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Institut für Allgemeinmedizin



Deutsche Gesellschaft für  
Allgemeinmedizin und Familienmedizin



VEREIN HAUSÄRZTLICHER  
INTERNISTEN e.V.



ÄRZTEKAMMER  
HAMBURG

Körperschaft des öffentlichen Rechts

FORTBILDUNGSAKADEMIE

## Gerinnungshemmung für alle oder riskante Therapie?

(HzV, DMP KHK)

Moderation: Hans-Otto Wagner

- **Ein paar Mythen rund um die NOAK (Screening, Adärenz, Indikation)**

**Dr. med. Hans-Otto Wagner** - Facharzt für Allgemeinmedizin, Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin am UKE, Hamburg

- **Gerinnungshemmer und KHK - wann zu viel und wann zu wenig?**

**PD Dr. med. Kai Müllerleile** - Facharzt Innere Medizin und Kardiologie, Kardiologische Praxis Orchideenstieg, Hamburg

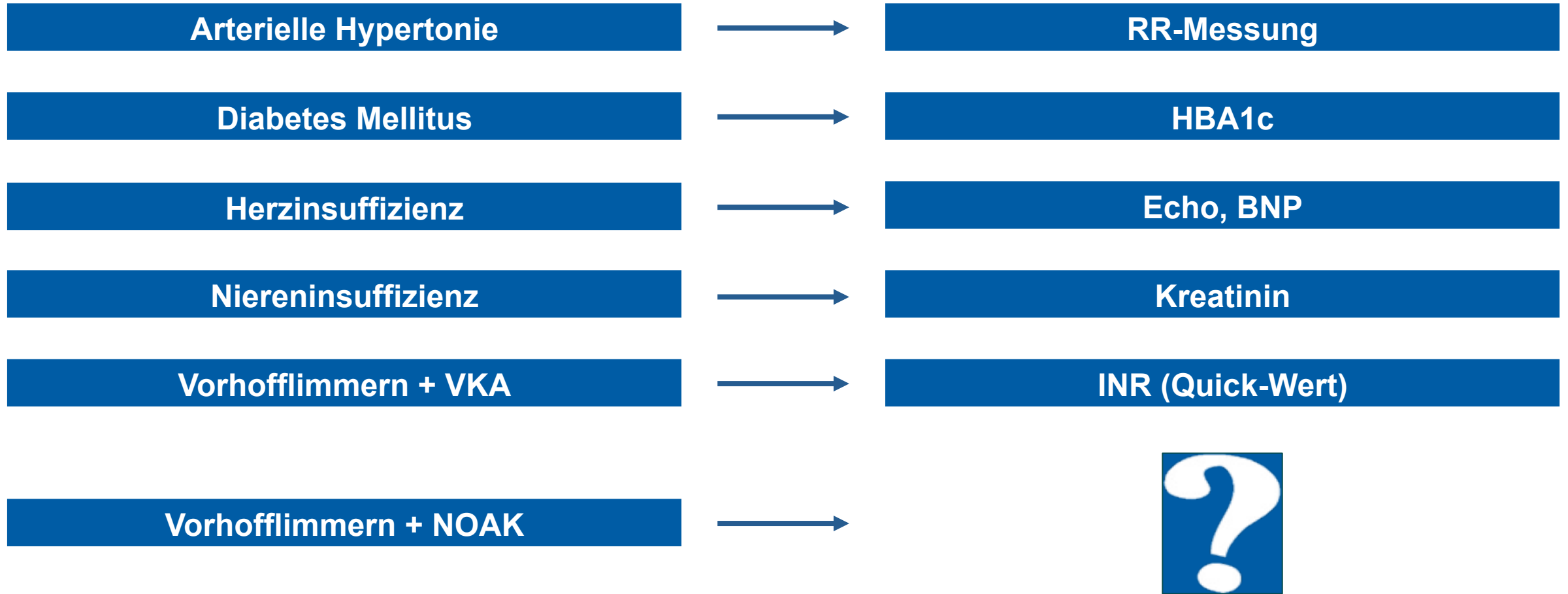
- **NOAK - Studiendaten und Real-World**

**Dr. med. Hans Wille** - Facharzt für Innere Medizin und Klinische Pharmakologie, Ltd. Oberarzt am Institut für Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen

- Kein Monitoring nötig
- Weniger Blutungen
- Die Adhärenz ist besser
- Marcumarpatienten sind in Deutschland schlecht eingestellt
- Sind den VKA überlegen
- Sind sicher im ambulanten Gebrauch

- Die Indikation ist durch Studien überprüft
- Antidots wirken schnell
- Es ist kein Bridging nötig
- Über Marcumar existieren keine Daten
- Bei mittels Screening detektierten Patienten reduziert die orale Antikoagulation (OAK) die Schlaganfallrate





## Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study



Mintu P. Turakhia, MD, MAS,<sup>a,b</sup> Manisha Desai, PhD,<sup>c</sup> Haley Hedlin, PhD,<sup>c</sup> Amol Rajmane, MD, MBA,<sup>d</sup> Nisha Talati, MBA,<sup>d</sup> Todd Ferris, MD, MS,<sup>e</sup> Sumbul Desai, MD,<sup>f</sup> Divya Nag,<sup>f</sup> Mithun Patel, MD,<sup>f</sup> Peter Kowey, MD,<sup>g</sup> John S. Rumsfeld, MD, PhD,<sup>h</sup> Andrea M. Russo, MD,<sup>i</sup> Mellanie True Hills, BS,<sup>j</sup> Christopher B. Granger, MD,<sup>k</sup> Kenneth W. Mahaffey, MD,<sup>d</sup> and Marco V. Perez, MD<sup>l</sup> *Stanford, Palo Alto, Cupertino, CA; Philadelphia PA; Denver Colorado; Camden NJ; Decatur TX; Durham NC*

### Disclosures

Outside of the submitted work the authors disclose the following: Mintu Turakhia reports grants from Janssen Inc, Boehringer Ingelheim, Cardiva Medical, Bristol Myers Squibb, Astra Zeneca, American Heart Association; consulting fees from Medtronic, Precision Health Economics, iBeat, Abbott, iRhythm, Myokardia, Biotronik; equity from AliveCor; and member of the editorial board of the American Heart Journal. Dr. Manisha Desai reports research support from National Institutes of Health, Ferring Pharmaceuticals A/S, Merck Sharp & Dohme Corp, Cardiva Medical Inc., Duke Clinical Research Institute, CSL Behring LLC, Luitpold Pharmaceuticals Inc., and ACIST Medical Systems Inc. Dr. Haley Hedlin reports research support from National Institutes of Health, Ferring Pharmaceuticals A/S, Merck Sharp & Dohme Corp, Cardiva Medical Inc., Astra Zeneca, Duke University, Duke Clinical Research Institute, CSL Behring LLC, and Luitpold Pharmaceuticals Inc. Dr. Amol Rajmane and Nisha Talati are employees of Stanford School of Medicine. Todd Ferris is an employee of the Leland Stanford Junior University. Sumbul Desai is an employee of Apple Inc., reports equity from Apple Inc., and is faculty member of Stanford School of Medicine. Divya Nag is an employee of Apple Inc. and reports equity from Apple Inc. Mithun Patel is an employee of Apple Inc. Dr. Peter Kowey reports having been an ad hoc consultant to Medtronic and holder of equity interest with Biotelemetry. John Rumsfeld has no grants, consulting fees, or other forms of payment from any entity to report. Andrea M. Russo reports research support from Boston Scientific, Boehringer Ingelheim, and Medtronic; honoraria or consulting fees from Biotronik, Boston Scientific, and

NEWS & PERSPECTIVE DRUGS & DISEASES CME & EDUCATION ACADEMY CONSULT VIDEO

For Healthcare Professionals only

Prescribing Information  Find out more > References

ADVERTISEMENT

News > Medscape Medical News > Conference News > ACC 2019

## Apple Watch Helps Detect AF: Is This the Future?

Sue Hughes  
March 16, 2019

11 Read Comments      [ADD TO EMAIL ALERTS](#)

NEW ORLEANS — In the first study of its kind involving more than 400,000 members of the general population, using an Apple Watch to identify irregular pulse was found to help in the identification of atrial fibrillation (AF).

For Healthcare Professionals only

Xarelto® - The World's Most Prescribed NOAC, with Over 36 Million Patients<sup>1,2,3</sup>

Find out more >



Prescribing Information ADVERTISEMENT References

- Mit welcher Spezifität kann eine Smartwatch (Fa. Apple) mittels Photoplethysmographie (zusammen mit einer speziellen Softwareapplikation: „AHS-App“) Vorhofflimmern (VHF) erkennen?
  - Ca. 500.000 US-amerikanische Erwachsene (ab 22 Jahre)
  - Ca. 5% waren > 65 Jahre
  - **Reine Beobachtungsstudie**
  
- Langzeit-EKG als Referenz nur bei 1‰ der Teilnehmer
  - **Positiver prädiktiver Wert 84%**

- Es gab aber > 2000 Arrhythmie-meldungen
  - davon nahmen nur die Hälfte Kontakt mit den Studienärzten auf
  - es wurden dann noch mal zusätzlich fast 700 Langzeit-EKG-Geräte versandt
  - davon wurden aber nur 2/3 zurückgegeben
  
- 1/3 (mit Meldungen) hatten einen CHAD2DS2-VASc-Score  $\geq 2$ 
  - = **paroxysmales VHF?** (fast alle Episoden > 1 Stunde)

**Ab welcher „VHF-Last“** (Dauer und Häufigkeit der VHF-Paroxysmen) eine Orale Antikoagulation (OAK) aber tatsächlich eine positive Nutzen-Risiko-Relation hat, ist noch völlig unklar

### **Denn:**

- Eine Kohortenstudie auf Basis der Veterans Affairs (VA) Datenbanken über 10.000 Patienten zeigte\*
- eine statistisch signifikante **Reduktion des Schlaganfallrisikos durch eine OAK** nur in der Subgruppe von Patienten, die **mindestens einen Tag mit durchgehendem VHF hatten**
- **obwohl** es sich hier um kardiologische Patienten handelte

*\* Perino, A.C., et al.: Circulation 2019, Epub ahead of print*

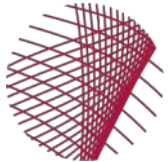
- Ein VHF-Screening bei asymptomatischen Menschen oder unselektierten Patienten ist nicht sinnvoll
- Die Grenzen zwischen Lifestyle und Medizin verwischen sich durch ubiquitär verfügbare, persönliche elektronische Geräte
- Die Frage aber ist nicht ob, sondern wann und in welchem Ausmaß wir mit einem solchen „Screening“ konfrontiert werden, sondern
- **wie darauf rational und im Sinne der Patienten reagiert werden kann**

Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. **Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source**. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1906-1917

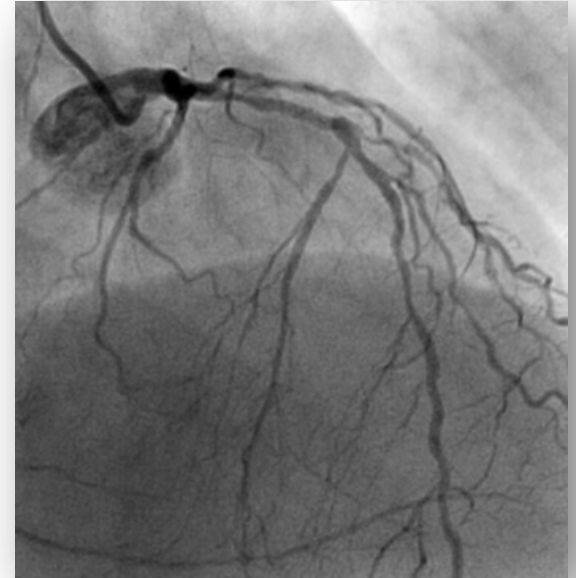
**Kein Vorteil** von Dabigatran **bei okkultem Schlaganfall** im Vergleich zu ASS - aber vermehrte Blutungen



KARDIOLOGIE  
ORCHIDEENSTIEG



Universitäres  
Herz- und Gefäßzentrum  
UKE Hamburg



# Gerinnungshemmer und KHK - wann zu viel und wann zu wenig?

Hausärztlichen Fortbildung Hamburg (HFH)

Kai Müllerleile

Hamburg | 25.06.2019





## **Lectures**

*ABIOMED, AstraZeneca, Bayer, Berlin-Chemie, Boehringer,*

*Daiichi Sankyo, Novartis*

## **Clinical trials**

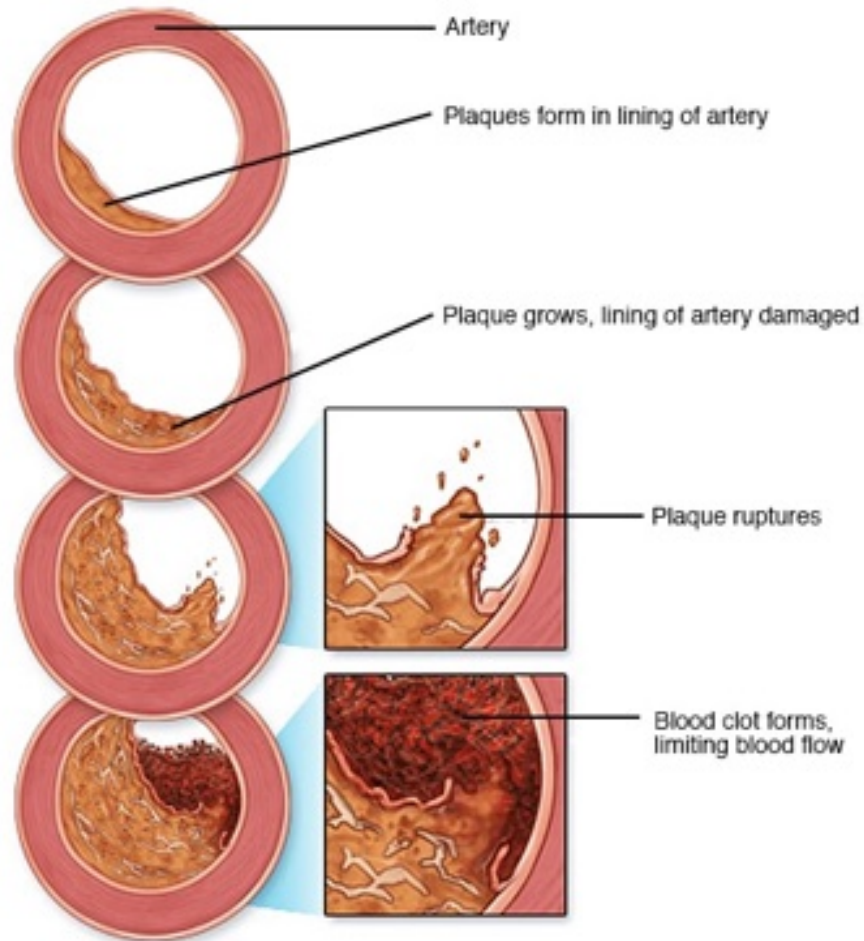
*Novartis, Sanofi-Aventis*

## **Research support (non-financial)**

*Circle Cardiovascular Imaging, Philips Healthcare, Siemens Healthcare*



# Koronare Herzerkrankung & Ziele



## Primär-/Sekundärprävention

= Erstinfarkt verhindern

## Tertiärprävention

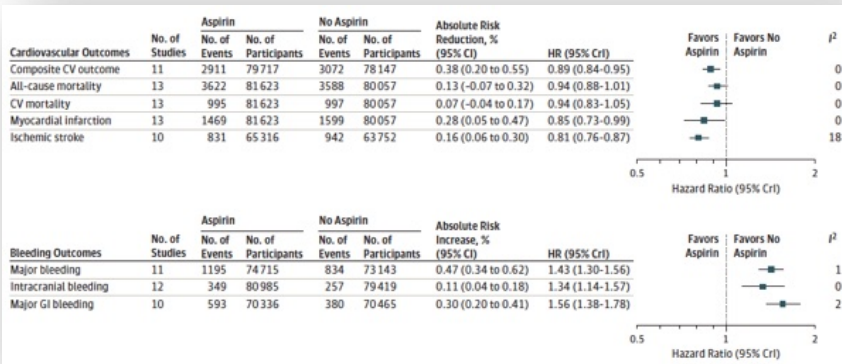
= Re-Infarkt verhindern



# ASS zur Primärprävention 2019 ?

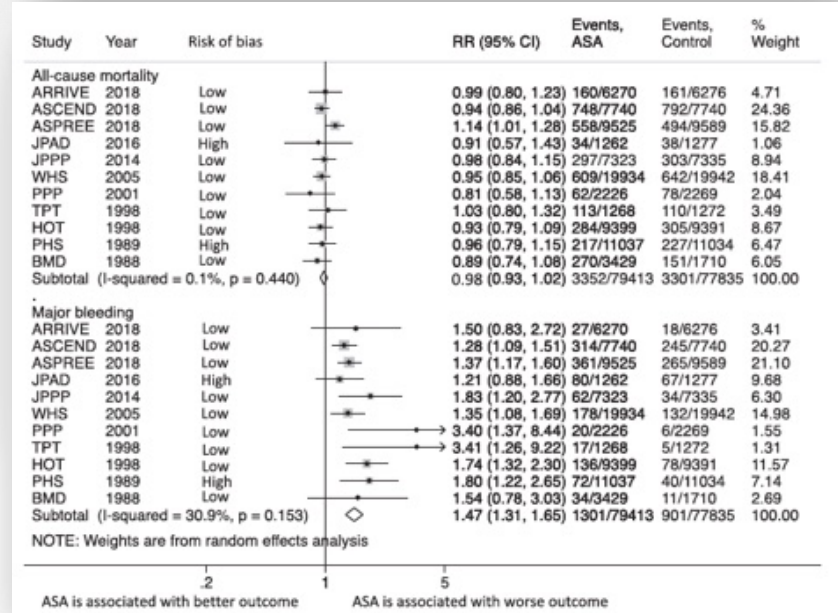
JAMA | Original Investigation

## Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events A Systematic Review and Meta-analysis



Zheng et al. JAMA 2019

## Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials



Mahmoud et al. EHJ 2019

Myokardinfarkt ↓ (NNT = 361)

Blutungen ↑ (NNH = 210)

Mortalität ≈



ACCEPTED MANUSCRIPT

Arnett et al.

2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease

## 4.6. Aspirin Use

Recommendations for Aspirin Use		
Referenced studies that support recommendations are summarized in Online Data Supplements 17 and 18.		
COR	LOE	Recommendations
IIb	A	1. Low-dose aspirin (75-100 mg orally daily) might be considered for the primary prevention of ASCVD among select adults 40 to 70 years of age who are at higher ASCVD risk but not at increased bleeding risk (S4.6-1–S4.6-8).
III: Harm	B-R	2. Low-dose aspirin (75-100 mg orally daily) should not be administered on a routine basis for the primary prevention of ASCVD among adults >70 years of age (S4.6-9).
III: Harm	C-LD	3. Low-dose aspirin (75-100 mg orally daily) should not be administered for the primary prevention of ASCVD among adults of any age who are at increased risk of bleeding (S4.6-10).





# Wie hoch ist das Risiko ?

<b>Very high-risk</b>	<p>Subjects with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Documented CVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical CVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented CVD on imaging includes significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima-media thickness of the carotid artery.</li> <li>• DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking or marked hypercholesterolaemia or marked hypertension.</li> <li>• Severe CKD (GFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• A calculated SCORE ≥10%.</li> </ul>
<b>High-risk</b>	<p>Subjects with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol &gt;8 mmol/L (&gt;310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg.</li> <li>• Most other people with DM (with the exception of young people with type 1 DM and without major risk factors that may be at low or moderate risk).</li> <li>• Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• A calculated SCORE ≥5% and &lt;10%.</li> </ul>
<b>Moderate-risk</b>	SCORE is ≥1% and <5% at 10 years. Many middle-aged subjects belong to this category.
<b>Low-risk</b>	SCORE <1%.

Antiplatelet therapy is not recommended in individuals without CVD due to the increased risk of major bleeding.	<b>III</b>	<b>B</b>	464
---	------------	----------	-----

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Coronary artery calcium scoring may be considered as a risk modifier in CV risk assessment.	IIb	B	120–125
Atherosclerotic plaque detection by carotid artery scanning may be considered as a risk modifier in CV risk assessment.	IIb	B	126–128
ABI may be considered as a risk modifier in CV risk assessment.	IIb	B	129–132
Carotid ultrasound IMT screening for CV risk assessment is not recommended.	III	A	128, 133



# „Carotisplaques“ & ASS ?



## 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)

Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries

Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)

The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>Carotid artery disease</b>		
In patients with symptomatic carotid stenosis, long-term SAPT is recommended (87).	I	A
DAPT with aspirin and clopidogrel is recommended for at least 1 month after CAS (60).	I	B
In patients with asymptomatic >50% carotid artery stenosis, long-term antiplatelet therapy (commonly low-dose aspirin) should be considered when the bleeding risk is low.	IIa	C



# „Carotisplaques“ & ASS ?



- **Direkte Nutzenbelege bei Gesunden mit Karotisplaques im Ultraschallscreening finden wir weder für Statine noch für Azetylsalizylsäure (ASS; ASPIRIN, Generika).**
- **Die Nutzen-Risiko-Bilanz von ASS bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen, also in der Primärprävention, ist insgesamt zweifelhaft. Wir raten beim gegenwärtigen Kenntnisstand davon ab.**



# ASS bei bekannter KHK ?

NVL Chronische KHK  
Langfassung  
5. Auflage, Version 1



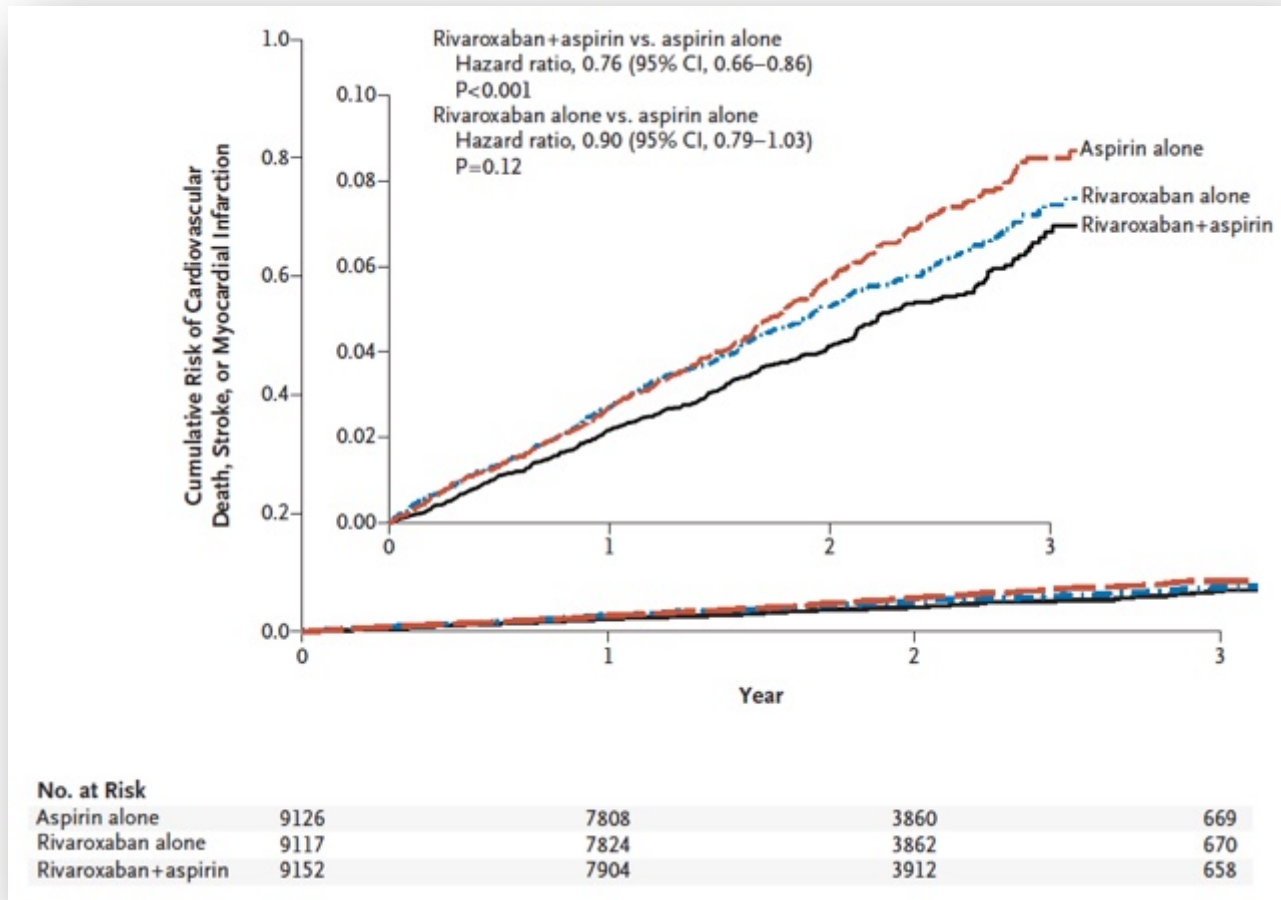
Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<b>7-1</b> Allen Patienten mit stabiler KHK wird die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag empfohlen werden.	↑↑
<b>7-2</b> Bei gastrointestinaler Blutung sollte die Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS) unter zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpenhemmers fortgesetzt werden.	↑
<b>7-3</b> Bei Kontraindikationen gegen Acetylsalicylsäure (ASS) oder Unverträglichkeit sollte ASS durch 75 mg Clopidogrel ersetzt werden.	↑

NNT für Re-Infarkt = 111





# COMPASS: ASS + OAK ?



**KV-TOD/MI/Insult ↓ (NNT = 78) vs. Blutungen ↑ (NNH = 71)**



# COMPASS: ASS + OAK ?

**Table 2. Efficacy Outcomes.\***

Outcome	Rivaroxaban plus Aspirin (N=9152)	Rivaroxaban Alone (N=9117)	Aspirin Alone (N=9126)	Rivaroxaban plus Aspirin vs. Aspirin Alone		Rivaroxaban Alone vs. Aspirin Alone	
				Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>number (percent)</i>						
Primary outcome: CV death, stroke, or myocardial infarction†	379 (4.1)	448 (4.9)	496 (5.4)	0.76 (0.66–0.86)	<0.001	0.90 (0.79–1.03)	0.12
Secondary outcomes‡							
Ischemic stroke, myocardial infarction, ALI, or death from CHD	329 (3.6)	397 (4.4)	450 (4.9)	0.72 (0.63–0.83)	<0.001	0.88 (0.77–1.01)	0.06
Ischemic stroke, myocardial infarction, ALI, or CV death	389 (4.3)	453 (5.0)	516 (5.7)	0.74 (0.65–0.85)	<0.001	0.88 (0.77–0.99)	0.04
Death from any cause	313 (3.4)	366 (4.0)	378 (4.1)	0.82 (0.71–0.96)	0.01	0.97 (0.84–1.12)	0.67
Other outcomes§							
CV death	160 (1.7)	195 (2.1)	203 (2.2)	0.78 (0.64–0.96)	0.02	0.96 (0.79–1.17)	0.69
Non-CV death	153 (1.7)	171 (1.9)	175 (1.9)	0.87 (0.70–1.08)	0.20	0.98 (0.79–1.21)	0.84
Death from CHD	86 (0.9)	128 (1.4)	117 (1.3)	0.73 (0.55–0.96)	0.03	1.09 (0.85–1.41)	0.48
Stroke¶	83 (0.9)	117 (1.3)	142 (1.6)	0.58 (0.44–0.76)	<0.001	0.82 (0.65–1.05)	0.12
Ischemic or uncertain type	68 (0.7)	91 (1.0)	132 (1.4)	0.51 (0.38–0.68)	<0.001	0.69 (0.53–0.90)	0.006
Hemorrhagic	15 (0.2)	27 (0.3)	10 (0.1)	1.49 (0.67–3.31)	0.33	2.70 (1.31–5.58)	0.005
Myocardial infarction	178 (1.9)	182 (2.0)	205 (2.2)	0.86 (0.70–1.05)	0.14	0.89 (0.73–1.08)	0.24
Heart failure	197 (2.2)	191 (2.1)	192 (2.1)	1.02 (0.84–1.24)	0.84	0.99 (0.81–1.21)	0.95
Venous thromboembolism	25 (0.3)	36 (0.4)	41 (0.4)	0.61 (0.37–1.00)	0.05	0.88 (0.56–1.38)	0.58
Hospitalization							
For CV causes	1303 (14.2)	1317 (14.4)	1394 (15.3)	0.92 (0.86–1.00)	0.04	0.94 (0.87–1.01)	0.11
For non-CV causes	1701 (18.6)	1649 (18.1)	1624 (17.8)	1.05 (0.98–1.13)	0.14	1.02 (0.95–1.09)	0.54



# COMPASS: ASS + OAK ?

Table 3. Bleeding Events and Net Clinical Benefit.\*

Outcome	Rivaroxaban plus Aspirin (N=9152)	Rivaroxaban Alone (N=9117)	Aspirin Alone (N=9126)	Rivaroxaban plus Aspirin vs. Aspirin Alone		Rivaroxaban Alone vs. Aspirin Alone	
	number (percent)			Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Major and minor bleeding</b>							
Major bleeding	288 (3.1)	255 (2.8)	170 (1.9)	1.70 (1.40–2.05)	<0.001	1.51 (1.25–1.84)	<0.001
Fatal bleeding†	15 (0.2)	14 (0.2)	10 (0.1)	1.49 (0.67–3.33)	0.32	1.40 (0.62–3.15)	0.41
Nonfatal symptomatic ICH†	21 (0.2)	32 (0.4)	19 (0.2)	1.10 (0.59–2.04)	0.77	1.69 (0.96–2.98)	0.07
Nonfatal, non-ICH, symptomatic bleeding into critical organ†	42 (0.5)	45 (0.5)	29 (0.3)	1.43 (0.89–2.29)	0.14	1.57 (0.98–2.50)	0.06
Other major bleeding†	210 (2.3)	164 (1.8)	112 (1.2)	1.88 (1.49–2.36)	<0.001	1.47 (1.16–1.87)	0.001
Fatal bleeding or symptomatic ICH	36 (0.4)	46 (0.5)	29 (0.3)	1.23 (0.76–2.01)	0.40	1.59 (1.00–2.53)	0.05
Fatal bleeding or symptomatic bleeding into critical organ	78 (0.9)	91 (1.0)	58 (0.6)	1.34 (0.95–1.88)	0.09	1.58 (1.13–2.19)	0.006
Major bleeding according to ISTH criteria	206 (2.3)	175 (1.9)	116 (1.3)	1.78 (1.41–2.23)	<0.001	1.52 (1.20–1.92)	<0.001
Transfusion within 48 hr after bleeding	87 (1.0)	66 (0.7)	44 (0.5)	1.97 (1.37–2.83)	<0.001	1.50 (1.03–2.20)	0.03
Minor bleeding	838 (9.2)	741 (8.1)	503 (5.5)	1.70 (1.52–1.90)	<0.001	1.50 (1.34–1.68)	<0.001
<b>Site of major bleeding</b>							
Gastrointestinal	140 (1.5)	91 (1.0)	65 (0.7)	2.15 (1.60–2.89)	<0.001	1.40 (1.02–1.93)	0.04
Intracranial	28 (0.3)	43 (0.5)	24 (0.3)	1.16 (0.67–2.00)	0.60	1.80 (1.09–2.96)	0.02
Skin or injection site	28 (0.3)	28 (0.3)	12 (0.1)	2.31 (1.18–4.54)	0.01	2.34 (1.19–4.60)	0.01
Urinary	13 (0.1)	30 (0.3)	21 (0.2)	0.61 (0.31–1.23)	0.16	1.43 (0.82–2.50)	0.20
Net-clinical-benefit outcome: CV death, stroke, myocardial infarction, fatal bleeding, or symptomatic bleeding into critical organ	431 (4.7)	504 (5.5)	534 (5.9)	0.80 (0.70–0.91)	<0.001	0.94 (0.84–1.07)	0.36



## arznei-telegramm®

Die Information für Ärzte und Apotheker  
Neutral, unabhängig und anzeigenfrei

a-t 2018; 49: 75-6

### Therapiekritik

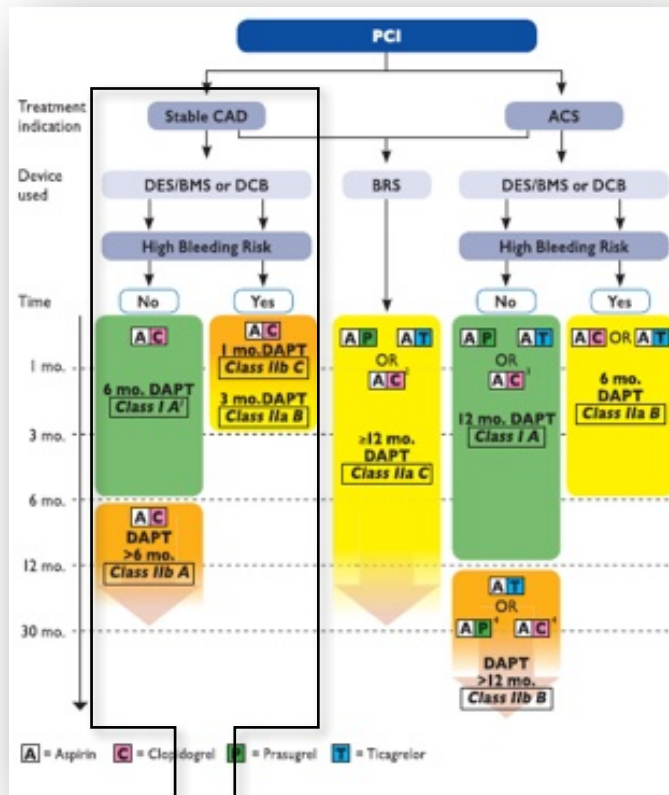
#### NEUE INDIKATION – ▼ RIVAROXABAN (XARELTO) BEI STABILER KHK UND PAVK

- Die Studie wurde schon früh vorzeitig abgebrochen, was die Ergebnissicherheit für alle und insbesondere für sekundär erhobene Endpunkte schmälert. Die ohnehin geringe Reduktion der Mortalität um 0,38% pro Jahr ist unseres Erachtens nicht ausreichend belegt.
- Wenn überhaupt, scheint die zusätzliche Einnahme von zweimal täglich 2,5 mg Rivaroxaban bei Patienten unter 75 Jahre mit koronarer Herzerkrankung und deutlich erhöhtem Risiko für weitere Gefäßereignisse, aber gleichzeitig geringem Blutungsrisiko vertretbar.
- Von einem regelhaften Einsatz bei koronarer Herzkrankheit raten wir ab.
- Bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit, allein oder zusätzlich vorliegend, sehen wir keine Indikation für Rivaroxaban, sondern bevorzugen Clopidogrel (PLAVIX, Generika).





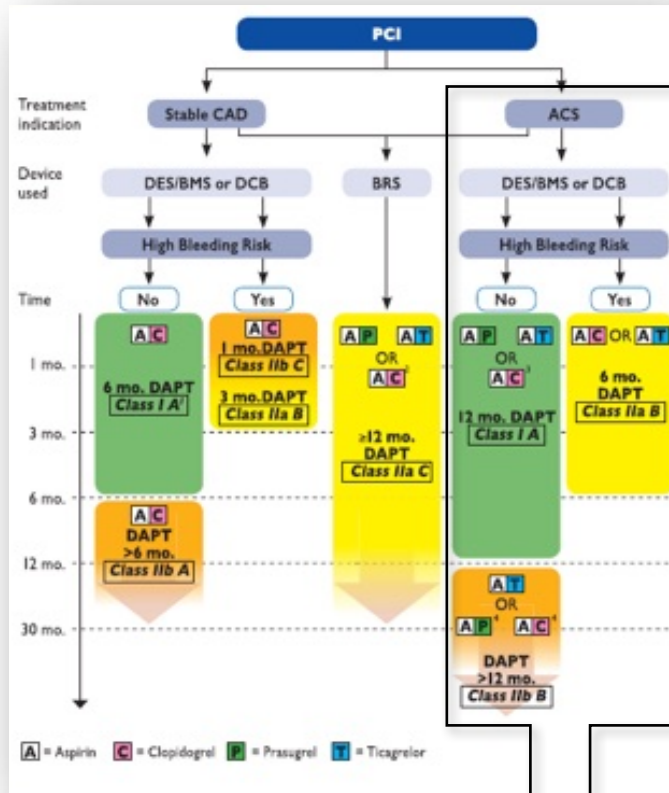
# Leitlinien DAPT



PCI bei stabiler KHK  $\Rightarrow$  Standard = 6 Monate DAPT (Clopidogrel)



# Leitlinien DAPT

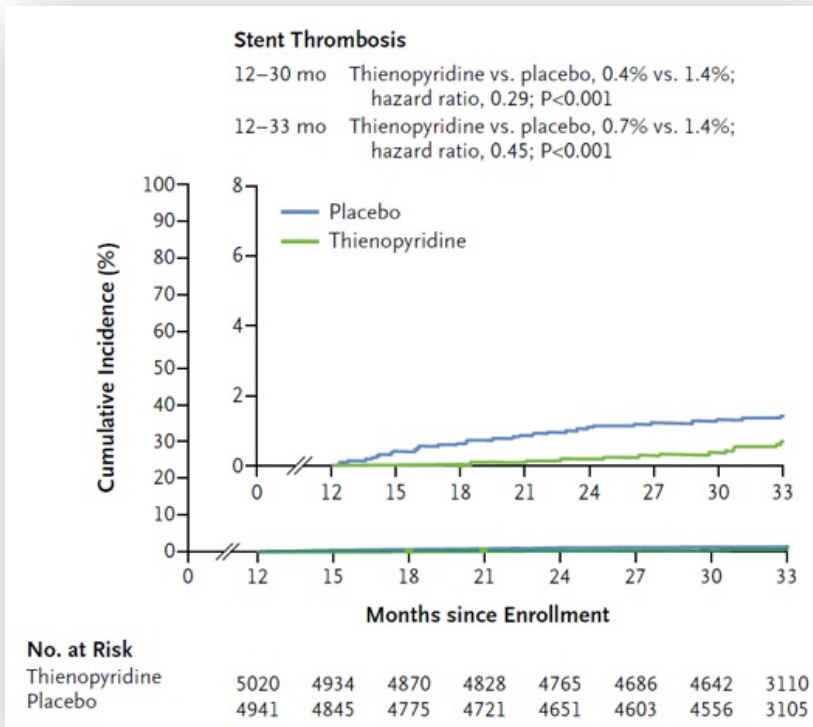


PCI bei ACS ⇒ Standard = **12** Monate DAPT (Ticagrelor/Prasugrel)



# DAPT länger als 12 Monate ?

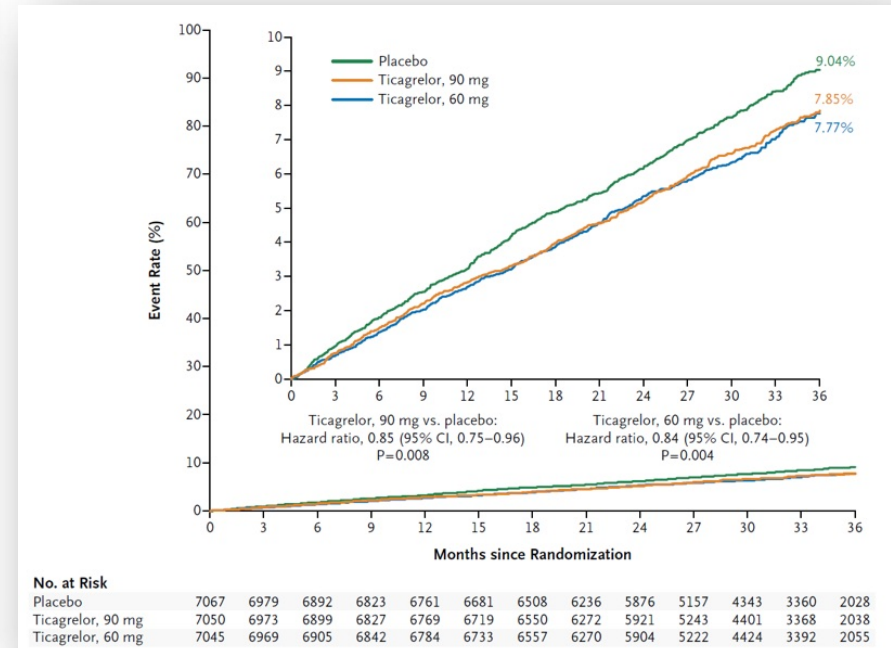
## DAPT Studie



- Stent-Thrombosen ↓ (NNT = 107)
- Blutungen ↑ (NNH = 105)

Mauri et al. NEJM 2014

## PEGASUS Studie

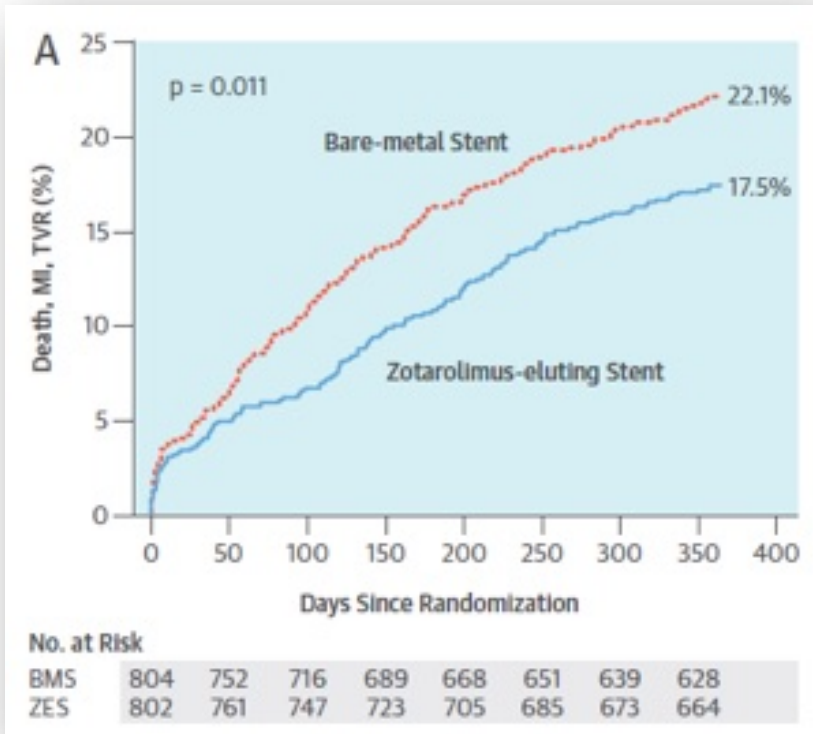


- KV-Tod/MI/Insulte ↓ (NNT = 79)
- Blutungen ↑ (NNH = 114)

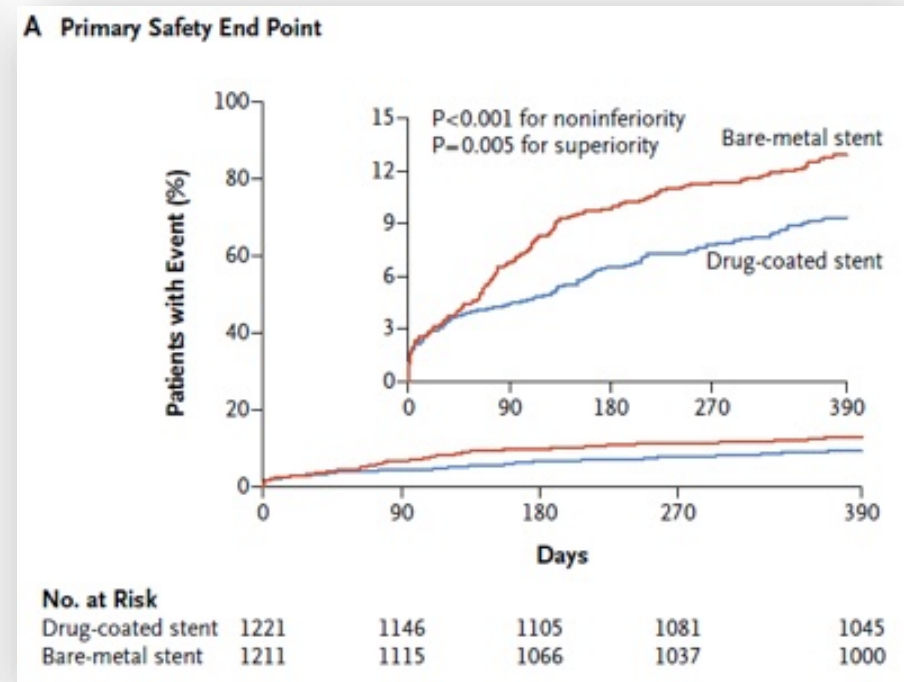
Bonaca et al. NEJM 2015



# Wie lange minimal DAPT ?



*Valgimigli et al. JACC 2015*



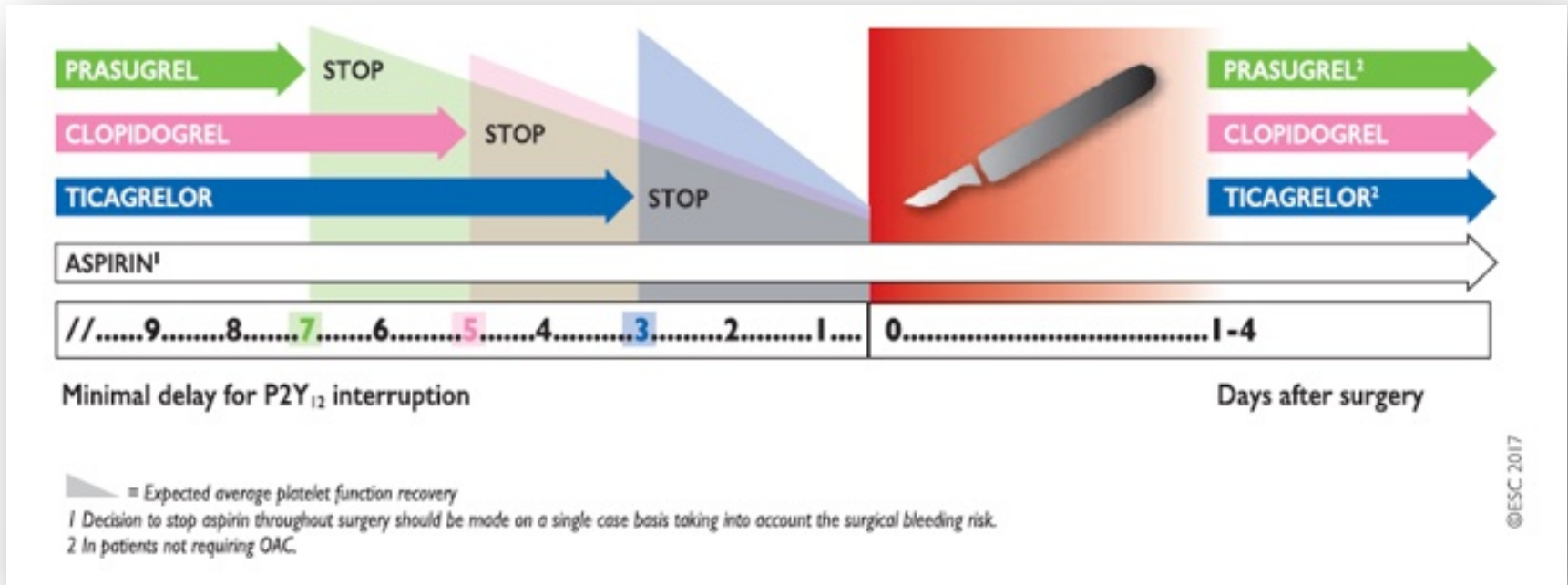
*Urban et al. NEJM 2015*

⇒ 4 Wochen DAPT sicher **bei bestimmten** DE-Stents





# Und wann kann operiert werden ?

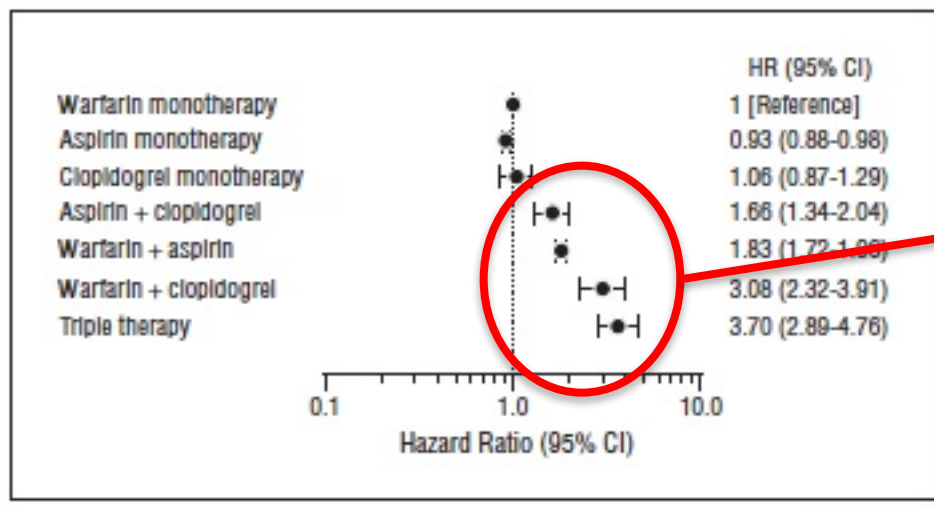


- ⇒ DAPT Pause frühestens 1, besser 3 Monate nach elektiver PCI !
  - ⇒ DAPT Pause frühestens 6 Monate nach PCI bei ACS!
  - ⇒ ASS grundsätzlich weiter und kein „Bridging“ mit NMH !



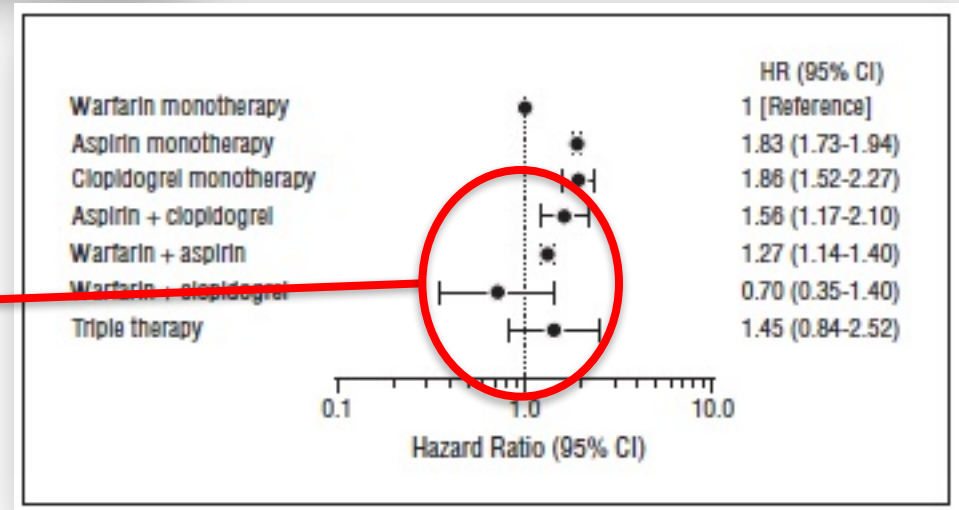
# „Viel hilft viel ... ?“

82854 Patienten



Blutungsrisiko ↑

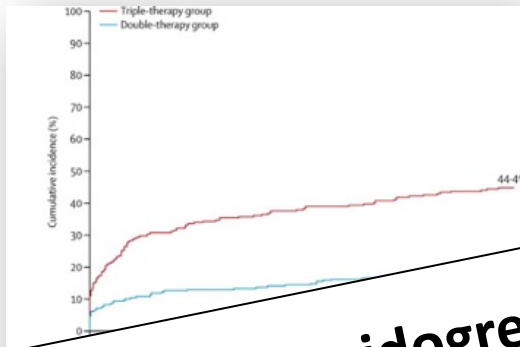
Schlaganfallrisiko  
unverändert oder ↑



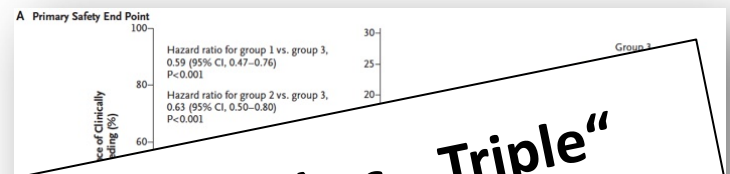


# „Weniger ist mehr ... ?“

## WOEST



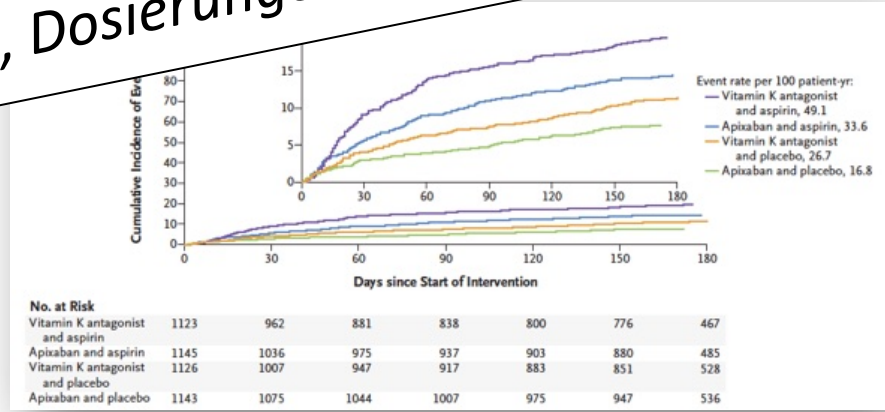
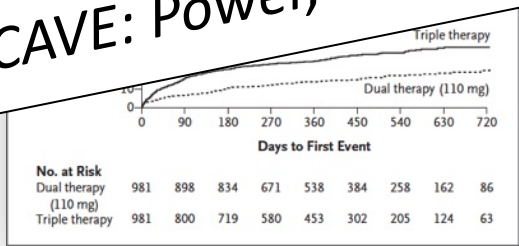
## PIONEER-AF

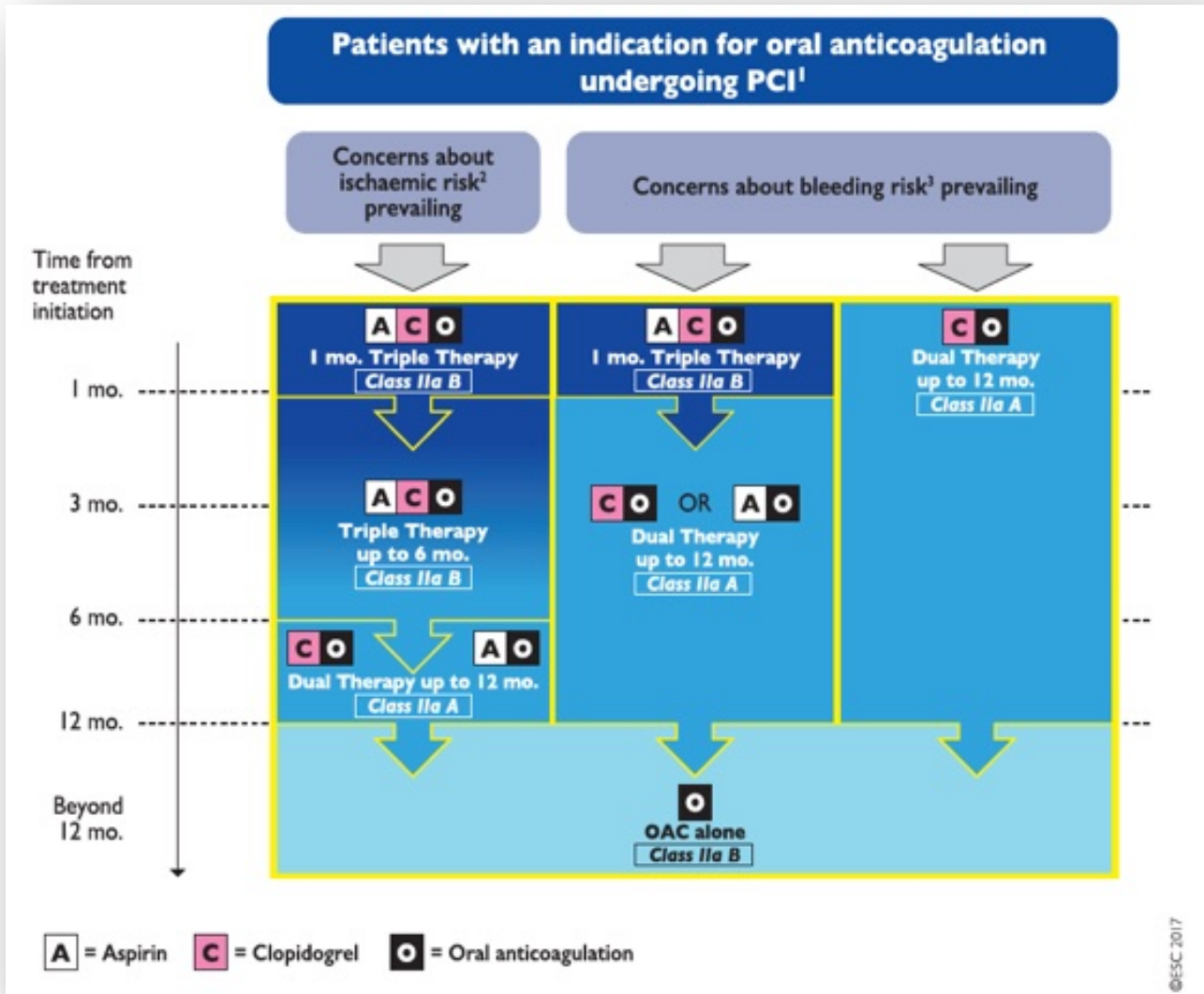


**„Double“ (= Clopidogrel + low-dose OAK/NOAK) vs. „Triple“**

- Sicherheit: weniger Blutungen
- Wirksamkeit: Schlaganfall/Myokardinfarkt ?

**CAVE: Power, Kontrollgruppen, Dosierungen NOAKs ....**







## Der kritische Blick ...

4330 a-t im Internet: [www.arznei-telegramm.de](http://www.arznei-telegramm.de)

12/16 Die Information für Ärzte und Apotheker  
Neutral, unabhängig und anzeigenfrei

**arznei-telegramm**<sup>®</sup>  
47. Jahrgang, 16. Dezember 2016

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

a-t 2016; 47: 117-8

### Therapiekritik

▼ RIVAROXABAN BEI VORHOFFLIMMERN  
UND KORONARER STENTEINLAGE  
... Vorteile gegenüber Warfarin zweifelhaft

■ Ein Vorteil von Rivaroxaban gegenüber Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten, die wegen nichtvalvulären Vorhofflimmerns antikoaguliert werden und einen koronaren Stent benötigen, ist unseres Erachtens **nicht belegt**.

### arznei-telegramm<sup>®</sup>

Die Information für Ärzte und Apotheker  
Neutral, unabhängig und anzeigenfrei

e a-t 4/2019b

### Therapiekritik

**APIXABAN BEI VORHOFFLIMMERN UND AKUTEM  
KORONARSYNDROM UND/ODER PCI  
... was sagt uns AUGUSTUS?**

■ Die AUGUSTUS-Studie hat derart gravierende methodische und konzeptionelle Mängel, dass ihre Ergebnisse unseres Erachtens für die Praxis **bedeutungslos** sind. Zur Klärung des optimalen Vorgehens bei antikoagulierten Patienten, die einer PCI bedürfen oder ein akutes Koronarsyndrom erleiden, tragen sie nicht bei.

## Vorteile Clopidogrel + DOAK vs.

## Clopidogrel + OAK INR 2,0-2,5 ?

### arznei-telegramm<sup>®</sup>

Die Information für Ärzte und Apotheker  
Neutral, unabhängig und anzeigenfrei

a-t 2017; 48: 76-7

### Therapiekritik

**VORHOFFLIMMERN UND KORONARE STENTS: Dabigatran +  
Clopidogrel statt Tripeltherapie?**

■ In der Gesamtschau bleiben bei Patienten, die wegen nichtvalvulären Vorhofflimmerns antikoaguliert werden und Koronarstents benötigen, klare Vorteile der **dualen Therapie** mit Dabigatran gegenüber dem derzeitigen Standard, der Tripeltherapie, **unzureichend belegt**.



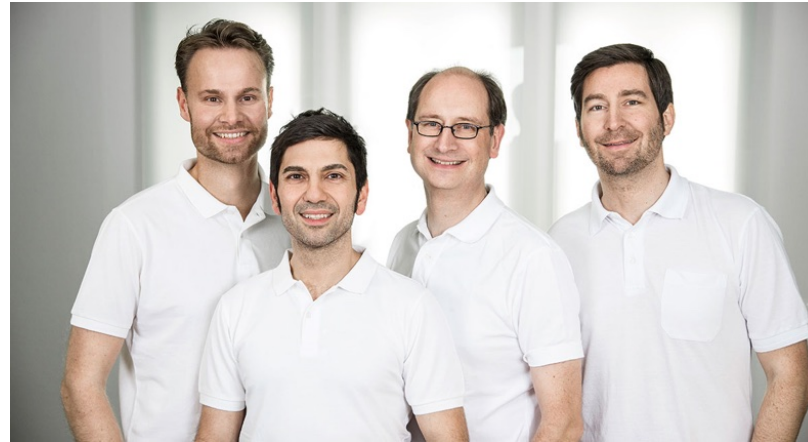
- (1) ASS in der Primärprophylaxe der KHK nur in Ausnahmefällen bei niedrigem Blutungsrisiko
- (2) ASS = Standard in der Sekundär- und Tertiärprophylaxe bei KHK +/- Z.n. Infarkt; Kombination mit 2 x 2,5 Rivaroxaban nur bei niedrigem Blutungsrisiko
- (3) DAPT Standard = 6/12 Monate nach PCI bei stabiler KHK/ACS; Modifikationen individuell möglich
- (4) Vorhofflimmern + PCI: Reduktion um ASS senkt Blutungsrisiko, aber Wirksamkeit vs. Infarkte unklar





KARDIOLOGIE  
ORCHIDEENSTIEG

Vielen Dank !



KARDIOLOGIE  
ORCHIDEENSTIEG

[www.kardiologie-orchideenstieg.de](http://www.kardiologie-orchideenstieg.de)

# Hausärztliche Fortbildungsveranstaltung Hamburg

## Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin des UKE

Hamburg, 25. Juni 2019

---

# Neue orale Antikoagulanzen NOAK – Studiendaten und Real-World



Hans Wille  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Klinikum Bremen-Mitte gGmbH, Bremen  
[www.pharmakologie-bremen.de](http://www.pharmakologie-bremen.de)



# potentielle Interessenskonflikte

---

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

# Hintergrund

---

- direkt wirkende oder neue oder nicht-Vitamin K-abhängige orale Antikoagulantien (**DOAK syn. NOAK**)

**Dabigatran**            Pradaxa<sup>®</sup>

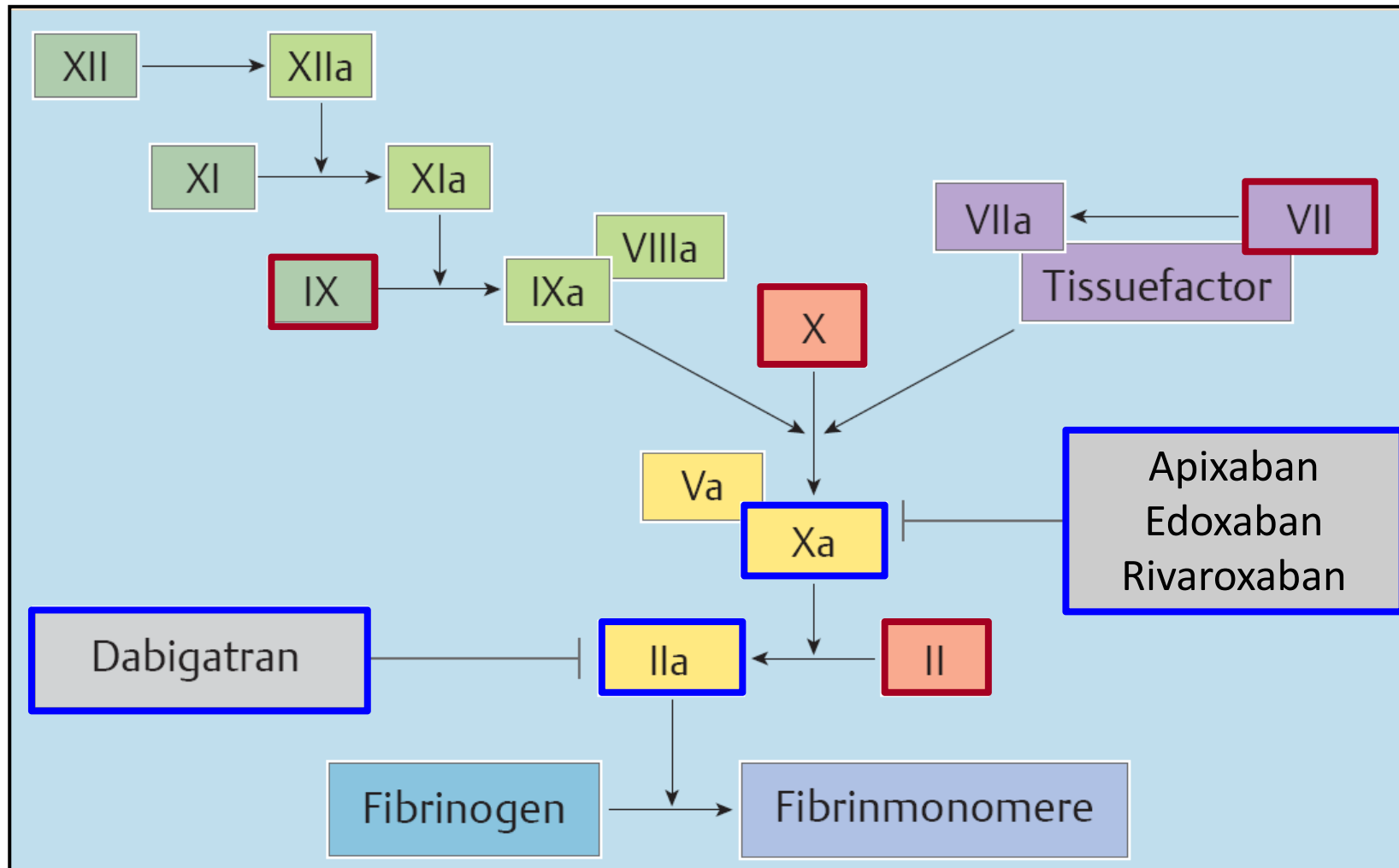
**Rivaroxaban**        Xarelto<sup>®</sup>

**Apixaban**            Eliquis<sup>®</sup>

**Edoxaban**            Lixiana<sup>®</sup>

- **erste Zulassungen ab 2008** der NOAK (für Dabigatran) zur perioperativen Prophylaxe bei Hüft- & Kniegelenkersatz
- **seit 2011** sukzessive **Zulassungen aller 4 NOAKs** für nicht-valvuläres Vorhofflimmern (**nv-VHF**)
- seither kontinuierlicher Anstieg der VO für NOAK
- **seit 2011** auch **Anstieg der Spontanberichte zu Blutungen ...**

# Angriffspunkte der Neuen (oder Nicht-VKA) Oralen AntiKoagulanzen (NOAK)



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

# nur kurz: pharmakologische Basisdaten der NOAK

	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>
<b>Wirkprinzip</b>	FIIa-Hemmer	FXa-Hemmer	FXa-Hemmer	FXa-Hemmer
<b>Tagesdosis (VHF)</b>	<b>2 x 150mg</b> <b>2 x 110mg</b>	<b>1 x 20mg</b> (1 x 15mg)	<b>2 x 5mg</b> (2 x 2,5mg)	<b>1 x 60mg</b> (1 x 30mg)
<b>Bioverfüg.</b>	<b>6%</b>	<b>70-100%</b>	<b>50%</b>	<b>62%</b>
<b>T<sub>Cmax</sub>, h</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>HWZ, h</b>	<b>12 – 17</b>	<b>5 – 9</b>	<b>9 – 14</b>	<b>10 – 14</b>
<b>EW-Bindung</b>	<b>34-35%</b>	<b>92-95%</b>	<b>87%</b>	<b>55%</b>
<b>Metabolis., Transporter</b>	<b>Glukuronidier., p-GP</b>	<b>CYP3A4/2J2, p-GP</b>	<b>CYP3A4/5, p-GP</b>	<b>CYP3A4, p-GP</b>
<b>ren. Elim.</b>	<b>80%</b>	<b>33%</b>	<b>27%</b>	<b>50%</b>
<b>Antidot</b>	<b>Idarucizumab</b>	<b>Andexanet α*</b>	<b>Andexanet α*</b>	<b>Andexanet α*</b>

# im Wesentlichen identische Zulassungen bei VHF und zur Therapie & Rezidivprophylaxe von VTE

---

- **Dabigatran (Pradaxa®)**
  - **nicht-valvuläres Vorhofflimmern (VHF) +  $\geq 1$  Risikofaktor**
  - **Therapie & Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien (VTE)**
  - Prävention venöser Thromboembolien (Hüft- / Kniegelenksersatz)
- **Rivaroxaban (Xarelto®)**
  - **nicht-valvuläres VHF mit  $\geq 1$  Risikofaktor**
  - **Therapie & Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien**
  - Prävention venöser Thromboembolien (Hüft- / Kniegelenksersatz)
  - *mit ASS  $\pm$  Clopidogrel oder Ticagrelor bei akutem Koronarsyndrom*
  - *mit ASS bei chronischer KHK oder symptomatischer pAVK*
- **Apixaban (Eliquis®)**
  - **nicht-valvuläres VHF mit  $\geq 1$  Risikofaktor**
  - **Therapie & Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien**
  - Prävention venöser Thromboembolien (Hüft- / Kniegelenksersatz)
- **Edoxaban (Lixiana®)**
  - **nicht-valvuläres VHF  $\geq 1$  Risikofaktor**
  - **Therapie & Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien**

# Dosisanpassung der NOAK bei nv-VHF nach Nierenfunktion und/oder Alter

---

- **Kontraindikationen**

- Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban      Krea.-Cl.  $\leq 15$ ml/min
- Dabigatran      Krea.-Cl.  $\leq 30$ ml/min

- **Dosisreduktionen**

## Dabigatran

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

## Rivaroxaban

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

## Apixaban

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

## Edoxaban

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



# Unterbrechung / Wiederaufnahme der NOAK vor / nach invasiven Eingriffen

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

# AM-Interaktionspotenzial der NOAK

## – nicht zu vernachlässigen

**Table 1** Effect on NOAC plasma levels ("area under the curve, AUC") from drug–drug interactions and clinical factors, and recommendations towards NOAC dose adaptation

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Antiarrhythmic drugs:</b>					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60%	No PK data <sup>a</sup>	+40%	Minor effect <sup>a</sup> (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect	No data yet	No effect	No effect
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect	+40%	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53%	No data yet	+77% (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) (No dose reduction required by label)	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
<b>Other cardiovascular drugs</b>					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18%	No data yet	No effect	No effect
<b>Antibiotics</b>					
Clarithromycin; Erythromycin	moderate P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	No data yet	+90% (reduce NOAC dose by 50%)	+30-54%
Rifampicin <sup>***</sup>	P-gp/BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	minus 66%	minus 54%	avoid if possible: minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites	Up to minus 50%
<b>Antiviral drugs</b>					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase	No data yet	Up to +153%

Continued

**Table 2** Continued

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Fungoetatics</b>					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered)
Itraconazole; Ketoconazole; Posaconazole; Voriconazole;	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	+100%	+87-95% (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160%
<b>Immunosuppressive</b>					
Cyclosporin; Tacrolimus	P-gp competition	Not recommended	No data yet	+73%	Extent of increase unknown
<b>Antiphlogistics</b>					
Naproxen	P-gp competition	No data yet	+55%	No effect (but pharmacodynamically increased bleeding time)	No data yet
<b>Antacids</b>					
H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12-30%	No effect	No effect	No effect
<b>Others</b>					
Carbamazepine <sup>b</sup> ; Phenobarbital <sup>b</sup> ; Phenytoin <sup>b</sup> ; St John's wort <sup>b</sup>	P-gp/BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	minus 66%	minus 54%	minus 35%	Up to minus 50%
<b>Other factors:</b>					
Age ≥ 80 years	Increased plasma level		b	d	
Age ≥ 75 years	Increased plasma level			d	
Weight ≤ 60 kg	Increased plasma level		b		
Renal function	Increased plasma level	See specific dose instructions according to renal function			
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history of GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥ 3			

**Red:** contra-indicated/not recommended. **Orange:** reduce dose (from 150 mg BID to 110 mg BID for dabigatran; from 20 to 15 mg OD for rivaroxaban; from 5 mg BID to 2.5 mg BID for apixaban). **Yellow:** consider dose reduction if two or more 'yellow' factors are present.

**Heading:** no clinical or PK data available. **BCRP:** breast cancer resistance protein; **NSAID:** non-steroidal anti-inflammatory drugs; **H2B, H2-blockers:** PPI, proton pump inhibitors; **P-gp, P-glycoprotein;** **GI:** gastro-intestinal. <sup>a</sup>Based on in vitro investigations, comparing the IC<sub>50</sub> for P-gp inhibition to maximal plasma levels at therapeutic dose, and/or on interaction analysis of efficacy and safety endpoints in the phase-3 clinical trials. No direct PK interaction data available.

<sup>b</sup>Some interactions lead to reduced NOAC plasma levels in contrast to most interactions that lead to increased NOAC plasma levels. This may also constitute a contraindication for simultaneous use, and such cases are colored **brown**. The label for edoxaban mentions that co-administration is possible in these cases, despite a decreased plasma level, which are deemed not clinically relevant (**blue**). Since not tested prospectively, however, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible.

<sup>c</sup>The S<sub>cr</sub>/Cr<sub>cl</sub> specifies dose reduction from 5 mg BID to 2.5 mg BID if two of three criteria are fulfilled: age ≥ 80 years, weight ≤ 60 kg, and serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL. <sup>d</sup>Age had no significant effect after adjusting for weight and renal function.

# AM-Interaktionspotenzial der NOAK – nicht zu vernachlässigen

Table 2 Effect on NOAC plasma levels ("area under the curve, AUC") from drug-drug interactions and clinical factors,

Table 2 Continued

**problematisch vor allem:**

**Spiegel**

**Azol-Antimykotika**

**↑↑**

**HIV-Protease-Hemmer**

**↑↑**

**Makrolid-Antibiotika**

**↑**

**Antiarrhythmika**

**↑**

**Rifampicin**

**↓**

**Antikonvulsiva (klassische)**

**↓**

**im „Routinelabor“ nicht erfassbar ... !**

\*Age had no significant effect after adjusting for weight and renal function.

# „Signifikanzen“ für NOAK vs. Warfarin bei VHF

**WICHTIG: global, für die Gesamtzulassungsstudien!**

vs. Warfarin	alle Insulte + SEE*	ischäm. Insult	schwere Blutung	GI-Blutung	Hirnblutung
Dabigatran 2 x 110mg	↔	↔	↓	↔	↓
Dabigatran 2 x 150mg	↓	↓	↔	↑	↓
Rivaroxaban 1 x 20mg	↔	↔	↔	↑	↓
Apixaban 2 x 5mg	↓	↔	↓	↔	↓
Edoxaban 1 x 30mg	↔	↑	↓	↓	↓
Edoxaban 1 x 60mg	↔	↔	↓	↑	↓

# NNT<sub>B</sub> und NNT<sub>H</sub> = Behandlungsjahre für **Benefit** (1 Ereignis weniger) und **Harm** (1 Ereignis mehr)

vs. Warfarin	Insult + SEE*	ischäm. Insult	schwere Blutung	GI- Blutung	Hirn- blutung
Dabigatran 2 x 110mg			143		187
Dabigatran 2 x 150mg	166	357		204	227
Rivaroxaban 1 x 20mg				200	500
Apixaban 2 x 5mg	303		104		213
Edoxaban 1 x 30mg		192	55	244	169
Edoxaban 1 x 60mg			147	357	217

# Problemzonen der NOAKs

---

- **selektionierte Patientenkollektive (Alter + Komorbidität)**
- **weltweite Studien mit teils schlechter bis sehr schlechter INR-Einstellung in den Kontrollgruppen (Warfarin)**
- **durchweg Abhängigkeit der „Vorteile“ für NOAKs von der INR-Einstellung in den Kontrollgruppen**
  - gegenüber einer optimierten VKA-Therapie mit INR-Werten über 66% (oder 70% !!) keine/marginale Vorteile
- **keine praxistauglichen Labortests für die Überwachung der Gerinnungshemmung**
- **Antidota mittlerweile verfügbar – die klinische Effektivität ist jedoch nicht ausreichend belegt**
- ...

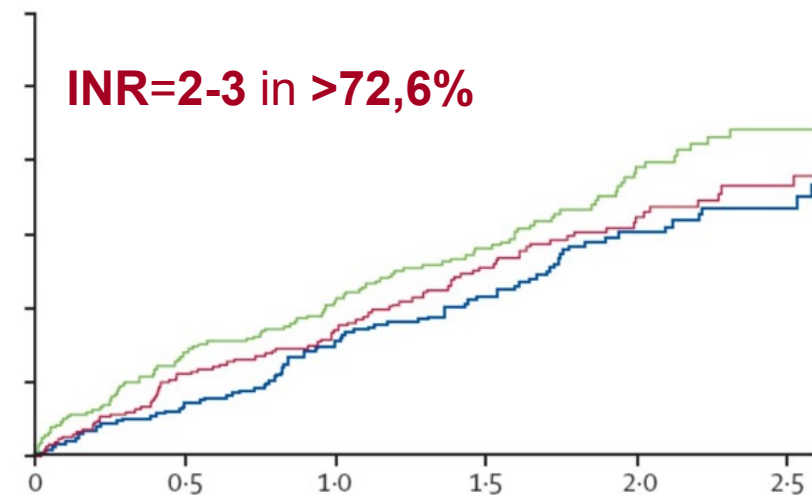
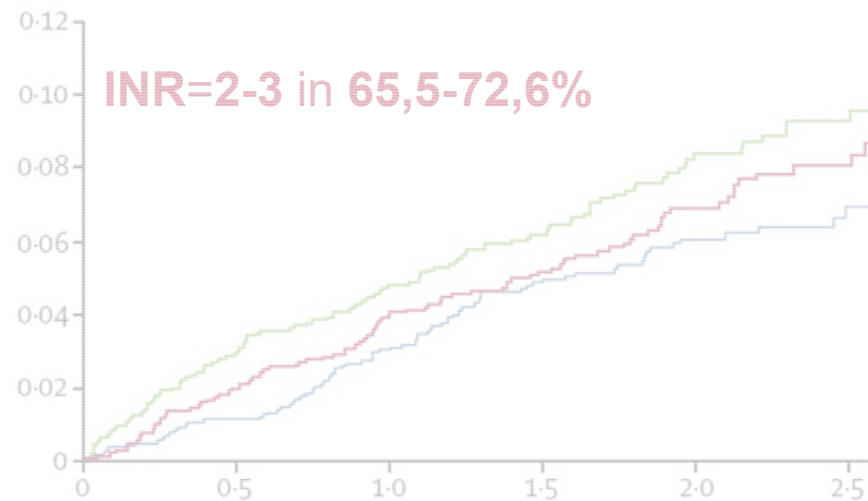
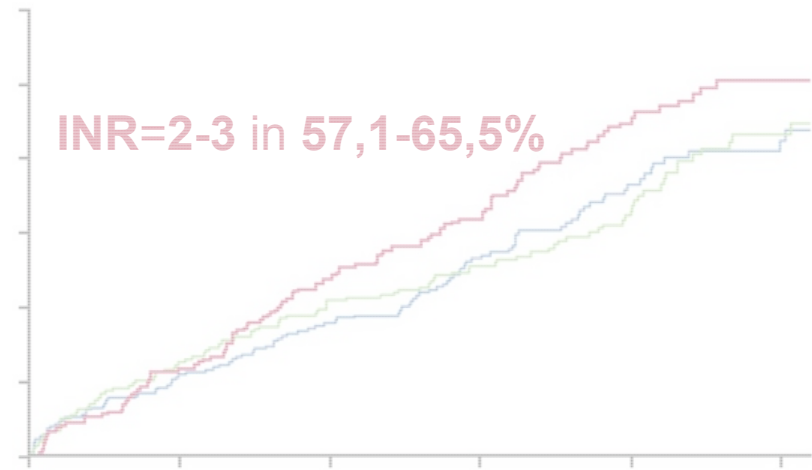
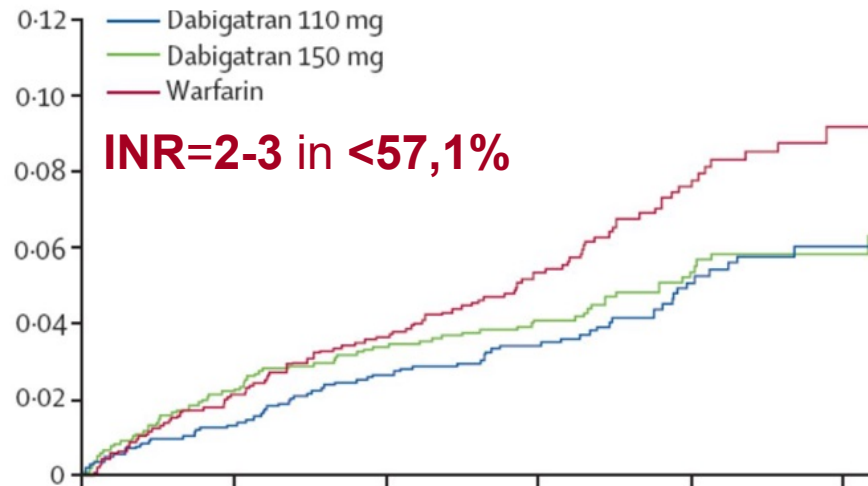


# Problemzonen der NOAKs

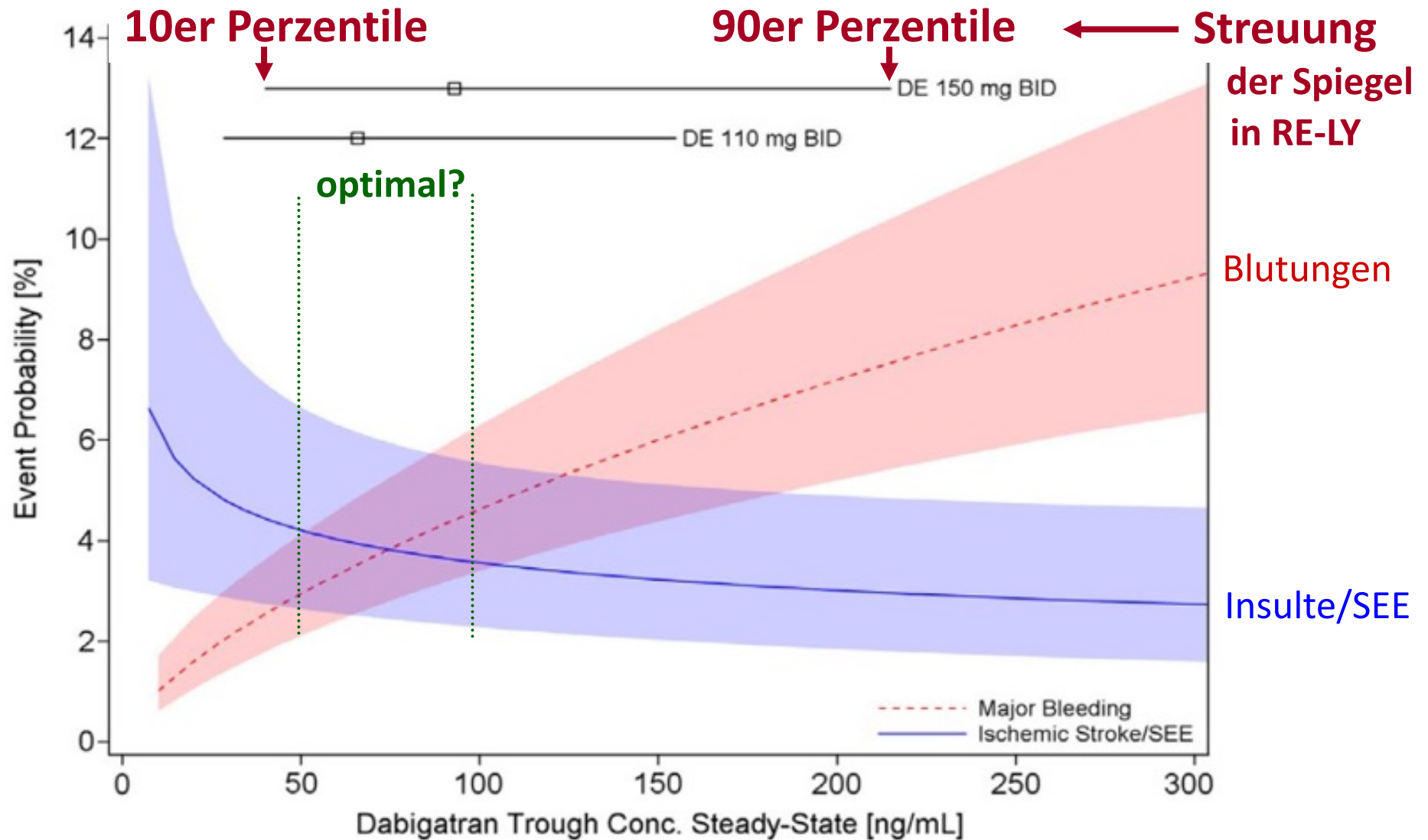
---

- selektionierte Patientenkollektive (Alter + Komorbidität)
- weltweite Studien mit teils schlechter bis sehr schlechter INR-Einstellung in den Kontrollgruppen (Warfarin)
- durchweg Abhängigkeit der „Vorteile“ für NOAKs von der **INR-Einstellung** in den Kontrollgruppen
  - gegenüber einer optimierten VKA-Therapie mit INR-Werten über 66% (oder 70% !!) keine/marginale Vorteile
- keine praxistauglichen **Labortests** für die Überwachung der Gerinnungshemmung
- Antidota mittlerweile verfügbar – die klinische Effektivität ist jedoch nicht ausreichend belegt
- ...

# Beispiel: **Dabigatran**: schwere Blutungen sind nicht seltener als unter Warfarin mit guter $TTR_c$



# Beispiel: Insultrate & Blutungsrate in Abhängigkeit von den Dabigatran-Spiegeln



## „Real World“ – Hintergrund ...

---

- **nach der Zulassungserweiterung** der NOAKs für nv-VHF trafen **beim BfArM** (auch bei AKdÄ) deutliche **Zunahme der Meldungen** über Blutungsereignisse, natürlich ...
    - .... zu erwarten, weil parallel zur VO-Zunahme
    - auch in den USA / anderen Ländern ähnliche Situation
  - **Anstieg der Blutungsmeldungen war dennoch auffällig**
    - im Verhältnis zu Meldungen für Phenprocoumon
    - in Kenntnis der Ergebnisse der Zulassungsstudien
- **ab (2014) 2015 Planung + Durchführung einer Studie zur Häufigkeit der Blutungs- (und anderer Ereignisse) unter NOAKs im Vergleich zu Phenprocoumon in Deutschland**
  - AKdÄ, AOK-BV, WIdO, PMV-Forschungsgruppe, S. Harder

# 918 Verdachtsmeldungen an das BfArM bis Ende 2016 über tödliche Blutungen

## Verdachtsfälle mit tödlichem Ausgang im Zusammenhang mit Blutungen\*

(Kausalzusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels nicht sicher belegt)

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

\* Abgefragter Zeitraum: 01.01.2008 - 31.12.2016

letzter Zugriff: 10.5.2017

# 918 Verdachtsmeldungen an das BfArM bis Ende 2016 über tödliche Blutungen

Verdachtsfälle mit tödlichem Ausgang im Zusammenhang mit Blutungen\*

(Kausalzusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels nicht sicher belegt)

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

**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



# NOAKs im wirklich wahren Leben

## – „Real World“

---

- derzeit gibt es eine **Schwemme von „Real World“-Studien zu NOAKs**
  - je nach Definition **bis zu 100 Untersuchungen!!**
- **was sind „Real World“-Studien?**
  - verschiedene, teils widersprüchliche Definitionen
  - pragmatisch: „Alles, was nicht RCT ist“
- **allenfalls sind repräsentative Versorgungsdaten interessant**
  - Register auf **nationaler Basis** oder **Populationsbasis**
  - bedingt auch Analysen auf Basis der **Komplettdatensätze repräsentativer Krankenkassen**
- **in den 3 „Real World“-Studien aus Deutschland waren die Vergleiche mit Phenprocoumon bei VHF eine Besonderheit**

# „unsere“ Publikation – eine von vielen „Real World“-Studien zum Thema

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

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

Received: 14 April 2018 / Accepted: 7 June 2018

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

- **eine Publikation wurde vom Deutschen Ärzteblatt (02/2018) abgelehnt!**
  - „es sei schwierig, die Daten zu interpretieren ... Artefakte seien möglich ... Ergebnisse könnten Leser verunsichern ...“
  - Gutachter hatten übrigens lediglich Korrekturen gefordert ...
- **prompte Annahme bei EJCP – ohne größere Korrekturen**

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

Inclusion criteria	Exclusion criteria
--------------------	--------------------

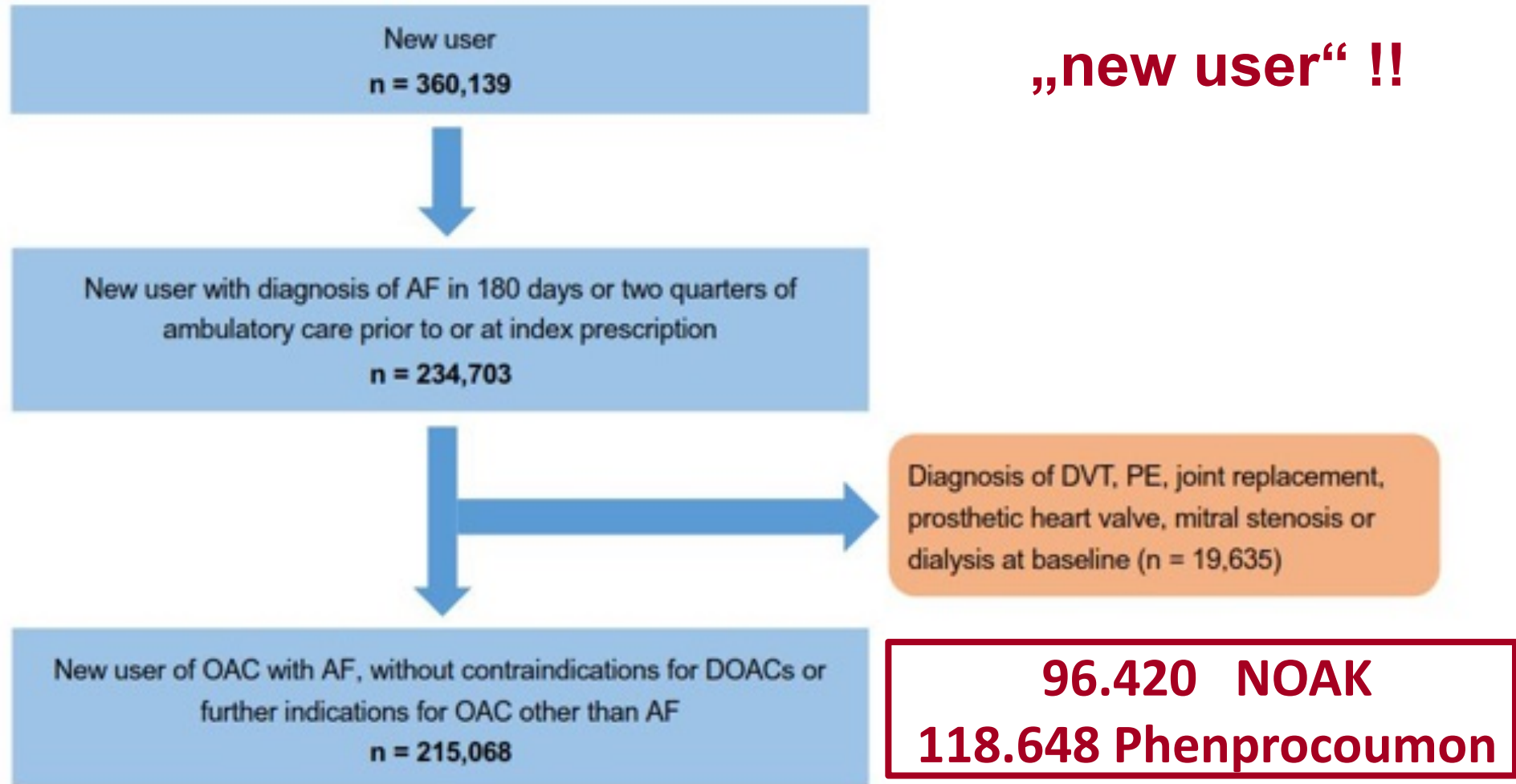
Population with diagnosis of AF any time during years 2010–13 and prescription of OACs between January 1, 2012 to December 31, 2013  
(DOACs only from date of authorization onwards)

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

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

- 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)

# weiterer Selektionsprozess



# 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
  - **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score und HAS-BLED nur deskriptiv**
    - da Einzelkomponenten bereits durch PS berücksichtigt sind
- **87.997 Versicherte mit NOAKs, 87.977 mit Phenprocoumon**



## berücksichtigte **Begleitmedikationen** mit ATC- bzw. OPS-Codes

<b>Medicines/procedures as proxy for morbidity related to increased bleeding or stroke risk</b>	<b>ATC codes/ OPS codes</b>
H2-receptor antagonists	ATC: A02BA
Proton pump inhibitors	ATC: A02BC
HMG-CoA reductase inhibitors	ATC: C10AA, C10BA, C10BX
Coronary stents	OPS: 8-837.k, 8-837.m, 8-837.w
<b>Medicines with a risk of bleeding</b>	<b>ATC codes</b>
Thrombocyte aggregation inhibitors (including clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, acetylsalicylic acid)	B01AC04, B01AC05, B01AC06, B01AC22, B01AC23, B01AC24, B01AC34, B01AC36, B01AC56
Heparins (low molecular weight and standard)	B01AB
Fondaparinux	B01AX05
NSAIDs	M01A, N02AA66, N02BA01, N02BA51, N02BA71, R05XA02
SSRI and other antidepressants	N06AB, N06AX



# berücksichtigte Begleiterkrankungen

Diagnoses	
Ischaemic Stroke	
Myocardial infarction, ischaemic heart disease, acute coronary syndrome	
Hypertension	Coagulopathy
Diabetes mellitus	Alcohol abuse, alcohol addiction, alcohol-related illnesses
TIA	Nicotine use, abuse and dependence
Systemic embolism	Cancer
Peripheral arterial occlusive disease, aneurysm and dissection	COPD
Congestive heart failure	Cerebral aneurysm, dissection of carotid and precerebral arteries
Renal disease	Upper GI disorder
Liver disease	Diverticulosis/diverticulitis
Anaemia	Carotid stenosis
	Vascular dementia
	Severe bleeding (definitive bleeding events)

# Erfassung von Blutungen, die zur stationären Aufnahme führten

Outcome	Definition/ ICD-10-GM code
<b>Any hospitalized bleeding event</b>	<p>Defined as a</p> <p>a) definite bleeding code, based on primary hospital discharge diagnosis or</p> <p>b) possible bleeding code, based on primary hospital discharge diagnosis that is supported by a subgroup of definite bleeding event coded together as secondary diagnosis</p> <p>Definite bleeding codes: H11.3, H21.0, H31.3, H35.6, H43.1, H45.0, H92.2, I31.2, I60, I61, I62, I85.0, I98.21, I98.3, J94.2, K22.6, K22.8, K25.0, K25.2, K25.4, K25.6, K26.0, K26.2, K26.4, K26.6, K27.0, K27.2, K27.4, K27.6, K28.0, K28.2, K28.4, K28.6, K29.0, K31.82, K55.22, K55.82, K57.01, K57.03, K57.11, K57.13, K57.21, K57.23, K57.31, K57.33, K57.41, K57.43, K57.51, K57.53, K57.81, K57.83, K57.91, K57.93, K62.5, K66.1, K92.0, K92.1, K92.2, M25.00, M25.01, M25.02, M25.03, M25.04, M25.05, M25.06, M25.07, M25.09, N02.0, N02.1, N02.2, N02.3, N02.4, N02.5, N02.6, N02.7, N02.8, N02.9, N42.1, N93.0, N93.8, N93.9, N95.0, R04.0, R04.1, R04.2, R04.8, R04.9, R23.3, R31, R58, N92.0, N92.1, I23.0, D62, K64.0, K64.1, K64.2, K64.3, K64.9</p> <p>Possible bleeding codes*: K25.1, K25.5, K26.1, K26.5, K27.1, K27.5, K27.9, K28.1, K28.5, K29.1, K29.2, K29.3, K29.4, K29.5, K29.6, K29.8, K29.7, K29.9, K52.9, I84.1, I84.4, I84.8, K20, K21.0, D64.9</p> <p>*If coded together with: D68.30, K92.0, K92.1, K92.2, R58, D62</p>

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

Characteristics		Cohort	
		Rivaroxaban (N=59,449)	Phenprocoumon (N=59,449)
<b>Age</b>			
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
<b>Female sex [%]</b>		54.02	54.02
<b>HAS-BLED score (%)</b>			
	0-1	22.16	22.50
	2	50.97	50.90
	3	21.99	21.83
	>3	4.88	4.76
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (%)</b>			
	0-1	7.77	7.41
	2	10.93	11.19
	3-4	39.79	40.37
	>4	41.50	41.03

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

Characteristics	Cohort		Standardized difference
	Rivaroxaban (N=59,449)	Phenprocoumon (N=59,449)	
<b>Baseline comorbidities (%)</b>			
Alcohol-related	2.69	2.60	0.00
Anemia	7.79	7.66	0.00
Stenosis of carotid artery	4.47	4.27	0.01
COPD	15.11	14.50	0.01
Diabetes mellitus	38.05	37.31	0.01
Diverticular disease	7.50	7.18	0.01
Angina pectoris	5.92	5.85	0.00
Acute MI	3.84	4.02	0.01
Recurrent MI	0.08	0.09	0.00
Complications following MI	0.03	0.02	0.00
Other ischemic heart disease	0.73	0.71	0.00
Chronic ischemic heart disease	34.49	33.80	0.01
Congestive heart failure	30.82	30.70	0.00
Hypertension	82.33	81.95	0.01
Ischemic stroke	9.31	9.70	0.01
Coagulation defect	1.02	0.98	0.00
Cancer	15.11	14.95	0.00
Liver disease	0.30	0.30	0.00
Renal disease	17.96	17.75	0.00
Smoking	3.74	3.69	0.00
Upper GI disease	22.13	21.66	0.01
PAOD, aneurysm, dissection	13.17	12.76	0.01
Major bleeding	8.38	7.94	0.01
Systemic embolism	1.21	1.22	0.00
Transient ischemic attack	3.48	3.65	0.01



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

Characteristics	Cohort		Standardized difference
	Apixaban (N=4.894)	Phenprocoumon (N=4.894)	
<b>Baseline comorbidities (%)</b>			
Alcohol-related	2.76	2.35	0.02
Anemia	9.01	7.56	0.04
Stenosis of carotid artery	5.52	4.64	0.03
COPD	16.02	14.83	0.03
Diabetes mellitus	38.64	38.54	0.00
Diverticular disease	7.85	7.60	0.01
Angina pectoris	5.64	5.97	0.01
Acute MI	4.86	4.25	0.02
Recurrent MI	0.16	0.08	0.02
Complications following MI	0.04	0.06	0.01
Other ischemic heart disease	1.04	1.06	0.00
Chronic ischemic heart disease	37.49	34.98	0.04
Congestive heart failure	32.49	31.28	0.02
Hypertension	83.57	82.47	0.02
Ischemic stroke	16.63	15.02	0.04
Coagulation defect	1.06	1.00	0.00
Cancer	15.22	14.90	0.01
Liver disease	0.25	0.31	0.01
Renal disease	22.74	18.27	0.09
Smoking	3.35	3.21	0.01
Upper GI disease	22.68	21.76	0.02
PAOD, aneurysm, dissection	14.43	13.28	0.03
Major bleeding	10.89	8.36	0.07
Systemic embolism	1.02	1.25	0.02

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

Characteristics		Cohort	
		Apixaban (N=4,894)	Phenprocoumon (N=4,894)
<b>Age</b>			
Years	Mean +/- SD	76.93 +/- 9.42	76.93 +/- 9.42
	Median	78	78
Distribution (%)	18-44	0.45	0.45
	45-64	10.28	10.28
	65-74	23.31	23.31
	75-84	44.03	44.03
	85+	21.92	21.92
<b>Female sex (%)</b>		54.39	54.39
<b>HAS-BLED score (%)</b>			
	0-1	17.25	19.04
	2	46.81	50.22
	3	27.65	24.91
	>3	8.30	5.82
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (%)</b>			
	0-1	5.80	5.46
	2	9.48	9.60
	3-4	35.94	39.31
	>4	48.77	45.63

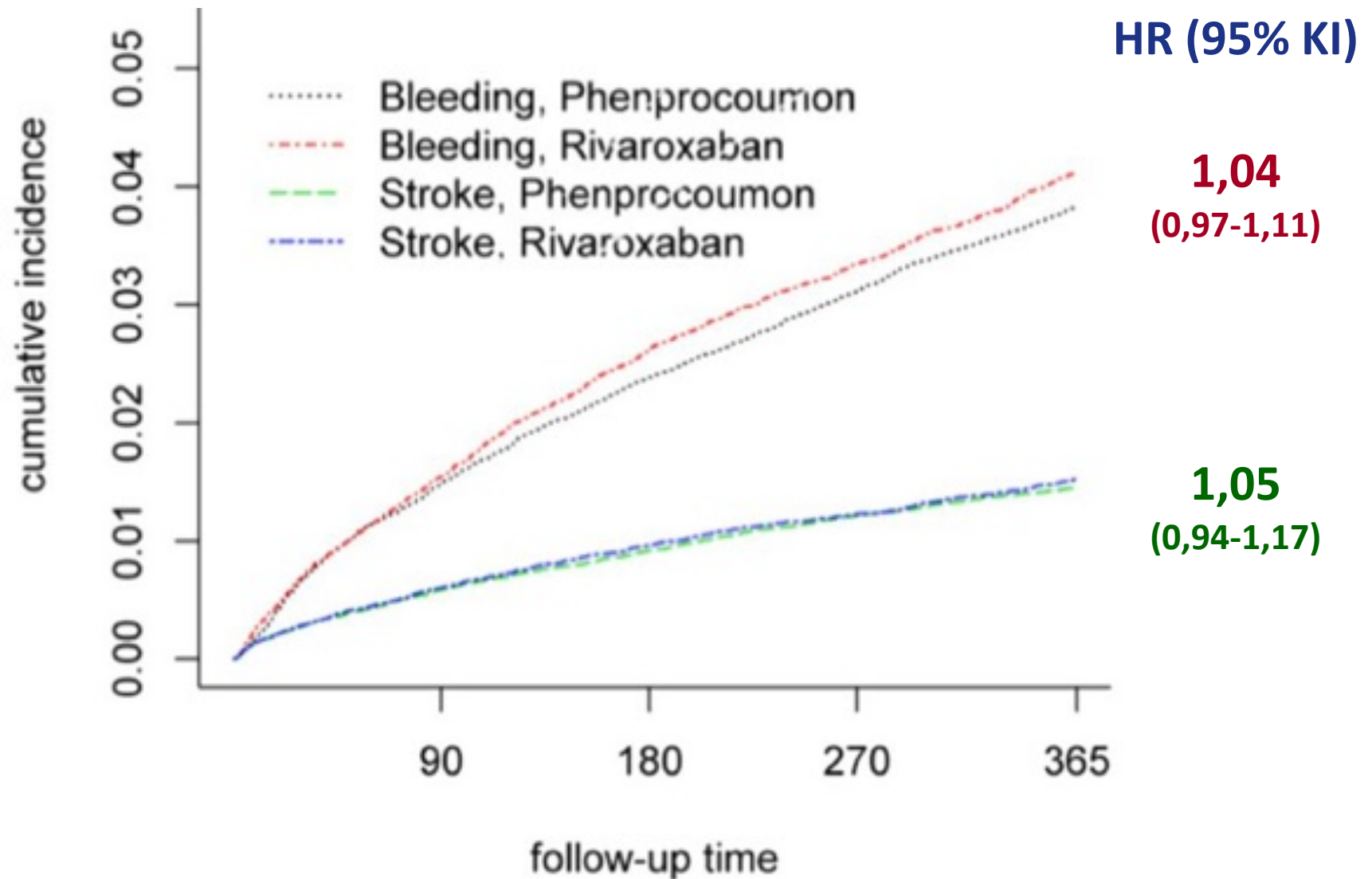


# untersuchte Endpunkte

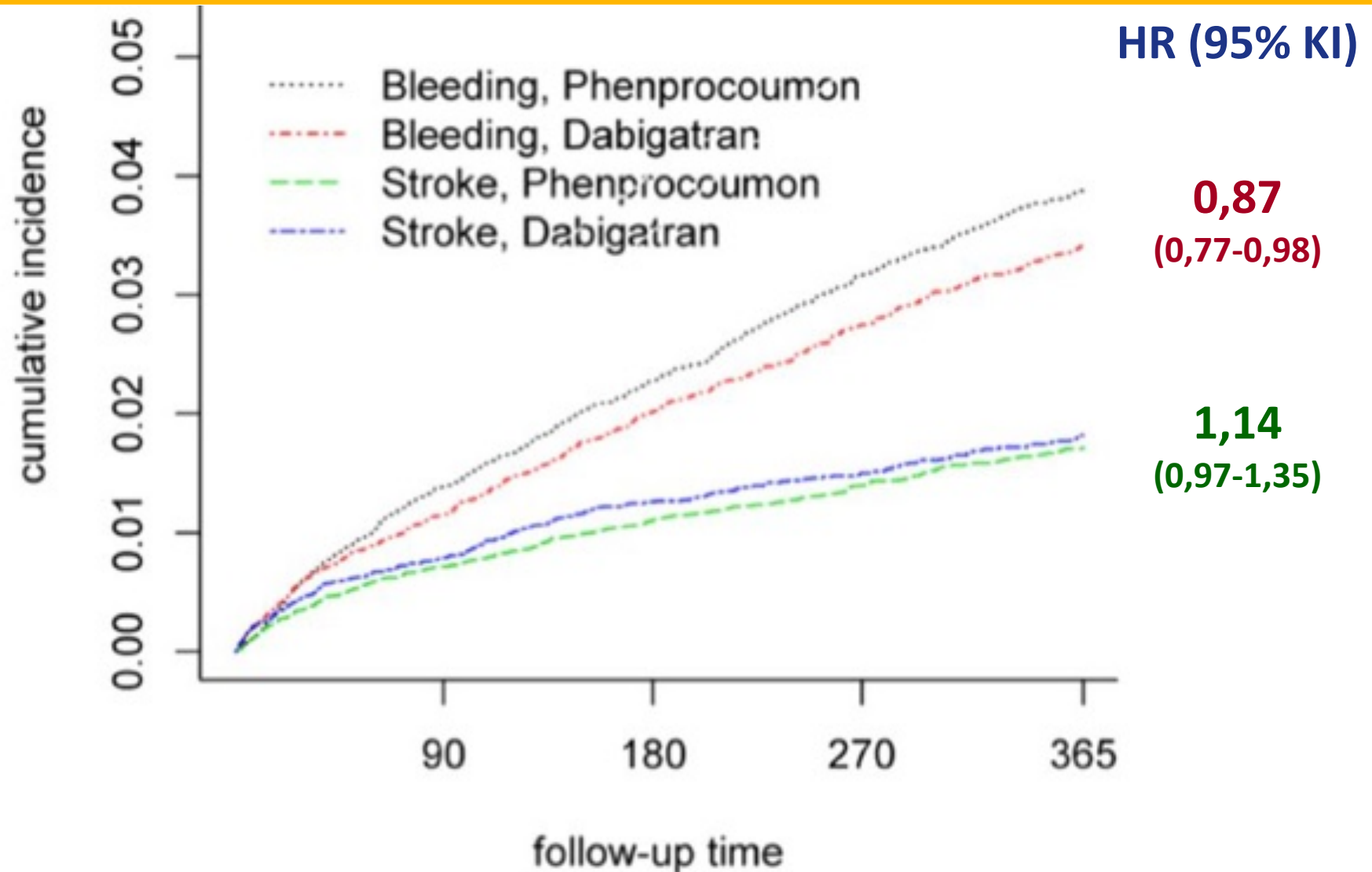
---

- **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)

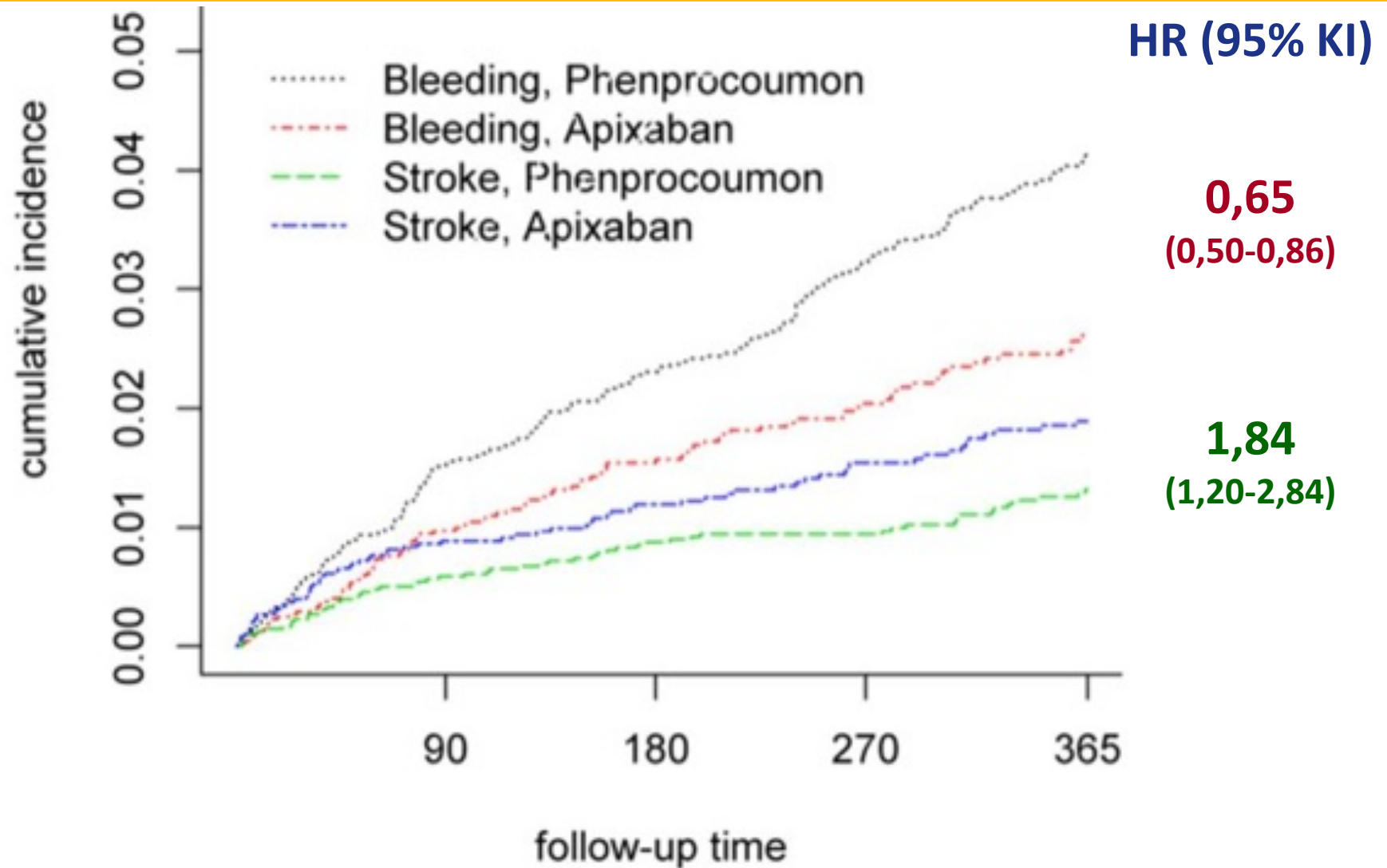
# Rivaroxaban vs. Phenprocoumon (Blutungen, ischämischer Schlaganfall)



# Dabigatran vs. Phenprocoumon (Blutungen, ischämischer Schlaganfall)



# Apixaban vs. Phenprocoumon (Blutungen, ischämischer Schlaganfall)



## Ergebnisse zur Mortalität

	kumulative Inzidenz / 1.000 PJ		HR (95% KI)	p-Wert
	<b>Rivaroxaban</b> (59.449)	<b>Phenpro</b> (59.449)		
<b>Mortalität</b> unrelated*	<b>87,7</b> 80,7	<b>75,0</b> 68,2	<b>1,17</b> (1,11-1,22) 1,18 (1,12-1,24)	<b>0,0000</b> 0,0000
	<b>Dabigatran</b> (23.654)	<b>Phenpro</b> (23.654)		
<b>Mortalität</b> unrelated*	<b>72,1</b> 66,1	<b>73,0</b> 65,5	<b>1,04</b> (0,95-1,13) 1,06 (0,97-1,16)	<b>0,4074</b> 0,1774
	<b>Apixaban</b> (4.894)	<b>Phenpro</b> (4.894)		
<b>Mortalität</b> unrelated*	<b>95,1</b> 88,0	<b>81,8</b> 74,8	<b>1,14</b> (0,97-1,34) 1,14 (0,96-1,35)	<b>0,1211</b> 0,1400

# „Signifikanzen“ für NOAK vs. Warfarin global für die Zulassungsstudien!

vs. Warfarin	Insult + SEE	ischäm. Insult	schwere Blutung	GIB	ICB	Tod
Dabigatran 2 x 110mg	↔	↔	↓	↔	↓	↔
Dabigatran 2 x 150mg	↓	↓	↔	↑	↓	↔
Rivaroxaban 1 x 20mg	↔	↔	↔	↑	↓	↔
Apixaban 2 x 5mg	↓	↔	↓	↔	↓	↓
Edoxaban 1 x 30mg	↔	↑	↓	↓	↓	↔
Edoxaban 1 x 60mg	↔	↔	↓	↑	↓	↔



# „Signifikanzen“ für NOAK vs. Phenprocoumon für die reale deutsche Welt!

vs. Warfarin	Insult + SEE	ischäm. Insult	schwere Blutung	GIB	ICB	Tod
Dabigatran		↑	↓	↑	↓	↔
Rivaroxaban		↔	↔	↑	↓	↑
Apixaban		↑	↓	↓	↔	↑

↓ bzw. ↑ = tendenziell, d.h. p-Werte um 0,10

↓ bzw. ↑ = signifikant, d.h. p-Wert <0,05

# weitere „Real World“-Studie aus Deutschland

 Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

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

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

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

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

# und noch eine „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<sup>1</sup> Edin Basic<sup>2</sup> Christopher Hohmann<sup>3</sup> Michael Nabauer<sup>4</sup>

<sup>1</sup>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

- **nur „new user“, Differenzierung nach NOAKs + Dosierung**
- **Propensity Score-Matching nur in einer Sensitivitätsanalyse**
- **unklare Quelle für die Primärdaten, repräsentativ ???**
  - Daten der Versicherten von ca. 70 gesetzlichen Kassen (welche?)
  - Daten wurden individuell von Ärzten an das „Institute for Applied Health Research“ weiter gegeben
- **von 2 Herstellern (BMS und Pfizer) finanziert, auch PAES/PASS**

# Ergebnisse der deutschen „Real World“-Studien im Vergleich

	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		<b>0,76</b> (0,62-0,92)	<b>0,73</b> (0,56-0,96)	<b>0,88</b> (0,76-1,02)			
isch.	<b>1,92</b> (1,69-2,15)	<b>0,82</b> (0,66-1,03)	<b>0,86</b> (0,64-1,15)	<b>0,91</b> (0,77-1,07)	<b>1,84</b> (1,20-2,84)	<b>1,14</b> (0,97-1,35)	<b>1,05</b> (0,94-1,17)
häm.	<b>0,95</b> (0,76-1,21)	<b>0,39</b> (0,23-0,66)	<b>0,27</b> (0,14-0,55)	<b>0,82</b> (0,58-1,08)			
Blutung	<b>1,95</b> (1,74-2,20)	<b>0,58</b> (0,48-0,71)	<b>0,51</b> (0,39-0,67)	<b>1,09</b> (0,96-1,23)	<b>0,65</b> (0,50-0,86)	<b>0,87</b> (0,77-0,98)	<b>1,04</b> (0,97-1,11)
GIB		<b>0,71</b> (0,59-0,85)	<b>0,93</b> (0,73-1,19)	<b>1,35</b> (1,20-1,51)	<b>0,70</b> (0,48-1,01)	<b>1,21</b> (1,03-1,42)	<b>1,28</b> (1,17-1,40)
ICB		<b>0,39</b> (0,25-0,60)	<b>0,41</b> (0,24-0,69)	<b>0,74</b> (0,57-0,97)	<b>0,79</b> (0,36-1,73)	<b>0,40</b> (0,27-0,58)	<b>0,57</b> (0,47-0,70)
Tod	<b>1,22</b> (1,17-1,28)	<b>1,05</b> (0,94-1,17)	<b>0,96</b> (0,80-1,14)	<b>1,12</b> (1,04-1,21)	<b>1,14</b> (0,97-1,34)	<b>1,04</b> (0,95-1,13)	<b>1,17</b> (1,11-1,22)

# „Real World“-Daten – Auswahl speziell für niedrig dosierte NOAKs

## Mortalität

- **Nielsen 2017** dänisches nationales Register
  - Apixaban vs. VKA **+ 48%** (+ 23%)
  - Rivaroxaban vs. VKA **+ 52%** (+ 48%)
- **Vinogradova 2018** britische Versorgungsdaten
  - Apixaban vs. VKA **+ 27%**
  - Rivaroxaban vs. VKA **+ 29%**
- **Camm 2016** Xantus-Register des Herstellers
  - Rivaroxaban: 15 vs. 20mg **3,7% vs. 1,4%**

## ischäm. Insulte

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

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

# was anfangen mit den „Real World“-Ergebnissen ???

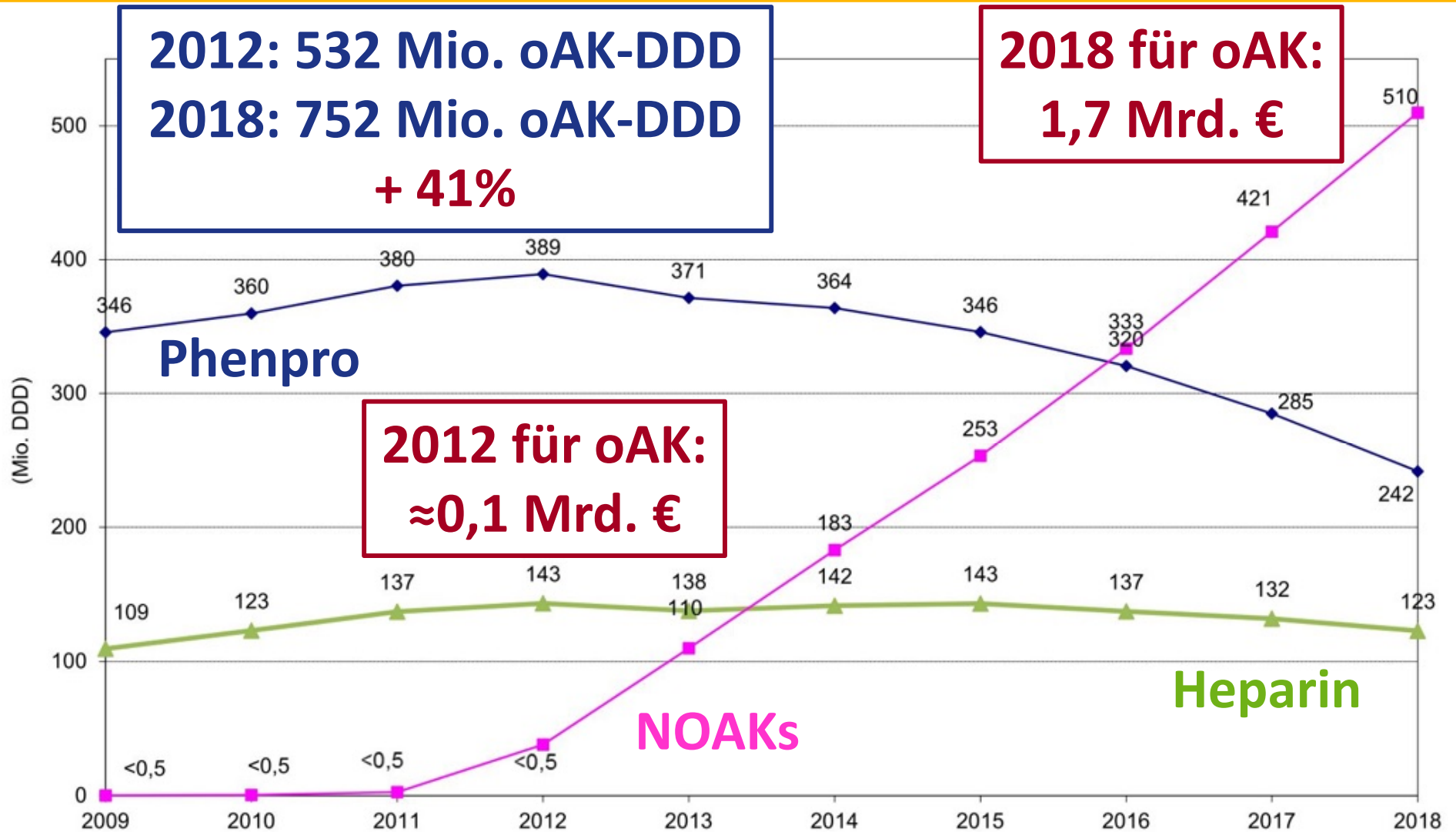
---

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

- „Real World“-Daten können aber offene Versorgungsfragen aufdecken – und klären (?), z.B.
  - richtige Patienten, richtige Dosis, richtige Anwendung ...
  - Compliance, „Durchdringung“ u.v.a.m.
- **werden bspw. die niedrigen Dosierungen von Apixaban und Rivaroxaban bei den richtigen Patienten eingesetzt ??**
  - eher nicht: 30-50% bekommen sie nach Kassendaten ...
- **wie ist jedoch die erhöhte Mortalität zu erklären?**
  - Hypothese: residuales Confounding trotz Matching und Adjustierungen (z.B. Schwere der Begleiterkrankungen)



# auch das ist (deutsche) „Real World“



---

**Vielen Dank  
für Geduld und Aufmerksamkeit !**