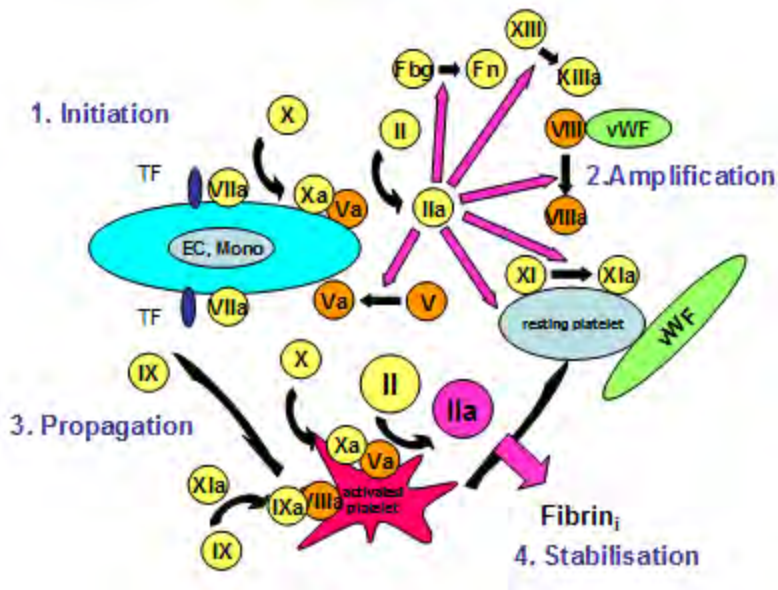
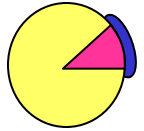


Update Antikoagulation

Alte und neue Antikoagulantien

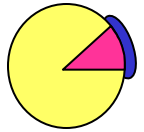


Pharmazeutische Gesellschaft Zürich
ETHZ Hauptgebäude D-502
Zürich, 10.01.2013
PD Dr Lars M. Asmis
Unilabs Gerinnungslabor Zürich
Zentrum für perioperative
Thrombose & Hämostase (ZPTH)



Conflict of Interest Statement

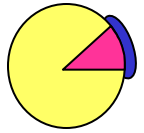
- ◆ In den letzten 5 Jahren habe ich von folgenden Firmen Honorare für advisory boards bzw Vorträge und/oder Forschungsunterstützung erhalten:
Axon Lab, Bayer, Boehringer Ingelheim, CSL Bering, Dade Behring/Siemens, Glaxo Smith Kline, Pfizer, Roche und Sanofi Aventis
- ◆ Die Wahl des Inhalts dieses Vortrags war frei
- ◆ Diese Tätigkeit erfolgt gemäss den GL der SAMW



Überblick

- ◆ Einführung
- ◆ Prophylaktische Antikoagulation: Hüftgelenksersatz
- ◆ Therapeutische Antikoagulation: Vorhofflimmern
- ◆ Monitoring
- ◆ Gegenüberstellung dreier „Kandidaten“
- ◆ Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
- ◆ Diskussion

Mechanismen der Antikoagulation



Indirekte Inhibition
durch

γ -COOH
Gla Domäne

Vitamin K Antagonisten (po)

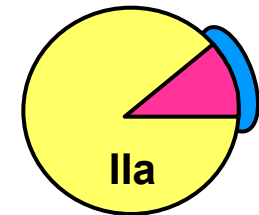
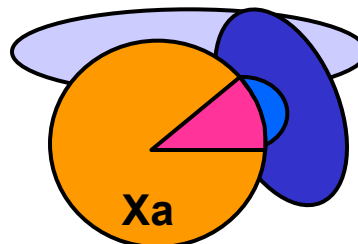
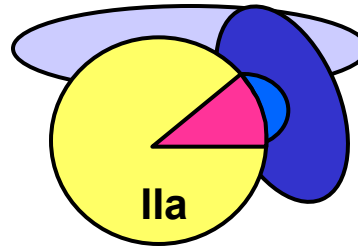
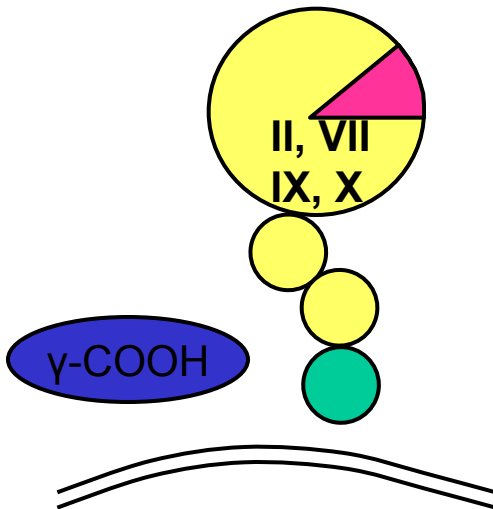
Antithrombin
aktives Zentrum

Heparine, Heparinoide (iv, sc)

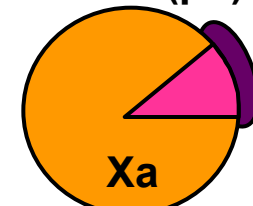
Direkte Inhibition
durch

aktives Zentrum

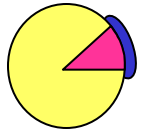
Ximelagatran (po)
Lepirudin (iv)
Dabigatran (po)



Rivaroxaban (po)
Apixaban (po)



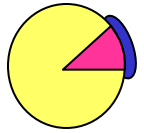
Neue orale Antikoagulantien



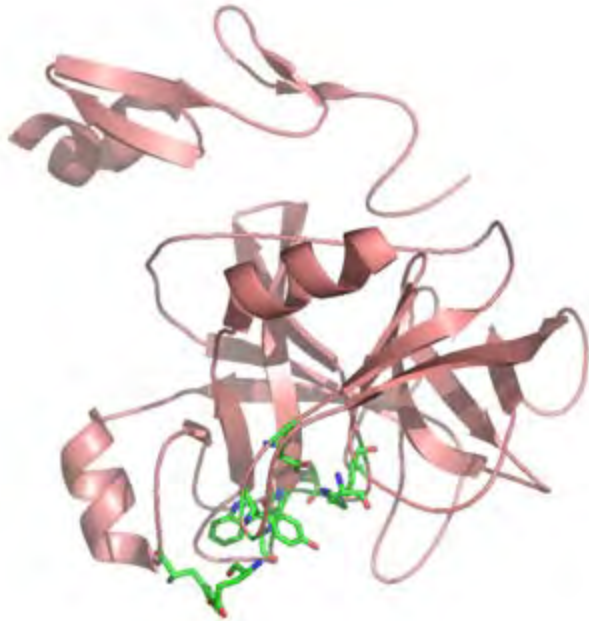
Wirkmechanismen

	Prinzip	Ziel/Effektor
◆ NOAK	direkt	frei & <u>clot gebunden</u>
anti Fxa	active site	FXa
anti FIIa	active site	FIIa
◆ Alte Antikoagulantien	indirekt	frei FIIa, frei FXa
Heparine	Antithrombin	„frei“ II, VII, IX, X, PrC, PrS
VKA	γ-COOH	

Neue orale Antikoagulantien

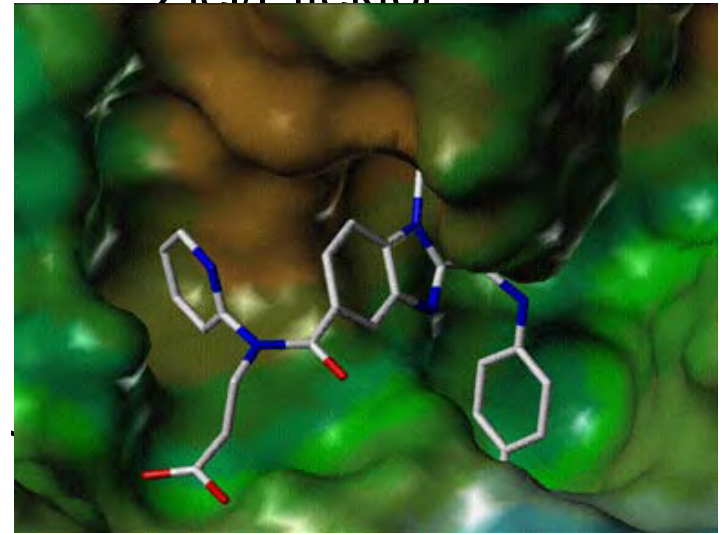


Wirkmechanismen

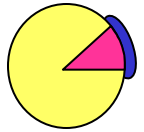


Ribbon diagram of factor Xa with active site residues shown in green.

Ziel/Effektor

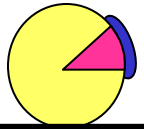


Neue orale Antikoagulantien



Klasse	Substanz	Produktname	Hersteller
Faktor IIa (Thrombin) Inhibitor	Dabigatran	Pradaxa®	Boehringer Ingelheim
Faktor Xa Inhibitoren	Rivaroxaban	Xarelto®	Bayer
	Apixaban	Eliquis®	Pfizer/BMS
	Edoxaban	Lixiana®	Daiichi-Sankyo

Zelluläres Modell der Gerinnung

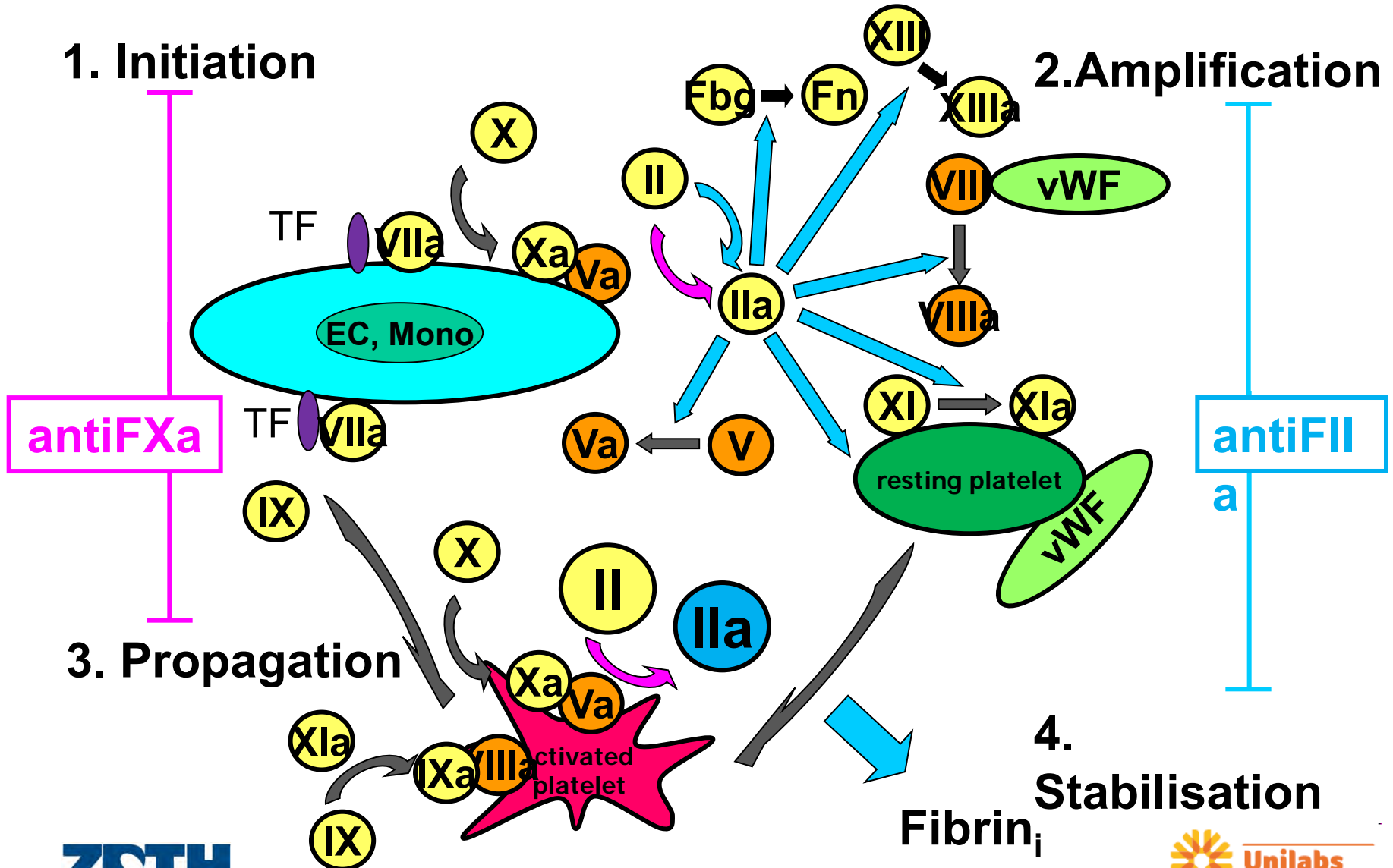


1. Initiation

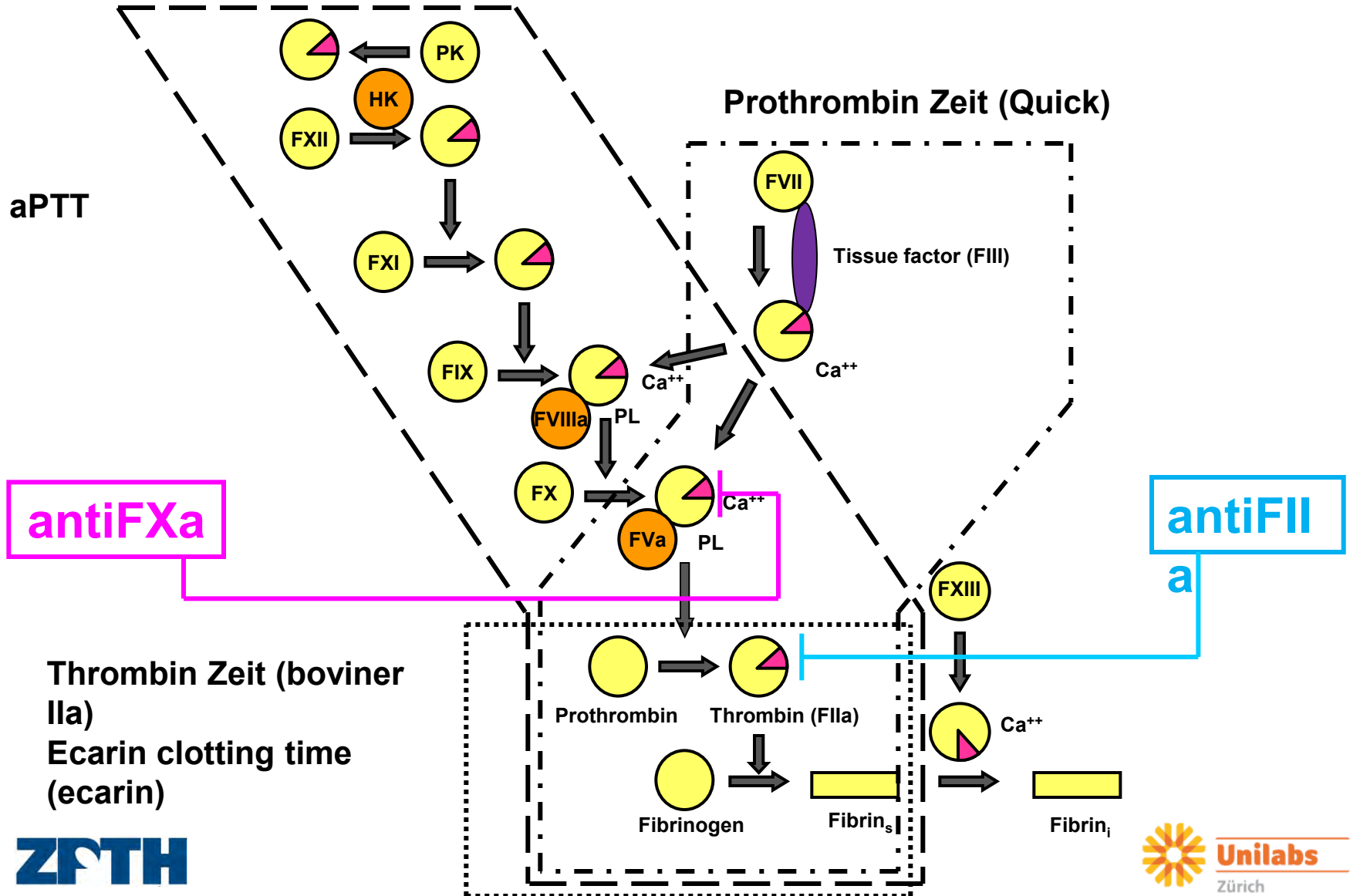
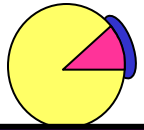
2. Amplification

3. Propagation

4. Stabilisation



Wasserfall Model der Gerinnung



NOAK Pharmakologie

Tab. 1: Pharmakologische Charakteristika von drei neuen Antikoagulantien.

Wirkstoff	Mechanismus	Tmax / t _{1/2} (h)	Bioverfügbarkeit	Zytochrom-P450-Induk/Inhib/Subst	P-Glykoprotein-Substrat	Ausscheidung
Dabigatran	Direkter anti-FIIa-«Prodrug»	1.2–3 / 7–17 ¹	6.5%	–/–/–	+	80% renal 20% biliär
Rivaroxaban	Direkter anti-FXa-«Active drug»	0.5–4h / 5–13 ²	80%	–/–/+ (3A4, 2J2)	+	66% renal ³ 33% biliär
Apixaban	Direkter anti-FXa-«Active drug»	0.5–3.0 / 8–15	66%	–/–/+ (3A4, 1A2)	+	25% renal 75% biliär

¹ t_{1/2}: 7 h für Einzeldosen, 17 h nach multiplen Dosen

² 5 h für junge Probanden, 13 h für ältere Patienten

³ 66% = 33% unveränderte +33% inaktive Metabolite

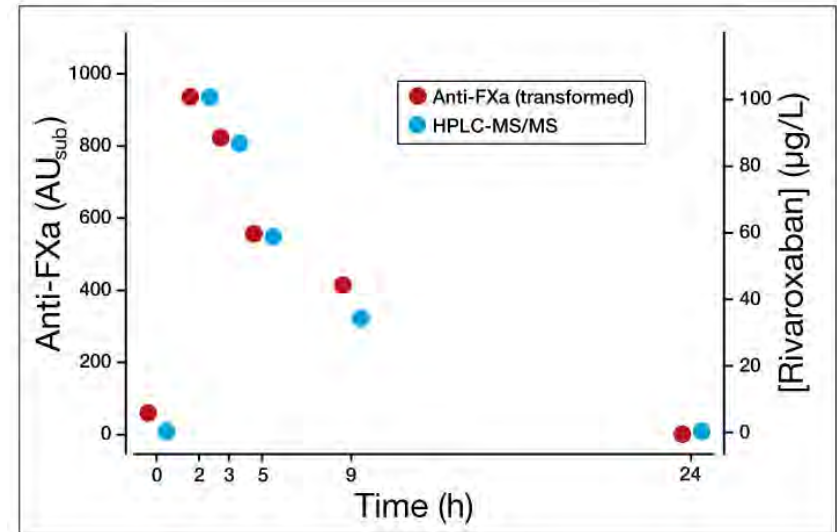
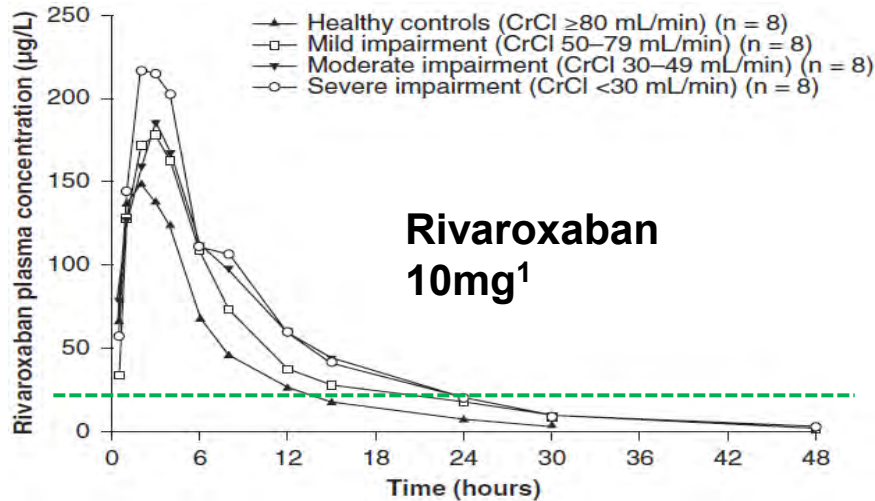
Induk: Induktor; Inhib: inhibitor; Subst: Substrat

Bemerkung: für Substrate des Cytochrom-P450-Systems wurden einige, aber nicht alle, am Metabolismus beteiligten Isoenzyme aufgeführt.

Tab. 2: Indikationen und Dosierungen zu drei neuen Antikoagulantien.

Wirkstoff	Prophylaxe: VTE ¹	Therapie: VTE ³	Therapie: Vorhofflimmern
Dabigatran	75 mg: 2–0–0 ² 110 mg: 2–0–0 ²	150 mg: 1–0–1	110 mg: 1–0–1 150 mg: 1–0–1
Rivaroxaban	10 mg: 1–0–0	20 mg 1–0–0 ⁴	(20 mg: 1–0–0)
Apixaban	2.5 mg: 1–0–1	Keine Ph-III-Daten	5 mg: 1–0–1

NOAK - Niereninsuffizienz und Gerinnungstests

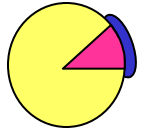


antiFXa	up to 8h	16h	24h	>24h
Quick – ISI 1.0	+	((+))	no	no
Quick – ISI 1.8	++	(+)	no	no
aPTT	+	((+))	no	no
TT / ECT	no	no	no	no
Fibrinogen	no	no	no	no
FXIII	no	no	no	no
antiFXa activity	+++	+	no	no
antiFIIa activity	no	no	no	no

antiFIIa	up to 8h	16h	24h	>24h
Quick – ISI 1.0	+	((+))	no	no
Quick – ISI 1.8	++	(+)	no	no
aPTT	+	((+))	no	no
TT / ECT	++	+	no	no
Fibrinogen	+?		no	no
FXIII	no	no	no	no
antiFXa activity	no	no	no	no
antiFIIa activity	+++	+	no	no

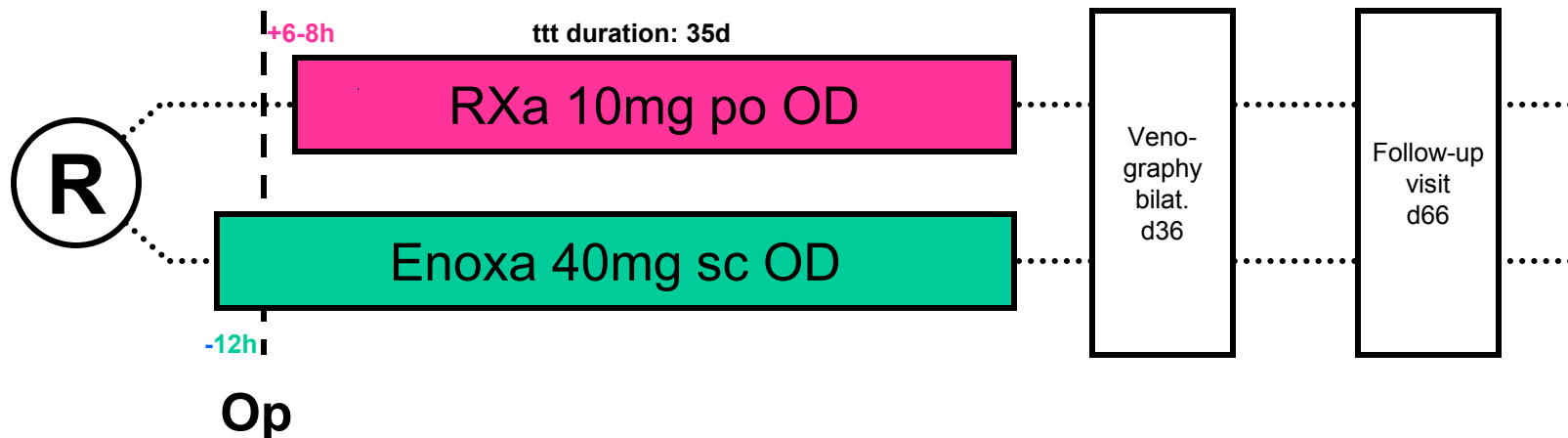
Cave: Apixaban 1 – 0 – 1 !

Prophylaktische Antikoagulation



Rivaroxaban: RECORD 1 trial

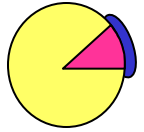
- ◆ non-inferiority trial + superiority trial (vordefiniert)
- ◆ randomisiert, kontrolliert, Doppel blind - Doppel „dummy“



n = 4591 = 2266+2275

ITT Analyse (69%)
n* = 3153 = 1595+1558

Rivaroxaban/RECORD1 - Patienten

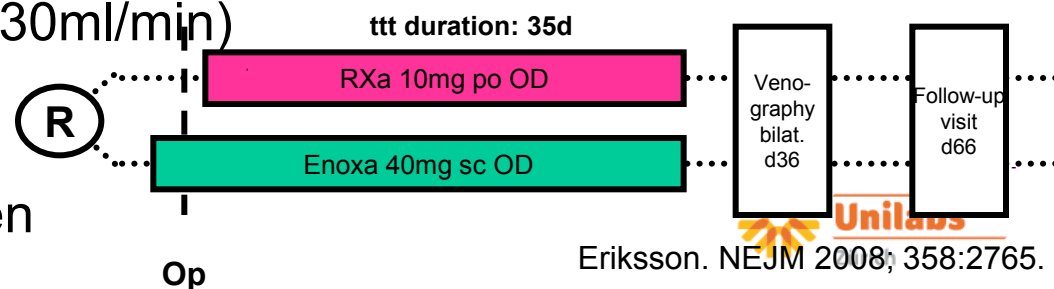


Einschluss

- ◆ Frauen und Männer, ≥ 18 . LJ, elektive Hüft TP

Ausschluss

- ◆ geplante bilaterale Operation
- ◆ Schwangerschaft oder Stillphase
- ◆ aktive Blutung
- ◆ KI für px Enoxaparine (Indication für tx Antikoagulation)
- ◆ Unmöglichkeit der bilateralen Venographie
- ◆ Nieren Insuffizienz ($Cl_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$)
- ◆ Leber Erkrankung



Rivaroxaban/RECORD1 - Outcome



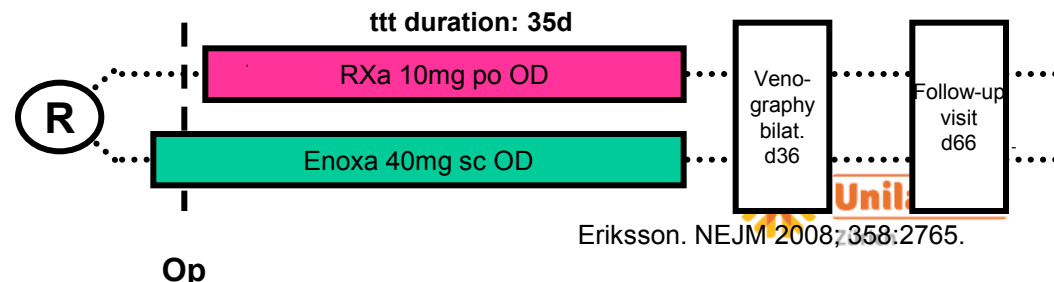
Efficacy

- ◆ 1°: „composite“ aus symptomatische + venographische TVT, nicht letale LE oder Tod (alle Ursachen)
- ◆ 2°: „major VTE“ – proximale TVT, nicht letale LE, Tod durch VTE

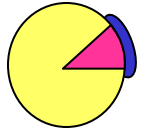
Safety

- ◆ 1°: „major bleeding“* (nach 1. Dosis und bis 2d nach letzter Dosis)

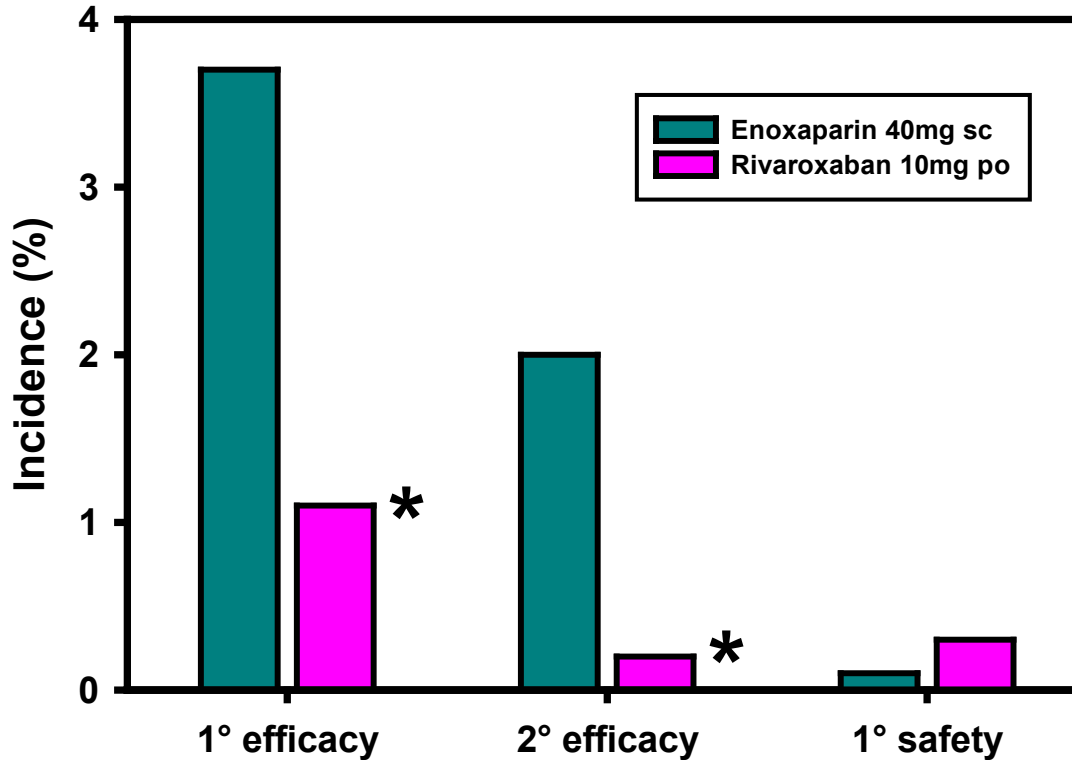
*Blutung mit tödlichem Ausgang oder, in „kritischem“ Organ oder mit Reintervention oder extrasurgical site bleeding (Hb >2g/dL or TF >=2EK)



Rivaroxaban: RECORD1

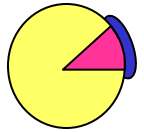


Resultate



Outcome

%	3.7 vs 1.1	2.0 vs 0.2	0.1 vs 0.3
p	<0.001	<0.001	0.18
RRR	-70%	-88%	+200%
NNT/H	39	55	500

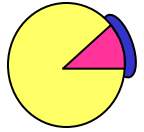


RECORD trial

- ◆ überzeugende Phase III Daten (superiority vs Gold Standard)
- ◆ Kritik an Blutungsdefinition (major bleeding; extra-surgical site)
- ◆ Therapie Adhärenz (on-trial vs off-trial)

Generell

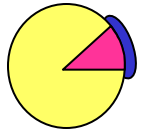
- ◆ andere direkte AK haben auch Phase III Daten (non-inferiority) für elektive Hüft und Knie TP
- ◆ cave: aktuelle Situation analog zum Ximelagatran (Express 2003: superiority vs Gold Standard in Phase III)
Postmarketing Phase:
Markt Rückruf 2006 wegen Leber Toxizität in Langzeit Pt!
Erikson NEJM 2008 – aktuell 2013...



Bedeutung

- ◆ ca 70 000 Menschen in CH betroffen
4 Millionen in Europa
- ◆ Prävalenz:

>40 jg	2%
>70 jg	6%
>90 jg	15%
- ◆ vermutlich immer noch deutlich unterdiagnostiziert
- ◆ Inzidenz steigt
- ◆ 5x erhöhtes CVI Risiko
« stärkste » RF für CVI im Vgl zu art HT, Herzinsuffizienz, KHK



Antikoagulation vs Antiaggregation

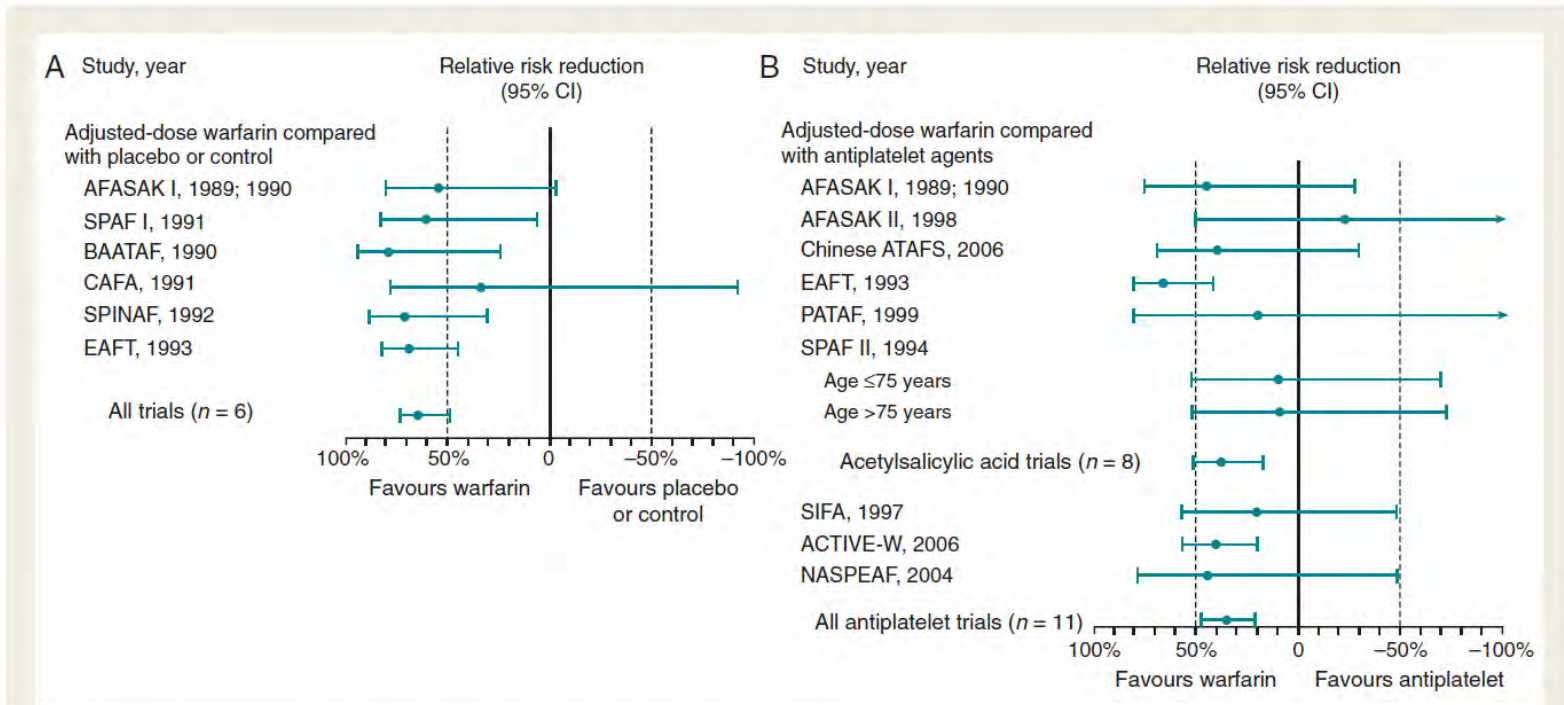
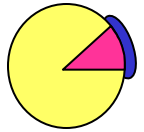


Figure 1 Relative effects of antithrombotic therapies on all stroke from randomized trials in patients with atrial fibrillation: (A) adjusted-dose warfarin compared with placebo or no treatment, (B) adjusted-dose warfarin compared with antiplatelet agents. Details of the analyses conducted are described in the original publication by Hart et al.¹⁷ Figures reproduced with permission from *Annals of Internal Medicine*.



Indikationsstellung Antikoagulation

TABLE 2
Definitions of the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores, with distribution of points¹

Score	Variable	Points
CHADS₂ Score		
C	Congestive heart failure	1 point
H	Hypertension	1 point
A	Age 75 or above	1 point
D	Diabetes mellitus	1 point
S ₂	Prior stroke, TIA, or embolic event	2 points
CHA₂DS₂-VASc Score		
C	Congestive heart failure	1 point
H	Hypertension	1 point
A ₂	Age 75 or above	2 points
D	Diabetes mellitus	1 point
S ₂	Prior stroke, TIA, or embolic event	2 points
V	Prior myocardial infarction and/or peripheral arterial occlusive disease	1 point
A	Age 65–74	1 point
S	Female sex	1 point

TIA, transient ischemic attack;

¹ Modified from the guidelines of the European Society of Cardiology (3)

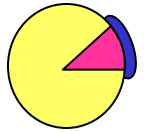
TABLE 3
Definition of the HAS-BLED score, with point distribution¹

Score	Variable	Points
H	Hypertension	1 point
A	Abnormal renal or hepatic function	1–2 points
S	Prior stroke	1 point
B	Bleeding	1 point
L	Labile INR values	1 point
E	Elderly, i.e., over age 65	1 point
D	Concomitant use of other drugs or alcohol	1–2 points

INR, International Normalized Ratio.

¹ Modified from the guidelines of the European Society of Cardiology (3)

BR ≥ 3



Indikationsste

TABLE 2

Definitions of the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc with distribution of points¹

Score	Variable	Points
CHADS₂ Score		
C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension	1
A	Age 75 or above	1
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Prior stroke, TIA, or embolic event	2
CHA₂DS₂-VASc Score		
C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension	1
A ₂	Age 75 or above	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Prior stroke, TIA, or embolic event	2
V	Prior myocardial infarction and/or peripheral arterial occlusive disease	1
A	Age 65–74	1
S	Female sex	1

TIA, transient

¹ Modified from the guidelines of the European Society

TABLE 4

The risk of stroke as a function of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores (in 1733 and 7329 patients, respectively)¹

Points	Number of patients	Annual risk of stroke
CHADS₂ score		
0	120	1.9%
1	463	2.8%
2	523	4.0%
3	337	5.9%
4	220	8.5%
5	65	12.5%
6	5	18.2%
CHA₂DS₂-VASc score		
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

¹ Modified from the guidelines of the European Society for Cardiology (3)

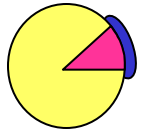
Score,

	Points
	1 point
	1–2 points
	1 point
	1 point
Age 65	1 point
Other drugs	1–2 points

INR, International Normalized Ratio. of the European Society of Cardiology (3)

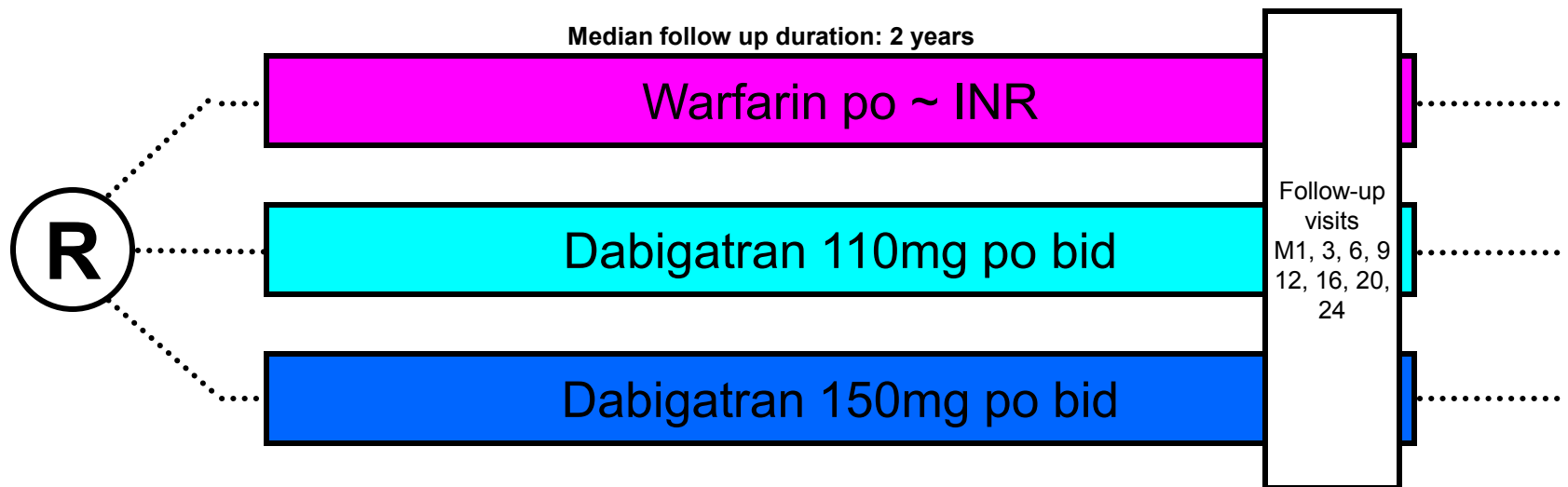
= 3

Therapeutische Antikoagulation



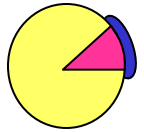
Dabigatran: RE-LY trial

- ◆ non-inferiority + superiority trial (vor definiert)
- ◆ nicht geblindet (Warfarin) und geblindet (Dabigatran)



n = 18113 = 6015+6076+6022

Dabigatran/RE-LY - Patients



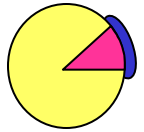
Inclusion

- ◆ atrial fibrillation documented on ECG at screening or within 6 months beforehand **AND**
- ◆ previous stroke or TIA **or**
- ◆ left ventricular EF <40% **or**
- ◆ heart failure NYHA class II or greater (within 6 mo) **or**
- ◆ age >75 **or**
- ◆ age 65-74 + diabetes or hypertension or CAD

Exclusion

- ◆ severe heart-valve disorder
- ◆ stroke within 14d or severe stroke within 6mo
- ◆ condition that increased risk of bleeding
- ◆ renal impairment ($Cl_{Cr} < 30 \text{ml/min}$)
- ◆ active liver disease

Dabigatran/RE-LY - Outcome



Efficacy

- ◆ 1°: composite aus CVI oder systemische Embolisation
- ◆ 2°: CVI, systemische Embolie und Tod
- ◆ „primary net clinical benefit“: CVI, SE, Lungenembolie, Herzinfarkt, Tod oder „major bleed“

Safety

- ◆ 1°: major bleeding* (ab 1. Dosis bis 2 Tage nach letzter Dosis)

***Blutung assoziiert mit**

Hb Abfall >2g/dL oder

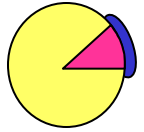
TF \geq 2 EK

symptomatische Blutung in kritischem Organ

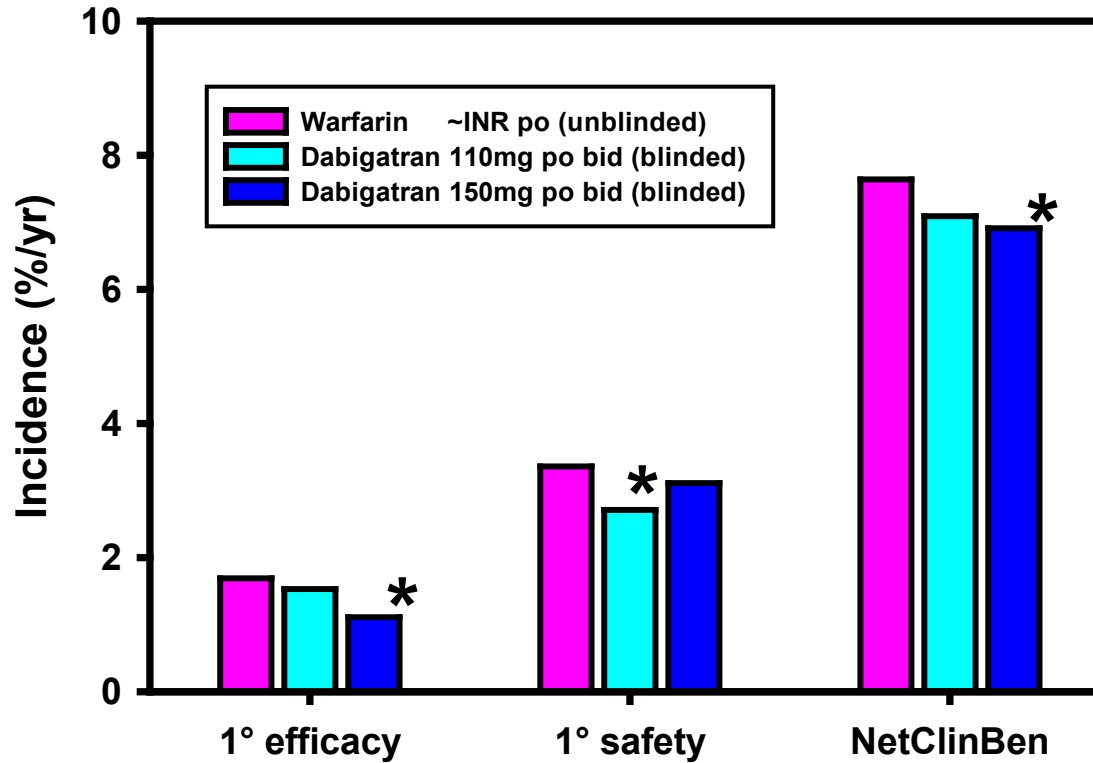
Lebens bedrohliche Blutung

fatal, symptomatisch intracranial, Hb \downarrow >5g/dL, TF \geq 4 EK,

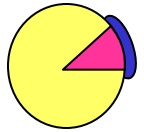
Katecholaminbedarf oder Operation



Results



	Outcome		
%/yr	1.69-1.53-1.11	3.36-2.71-3.11	7.64-7.09-6.91
p	0.34 / <0.001	0.003 / 0.31	0.10 / 0.04
RR	-9.5% / - 34.3%	-19.3% / -7.4%	-7.2% / -9.6%
NNT/H	625 / 172	not appl.	not appl.

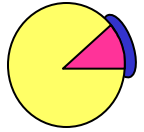


Re-Ly trial

- ◆ 2 Protokoll Abänderungen:
 - Erhöhung der sample size von 15000 auf 18000
 - Einführung eines balanced enrollment (~VKA: < and > 60d)
- ◆ mittlerer CHADS₂ Score 2.1 (30% CHADS₂ 0 or 1)
- ◆ 40% der Patienten unter Aspirin
- ◆ Warfarin Gruppe: 64% der Zeit im therap. Bereich
- ◆ Dyspepsie 11.8 und 11.3% DABI vs 5.8% Warfarin
drug discontinuation (1yr) 15 und 16% (DABI) vs 10% (Warfarin)
- ◆ Herzinfarkte 0.72 und 0.74 vs 0.53 (%/yr)

Generell

- ◆ Erste publizierte Alternative zu indirekten AK (ohne Monitoring)



Therapeutic drug monitoring (TDM)

- ◆ syn. laboratory monitoring

- ◆ Definition:

Individualisation einer Dosierung zwecks Erreichen eines Plasmaspiegels, einer Zielkonzentration oder eines therapeutischen Bereichs (zB INR)

- ◆ 3 Faktoren der Variabilität zwischen Patienten

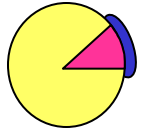
pharmakokinetische Variabilität (Dosis +Plasma Konzentration)

pharmakodynamische Var. (Medi Konzentration am Rezeptor bzw Antwort in der Zielzelle)

Therapie Adhärenz

- ◆ **INR Monitoring**, misst alle 3 dieser Faktoren

„Monitoring“ oraler/anderer Antikoagulantien?



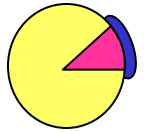
Wieso monitorieren?

	Direkte AK	LMVK	VKA
◆ sicherstellen einer adäquate « response »: bei Medi mit pharmakokinetischer Variabilität (Fehlen einer fixen Dosis-Wirkungs Beziehung)	+	- -	+
◆ vorbeugen von Komplikationen: bei Medi mit engem therapeutischen Fenster	+	(+)	+
◆ um « treatment adherence » zu evaluieren	-	(+)	(+)

Für direkte AK ist „Monitoring“ ein falscher/schlechter Begriff,
da es nicht um eine Individualisierung der Dosis geht

☞ „Quantifizierung“

Gegenüberstellung anti IIa / anti Xa



Tab. 1: Pharmakologische Charakteristika von drei neuen Antikoagulantien.

Wirkstoff	Mechanismus	Tmax / t _{1/2} (h)	Bioverfügbarkeit	Zytochrom-P450-Induk/Inhib/Subst	P-Glykoprotein-Substrat	Ausscheidung
Dabigatran	Direkter anti-FIIa-«Prodrug»	1.2–3 / 7–17 ¹	6.5%	-/-/-	+	80% renal 20% biliär
Rivaroxaban	Direkter anti-FXa-«Active drug»	0.5–4h / 5–13 ²	80%	-/-/+ (3A4, 2J2)	+	66% renal ³ 33% biliär
Apixaban	Direkter anti-FXa-«Active drug»	0.5–3.0 / 8–15	66%	-/-/+– (3A4, 1A2)	+	25% renal 75% biliär

Tab. 2: Indikationen und Dosierungen zu drei neuen Antikoagulantien.

Wirkstoff	Prophylaxe: VTE ¹	Therapie: VTE ³	Therapie: Vorhofflimmern	Therapie: Akutes Koronar syndrom	Therapie: Andere
Dabigatran	75 mg: 2–0–0 ² 110 mg: 2–0–0 ²	150 mg: 1–0–1	110 mg: 1–0–1 150 mg: 1–0–1	Keine Ph-III-Daten	Keine Ph-III-Daten
Rivaroxaban	10 mg: 1–0–0	Mini-Review Praxis 2011; 100 (16): 971–976 971			Keine Ph-III-Daten
Apixaban	2.5 mg: 1–0–1				Keine Ph-III-Daten

Abgeschlossene Phase-III-Studien (www.clinicaltrials.gov; Status «completed») mit publizierten Daten gemäss PubMed (Stand Februar 2011). Abgeschlossene Phase-III-Studien ohne PubMed-Referenz sind in Klammern angegeben. Fettgedruckte Indikationen haben eine Zulassung in der Schweiz (www.kompodium.ch)

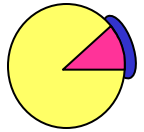
¹ Indikation: «Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten wie Hüft- und Knieprothesen»; Start postoperativ. Für Rivaroxaban gibt es eine abgeschlossene Phase-III-Studie für die VTE-Prophylaxe bei «medizinischen» Patienten.

² Dosis am Tag 1 um 50% reduziert

³ Für die neuen AK ist kein «Monitoring» erforderlich

⁴ Während der ersten 21 Tage 15 mg: 1–0–1

Keine Ph-III-Daten = Keine in PubMed aufgeführten Phase-III-Daten



Gegenüberstellung anti IIa / anti Xa

Tab. 1: Pharmakologische Charakteristika von drei neuen Antikoagulantien.

Wirkstoff	Mechanismus	Tmax / t _{1/2} (h)	Bioverfügbarkeit	Zytochrom-P450-	P-Glykoprotein-	Ausscheidung
Dabigatran	Direkter	Unilabs Gerinnungslabor Zürich & Zentrum für perioperative Thrombose und Hämostase, Zürich				renal biliär
Rivaroxaban	Direkter	L. Asmis				renal ³ biliär
Apixaban	Direkter					renal biliär

Die neuen Antikoagulantien – Was muss der Praktiker wissen?

Tab. 2: Indikationen und

Wirkstoff	Prophylaxe VTE ¹	Therapie	Referenz	Ph-III-Daten
Dabigatran	75 mg: 2 110 mg: 2-0-0 ²	150 mg: 1-0-1	Mini-Review Praxis 2011; 100 (16): 971-976 971	Keine Ph-III-Daten
Rivaroxaban	10 mg: 1-0-0			Keine Ph-III-Daten
Apixaban	2.5 mg: 1-0-1			Keine Ph-III-Daten

Abgeschlossene Phase-III-Studien (www.clinicaltrials.gov; Status «completed») mit publizierten Daten gemäss PubMed (Stand Februar 2011). Abgeschlossene Phase-III-Studien ohne PubMed-Referenz sind in Klammern angegeben. Fettgedruckte Indikationen haben eine Zulassung in der Schweiz (www.kompodium.ch)

¹ Indikation: «Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten wie Hüft- und Knieprothesen»; Start postoperativ. Für Rivaroxaban gibt es eine abgeschlossene Phase-III-Studie für die VTE-Prophylaxe bei «medizinischen» Patienten.

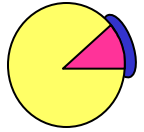
² Dosis am Tag 1 um 50% reduziert

³ Für die neuen AK ist kein «Monitoring» erforderlich

⁴ Während der ersten 21 Tage 15 mg: 1-0-1

Keine Ph-III-Daten = Keine in PubMed aufgeführten Phase-III-Daten

Gegenüberstellung anti IIa / anti Xa (Äpfel vs Birnen!)



Re-Ly trial

- ◆ **Dabigatran** 110 2x, 150 2x, VKA
- ◆ RCT, VKA nicht geblindet non inferior
- ◆ n= 18113 (37% women)
- ◆ **CHADS₂ Score** 2.1 +- 1.1
0+1:32% , 2: 35%, >=3: 20%
- ◆ 40, 39, 41% der Pt unter **ASA**
- ◆ Warfarin Gruppe: 64% der Zeit im therap. Bereich

NEJM Connolly 2009; 361: 1139

Rocket AF

- ◆ **Rivaroxaban** 20mg 1x vs. VKA
- ◆ RCT, geblindet , double dummy non inferior + superior
- ◆ n= 14264 (39.7% women)
- ◆ **CHADS₂ Score** **3.47** (+- 0.95)
0+1:0%, 2: 13%, >=3: 87%
- ◆ 36.3 vs 36.7% der Pt unter **ASA**
- ◆ Warfarin Gruppe: 55% der Zeit im therap. Bereich

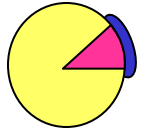
NEJM Patel 2011

Aristotle trial

- ◆ **Apixaban** 5mg 2x/d vs. VKA
- ◆ RCT, geblindet, double dummy non inferior + superior
- ◆ n= 18201 (35.3% women)
- ◆ **CHADS₂ MW** 2.1 (+-1.1)
0: 0%, 1:34%, 2 35.8%, >=3: 30%
- ◆ 20% der Pt unter **ASA**
- ◆ Warfarin Gruppe: 62% der Zeit im therap. Bereich

NEJM Granger 9/2011;365:981

Gegenüberstellung anti IIa / anti Xa (kein Vergleich!)



Re-Ly trial

- ◆ **Dabigatran** 110 2x, 150 2x, VKA
- ◆ median follow up 2y
- ◆ 1° outcome: stroke or SE
 - 110: 1.53 vs 1.69
 - 150: **1.11 vs 1.69***
 - isch sx: 1.34 vs 0.92* vs 1.20
 - haem sx: 0.12* vs 0.10* vs 0.38
- ◆ 2° outcome
 - death 3.75 vs 3.64 vs 4.13
- ◆ 1° safety (110/150/War)
 - major: 2.71* vs 3.11 vs 3.36
 - ICH: 0.23* vs 0.30* vs 0.74
- ◆ discontinued at 1yr 15/16/10
at 2 yr 21/21/17
- ◆ reduces ischemic stroke
but increases MI

NEJM Connolly 2009; 361: 1139

Rocket AF

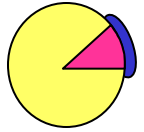
- ◆ **Rivaroxaban** 20mg 1x vs. VKA
- ◆ median follow up 707d
- ◆ 1° outcome: stroke or SE (ITT)
 - 2.1 vs 2.4%/yr (p.012)
 - isch sx: 1.34 vs 1.42
 - haem sx: 0.26 vs 0.44*
- ◆ 2° outcome
 - death 1.87 vs 2.21 (0.07)
- ◆ 1° safety (%/yr)
 - major non clin rel 20.7 vs 20.3
 - major: 3.6 vs 3.4
 - ICH: 0.5 vs 0.7*
 - fatal: 0.2 vs 0.5*
- ◆ discontinued at 23.7 vs 22.2%
- ◆ post study bleeding
- ◆ Antidot: PCC (only anti-Xa)?

NEJM Patel 2011;

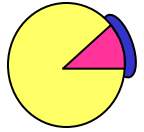
Aristotle trial

- ◆ **Apixaban** 5mg 2x/d vs. VKA
 - ◆ median follow up 1.8y
 - ◆ 1° outcome: stroke or SE
 - **1.27 vs 1.60 %/yr ***
 - isch sx: 0.97 vs 1.05
 - haem sx: 0.24 vs 0.47
 - ◆ 2° outcome death any cause
 - 3.52 vs 3.94%/yr*
 - ◆ 1° safety (%/yr)
 - major non clin rel 20.7 vs 20.3
 - major ISTH): 3.6 vs 3.4%
 - ICH 0.33 vs 0.80%*
 - any: 18.1 vs 25.8%*
 - ◆ discontinued at 1.8y 25.3 vs 27.5
- NEJM Granger 9/2011;365:981

VHF Therapieadhärenz

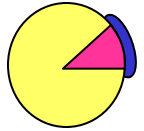


	Warfarin	Study Drug	Study drug	
Rivaroxaban	22.2	23.7		Discontinuation (%/Studie)
Apixaban	27.5	25.3		Discontinuation (%/Studie)
Dabigatran	5.8	11.8	11.3	Dyspepsia (%)
	17	21	21	Discontinuation (%/2yr)



Wen würden Sie umstellen?

- ◆ Einstellung
gut vs schlecht (TTR cut off?)
- ◆ Alter
- ◆ Risiko
- ◆ Rekrutierung
neu vs alt
- ◆ Blutungsrisiko
- ◆ Aspirin behandelte
- ◆ Datenlage



Zusammenfassung

- ◆ Prophylaktische Antikoagulation:
Phase III Daten zeigen erfolgversprechende Evidenz für die neuen direkten AK
- ◆ Therapeutische Anticoagulation:
für das VHF gibt es Phase III Evidenz, dass direkte AK
ähnlich effizient und sicherer sein können als VKA
oder effizienter und ähnlich sicher
oder effizienter und sicherer sein können
cave:~Medikament und Konzentration
Pt Population
Art der Blutung (ICH)
- ◆ Monitoring ist nicht notwendig
(Quantifizierung kann aber wünschenswert sein – Anästhesie!)

Und ganz zum Schluss (Indikationen CH)

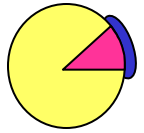
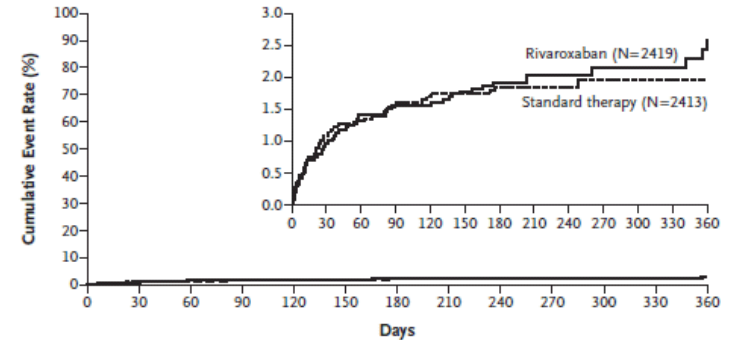


Table 2. Efficacy Outcomes.²¹

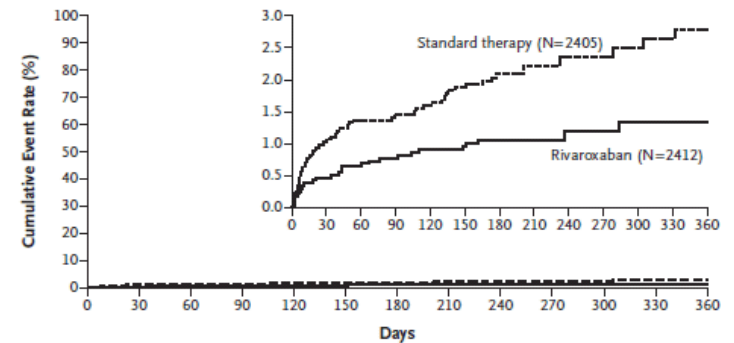
Outcome	Patients with Events		Relative Risk (95% CI)	Absolute Difference in Risk (95% CI)	P Value [†]
	Apixaban no./total no. (%)	Enoxaparin no./total no. (%)			
				percentage points	
Intended treatment period					
All venous thromboembolism and death from any cause [‡]	27/1949 (1.4)	74/1917 (3.9)	0.36 (0.22 to 0.54)	-2.5 (-3.5 to -1.5)	<0.001
Major venous thromboembolism [§]	10/2199 (0.5)	25/2195 (1.1)	0.40 (0.15 to 0.80)	-0.7 (-1.3 to -0.2)	0.01
Symptomatic venous thromboembolism and death from venous thromboembolism	4/2708 (0.1)	10/2699 (0.4)	0.40 (0.01 to 1.28)	-0.2 (-0.6 to 0.06)	0.11
Symptomatic deep-vein thrombosis	1/2708 (<0.1)	5/2699 (0.2)			
Pulmonary embolism					
Nonfatal	2/2708 (<0.1)	5/2699 (0.2)			
Fatal	1/2708 (<0.1)	0/2699			
Deep-vein thrombosis					
All	22/1944 (1.1)	68/1911 (3.6)			
Proximal	7/2196 (0.3)	20/2190 (0.9)			
Death	3/2708 (0.1)	1/2699 (<0.1)			
Intended follow-up period					
Symptomatic deep-vein thrombosis	0/2598	3/2577 (0.1)			
Pulmonary embolism					
Nonfatal	0/2598	4/2577 (0.2)			
Fatal	0/2598	0/2577			
Death	2/2598 (<0.1)	1/2577 (<0.1)			



No. at Risk

	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Rivaroxaban	2419	2350	2321	2303	2180	2167	2063	837	794	785	757	725	672
Standard therapy	2413	2316	2295	2273	2155	2146	2050	835	787	772	746	722	675

C Major Bleeding

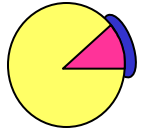


No. at Risk

	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Rivaroxaban	2412	2281	2248	2156	2091	2063	1317	761	735	700	669	659	350
Standard therapy	2405	2270	2224	2116	2063	2036	1176	746	719	680	658	642	278

ADVANCE-3 trial investigators. NEJM 2010)

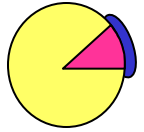
Einstein investigators. NEJM 2012)



Persönlicher Ausblick

- ◆ Das Modell der prophylaktisch vs der therapeutisch dosierten AK wird vermutlich ersetzt werden durch ein komplexeres Modell mit überlappenden Bereichen.
- ◆ Wir bewegen uns ws. auf eine komplexere Zukunft zu mit einer grösseren Auswahl an AK, wobei einzelne davon für eine gewisse Indikation das Mittel der Wahl darstellen können.
- ◆ Ich denke nicht, dass Monitoring ieS bei den neuen AK primär eine Rolle spielen wird
- ◆ Ich denke, dass Therapie Adhärenz in der täglichen Praxis eine ganz wichtige Rolle spielen wird: anders von Medikament zu Medikament, Wichtigkeit der Pt Information; Rolle der Medikamenten Quantifizierung
- ◆ Wir müssen vigilant sein/bleiben bzgl. Nebenwirkungen

Update Antikoagulation



Wir bewegen uns auf eine neue Ära der AK zu,

Aber welcher Kandidat macht das Rennen?



Danke für Eure Aufmerksamkeit!