



## VHF | Diabetes | Niereninsuffizienz – eine therapeutische Herausforderung?

*Prof. Dr. med. Hendrik Bonnemeier  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein*

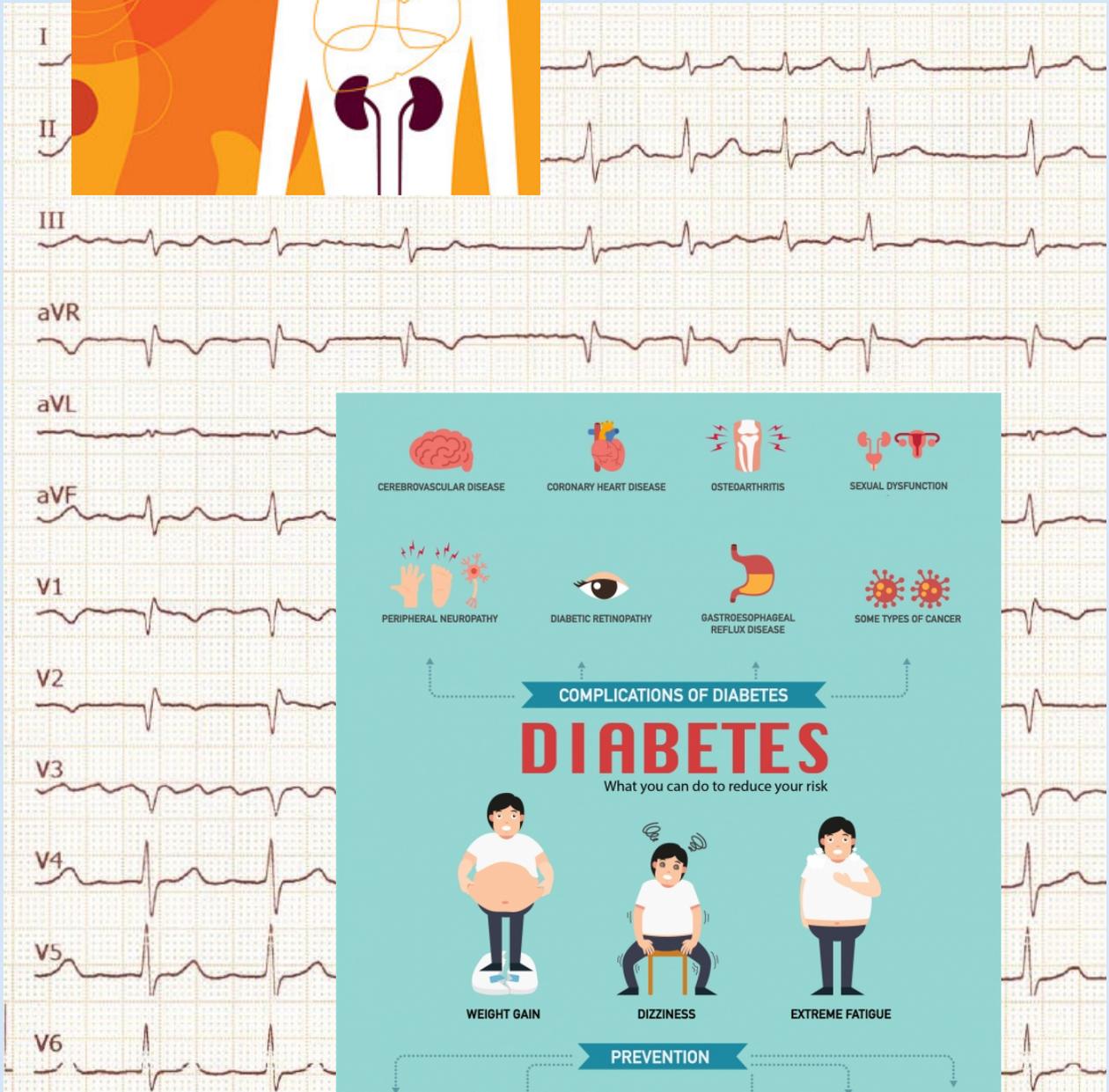
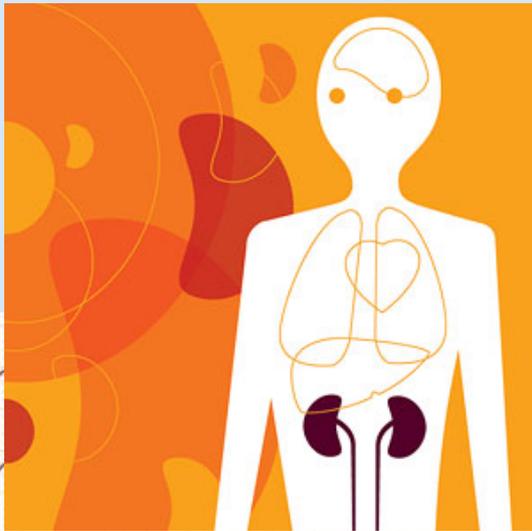
### Zusammenfassung:

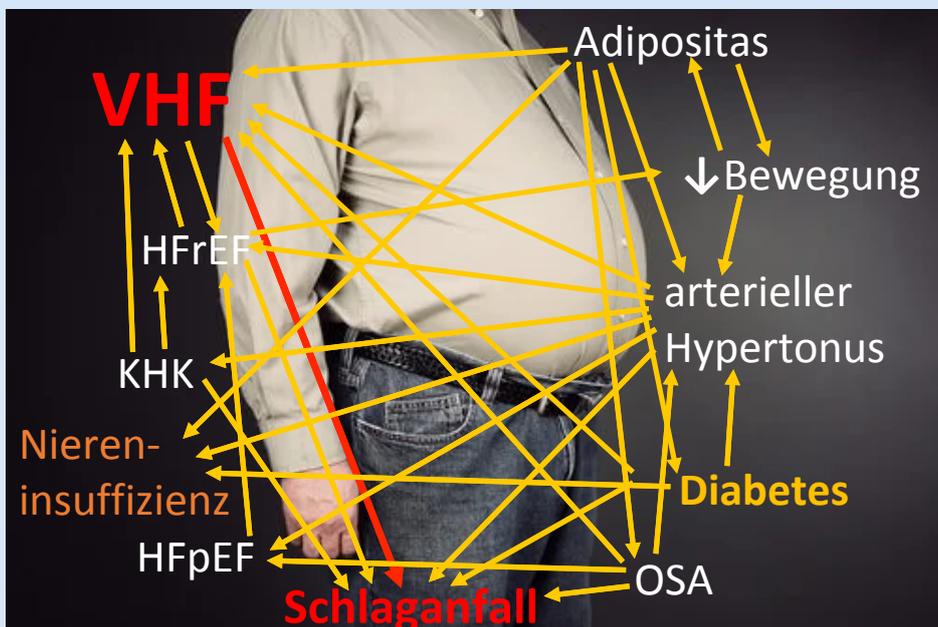
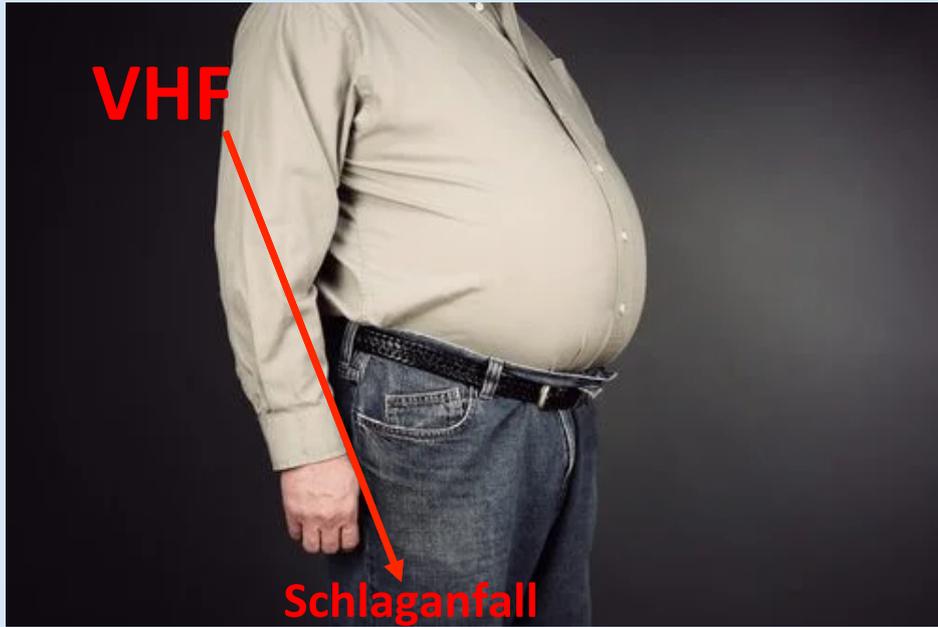
- VHF geht häufig mit Komorbiditäten einher, welche das Schlaganfallrisiko amplifizieren
- Diabetes und Niereninsuffizienz sind häufige Komorbiditäten bei VHF
- VHF-Patienten mit Diabetes haben ein erhöhtes Schlaganfall- und ein erhöhtes Blutungsrisiko
- Konsistente Ergebnisse für Rivaroxaban in Rocket-AF-Subgruppen und RWE-Studien
- Bei nvVHF scheint unter Rivaroxaban im Vergleich mit VKA die Nierenfunktion besser erhalten zu bleiben
- Sicherheit und Effektivität von Rivaroxaban auch gegenüber Phenprocoumon bei Diabetes

### Zertifizierung

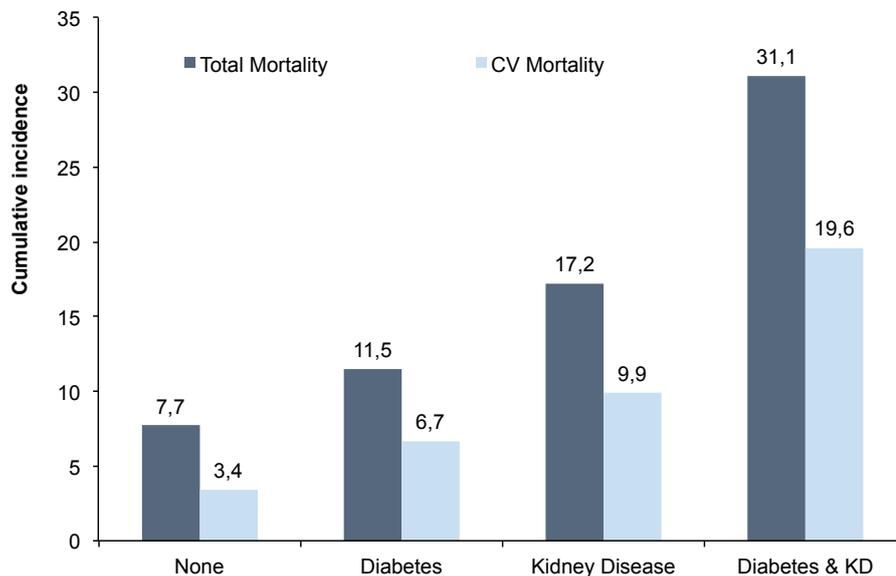
*Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 3 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D).*

*Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.*





## Diabetes // chron. Niereninsuffizienz



Afkarian M, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:302–308

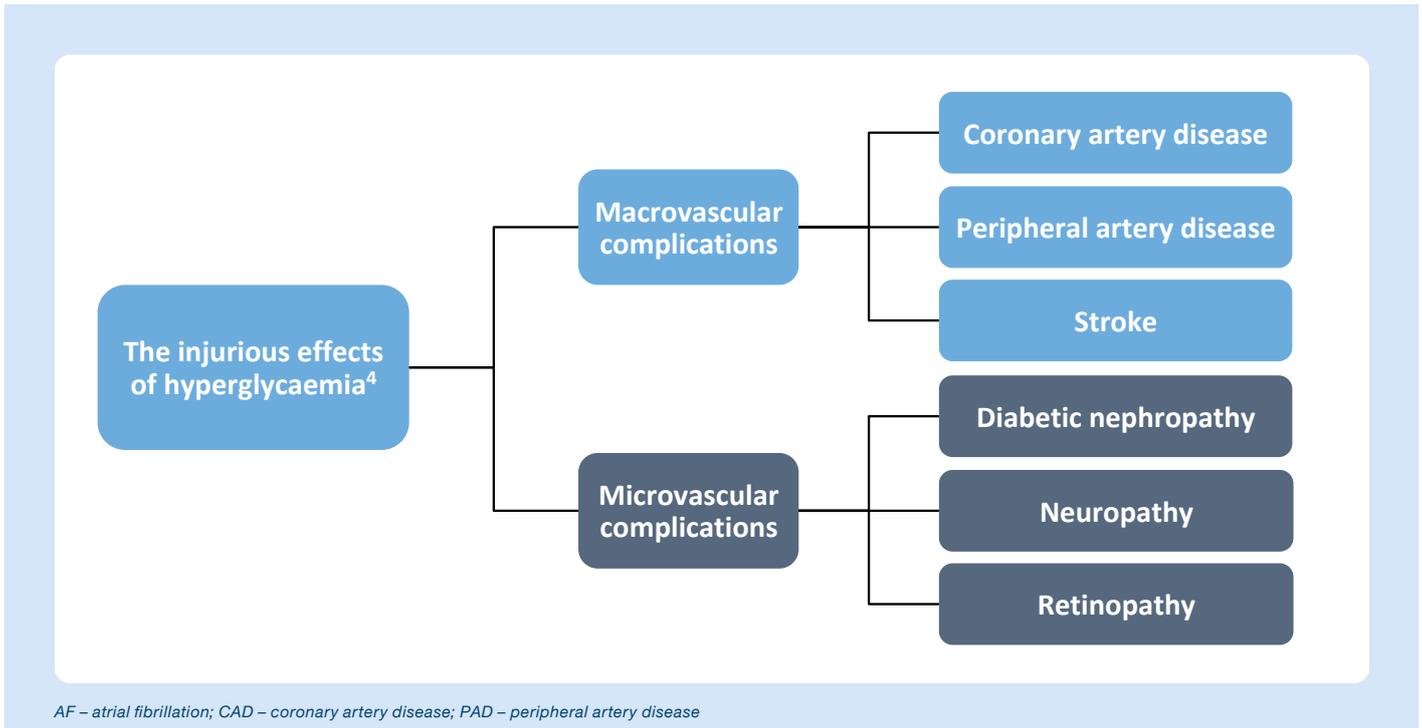
## VHF-Patienten in hausärztlichen Praxen / Ambulanzen

### ATRIUM : OutPATient Registry Upon Morbidity of atrial fibrillation

	Paroxysmal n= 994		Persistent n= 944		Permanent n= 1,525		Total N=3,667	
	n	Value (%)	n	Value (%)	n	Value (%)	n	Value (%)
<b>Demographics</b>								
Age (years)		<b>69.8±9.9</b>		<b>71.4±9.1</b>		<b>73.7±8.4</b>		<b>72.1± 9.2</b>
> 65 years	725	72.9	729	77.2	1307	85.7	2935	80.0
male	565	56.8	564	59.7	891	58.4	2133	58.2
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )		<b>28.4±4.6</b>		<b>28.8±4.8</b>		<b>28.6±4.8</b>		<b>28.6±4.8</b>
<b>Risk factors</b>								
Arterial hypertension	818	82.3	799	84.6	1277	83.7	3062	83.5
Hyperlipidemia	611	61.5	574	60.8	912	59.8	2200	60.0
<b>Diabetes mellitus</b>	297	<b>29.9</b>	314	<b>33.3</b>	599	<b>39.3</b>	1294	<b>35.3</b>
<b>Concomitant diseases</b>								
<b>Chronic kidney disease</b>	167	<b>16.8</b>	179	<b>19.0</b>	335	<b>22.0</b>	719	<b>19.6</b>
Prior stroke	101	10.2	82	8.7	160	10.5	361	9.8
<b>Cardiac risk factors/conditions</b>								
Coronary artery disease	302	30,4	315	33,4	587	38,5	1204	34,1
Myocardial infarction	98	9,9	102	10,8	186	12,2	386	10,9
Chronic heart failure	297	29,9	399	42,3	790	51,8	1486	41,3

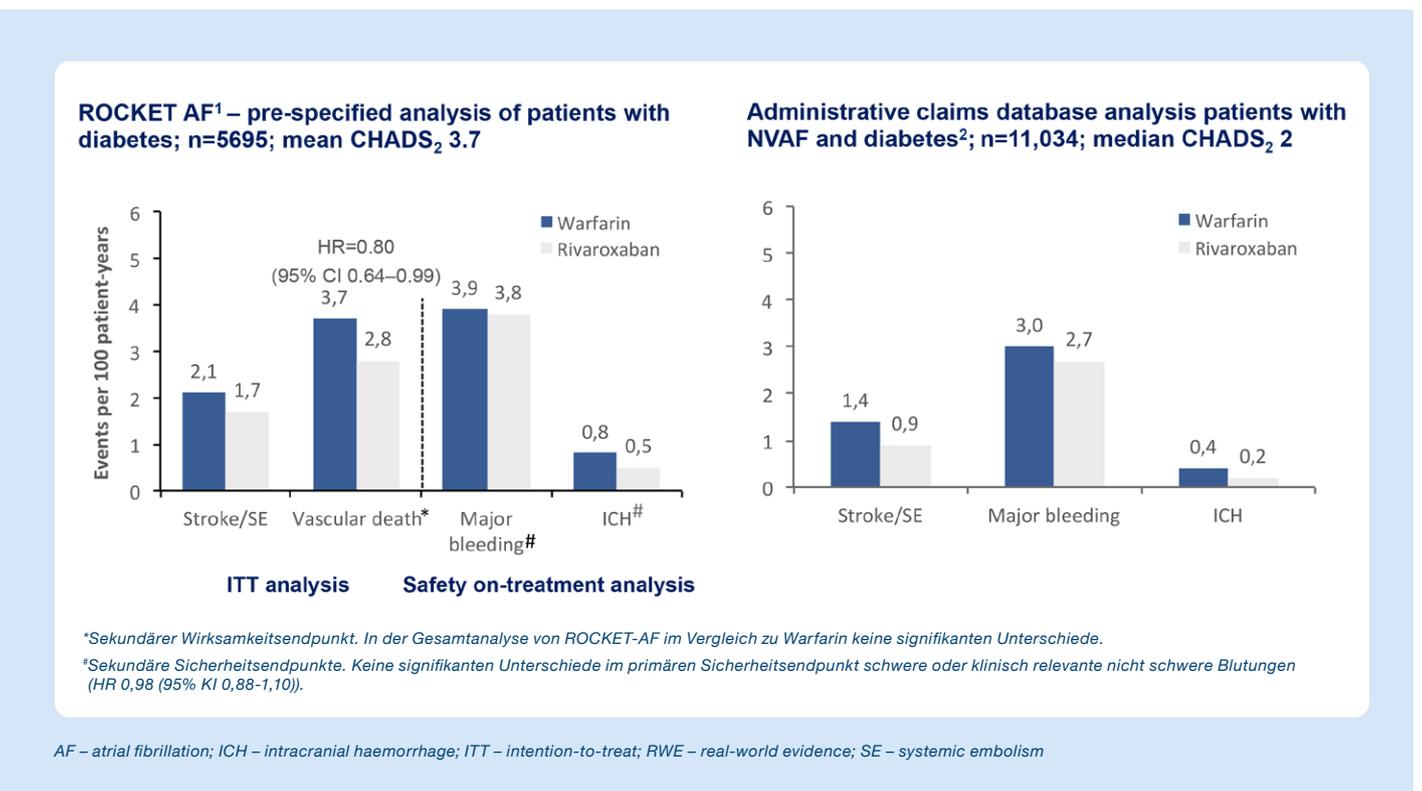
Meinertz T et al. *Clin Res Cardiol* 2011

## Diabetes // Komplikationen



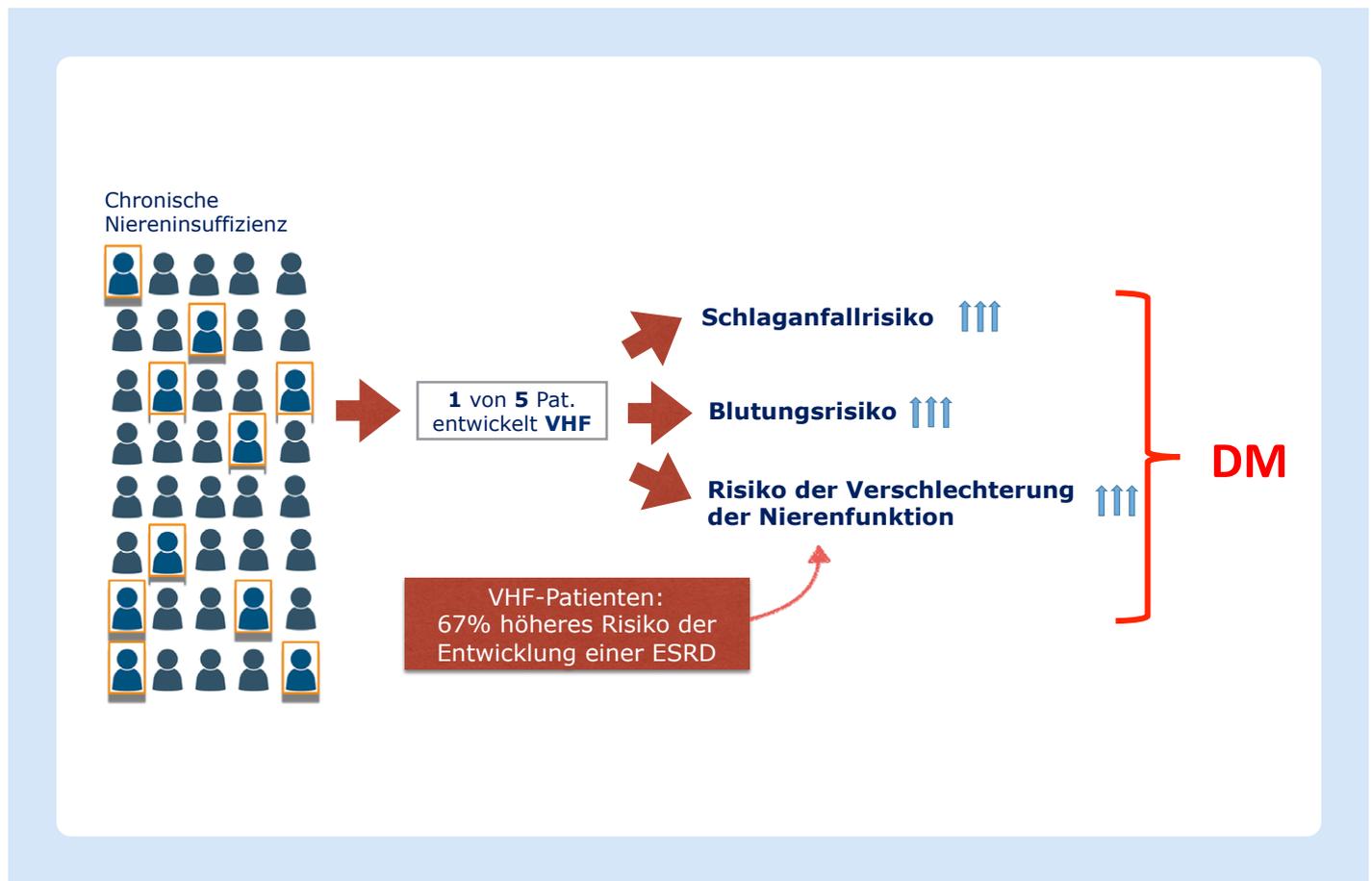
1. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group, *Neurol* 2007;69:546–554; 2. Andrade J et al, *Circ Res* 2014;114:1453–1468; 3. Bhatt D et al, *JAMA* 2006;295:180–189; 3. Jha V et al, *Lancet* 2013;382:20–26; 4. Fowler MJ et al, *Clin Diabet* 2008;26:77–82

## Diabetes // nvVHF // Konsistenz Phase-3-Studien und RWE

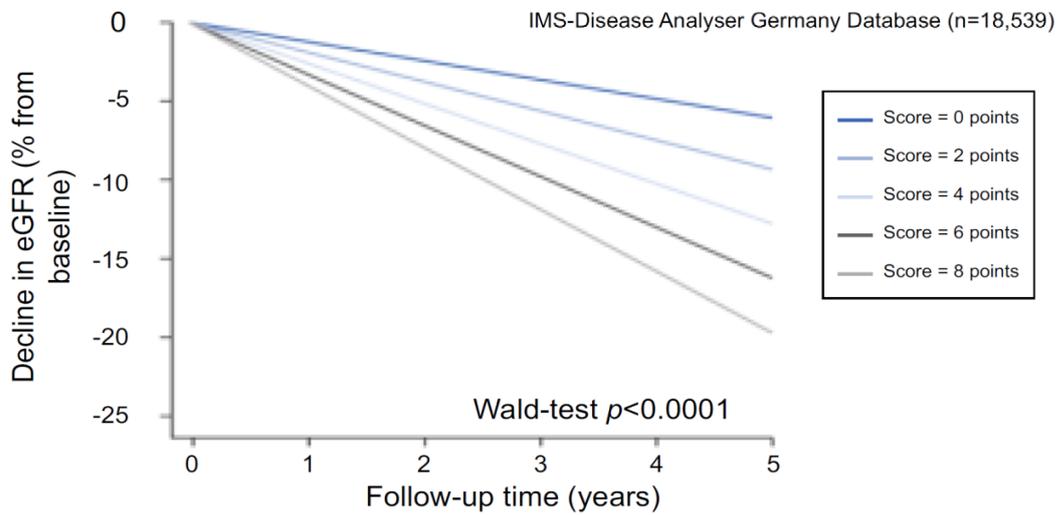


1. Bansilal S et al, *Am Heart J* 2015;170:675–682.e8; 2. Coleman et al, *Diabet Med* 2018;35:1105–1110; 3. Patel M et al, *N Engl J Med* 2011;365:883–891

## Niereninsuffizienz // Vorhofflimmern // Komplikationen

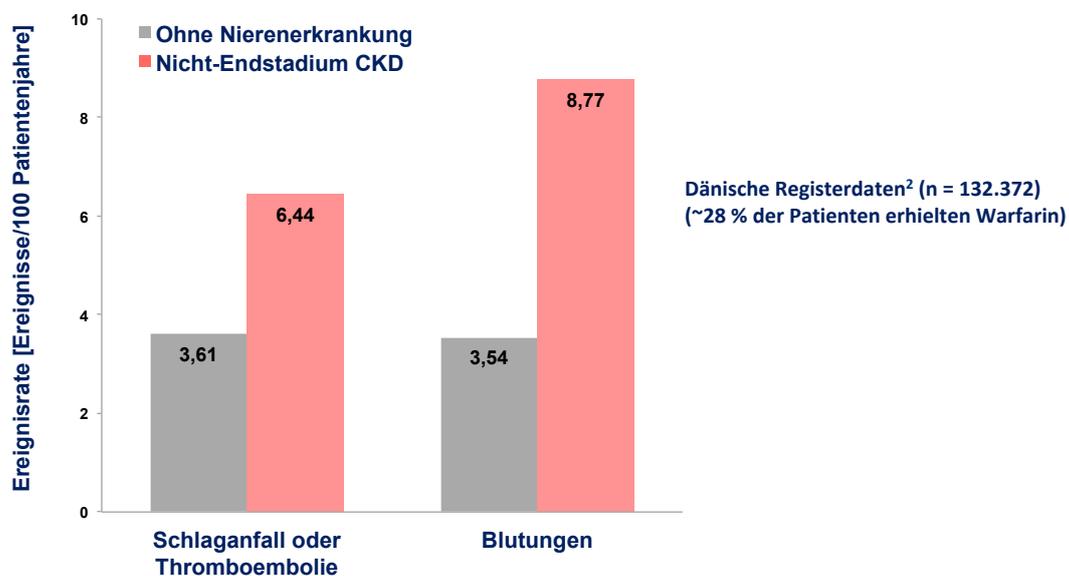


## Schlaganfallrisiko // Nierenfunktion // CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc



Beyer-Westendorf J et al. *Int J Cardiol* 2018;253:71-77.

## Vorhofflimmern // Niereninsuffizienz // Komplikationen

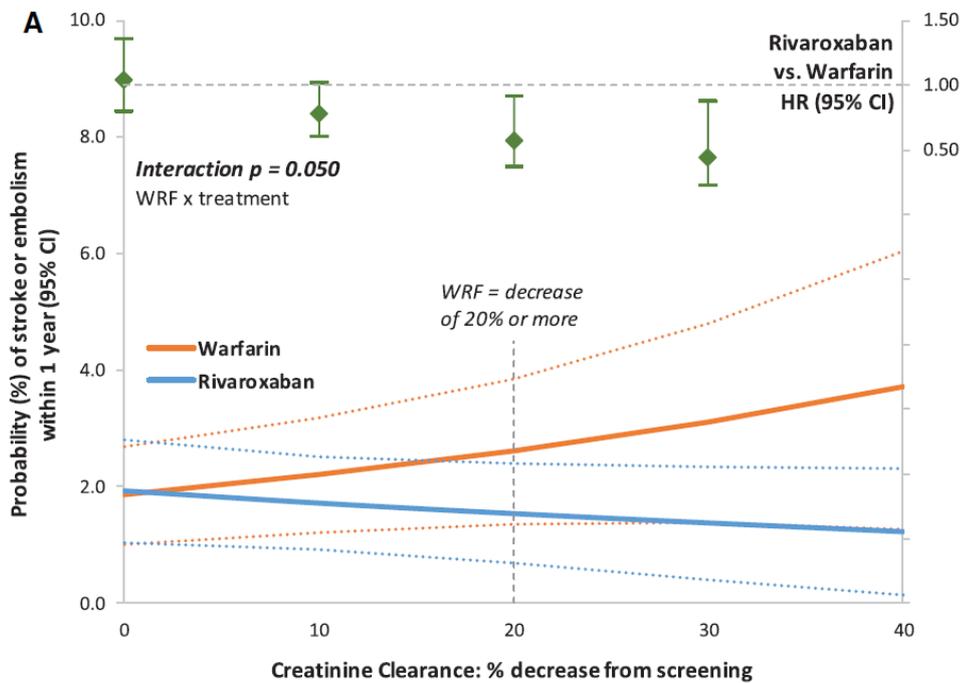


Olesen JB et al., *N Engl J Med* 2012; 367: 625-635

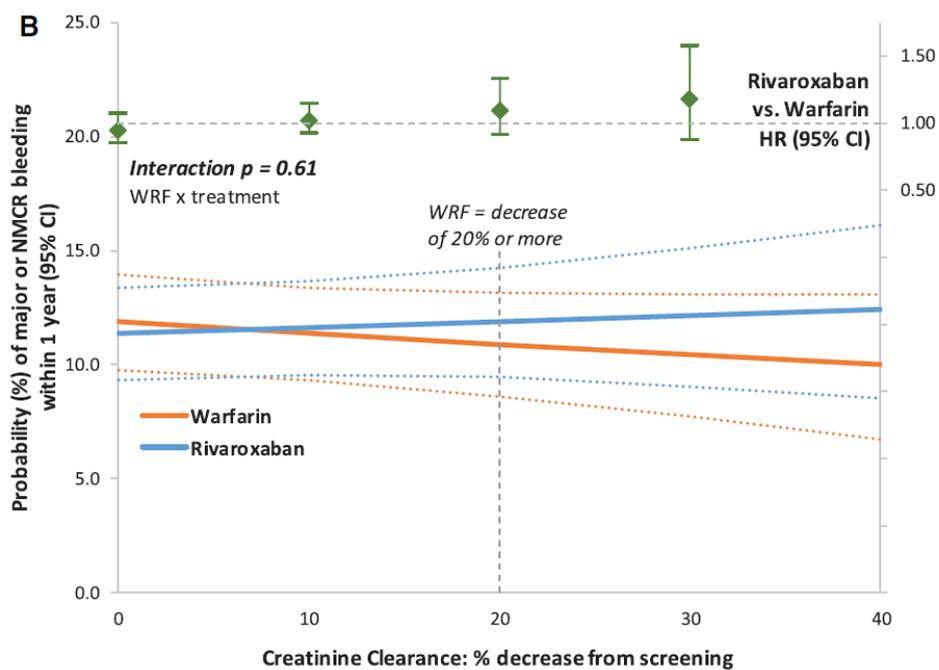
## VHF // Abnahme der Nierenfunktion in Phase-III-Studien

ROCKET AF : Post-hoc-Analyse nachlassende Nierenfunktion

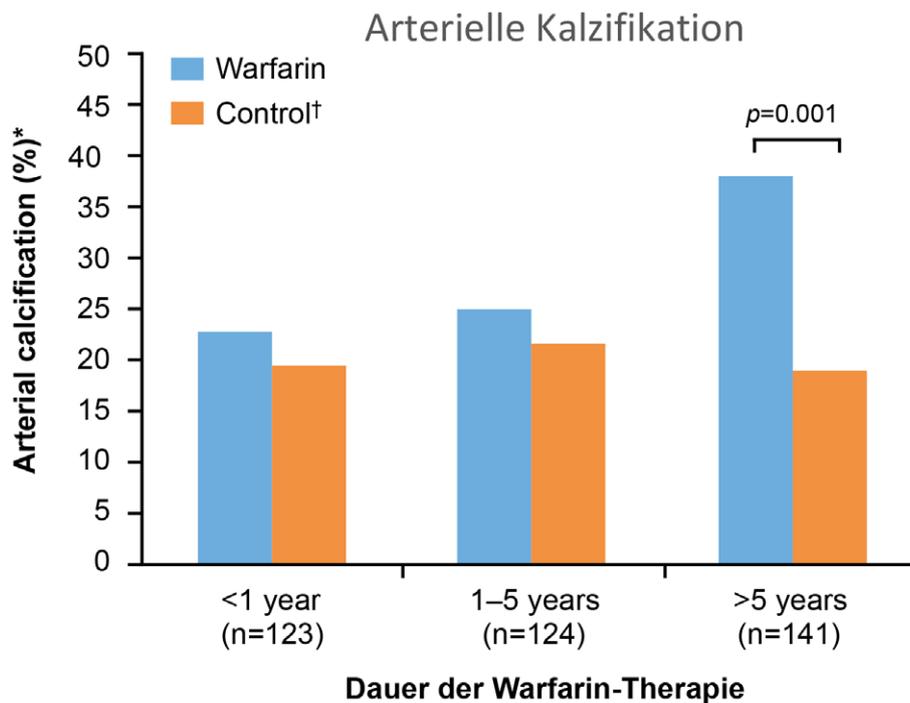
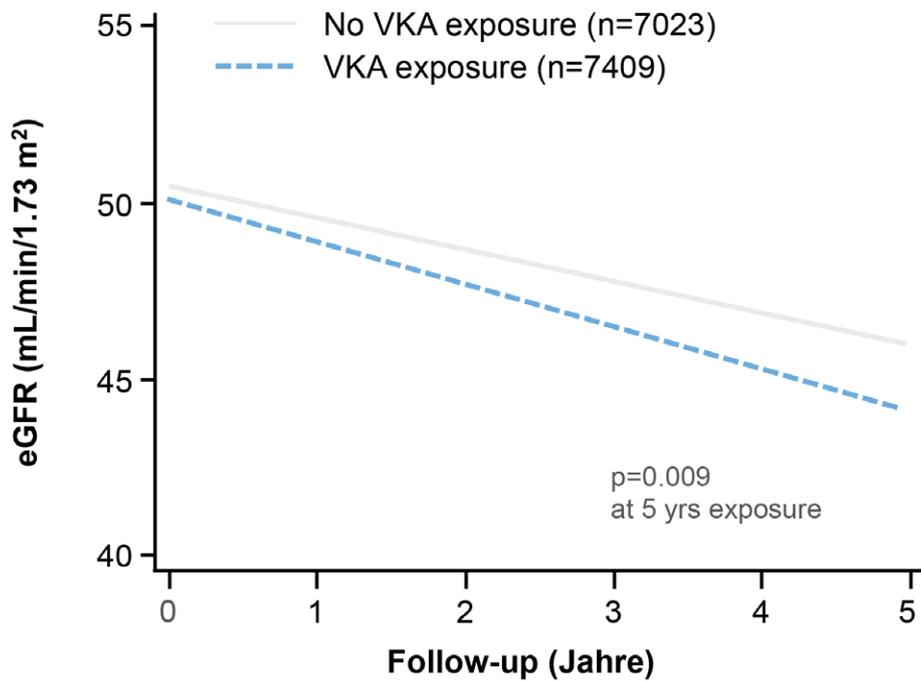
Schlaganfall / SE



klinisch relevante Blutungen



## VKA // Kalzifikation // Abnahme der Nierenfunktion

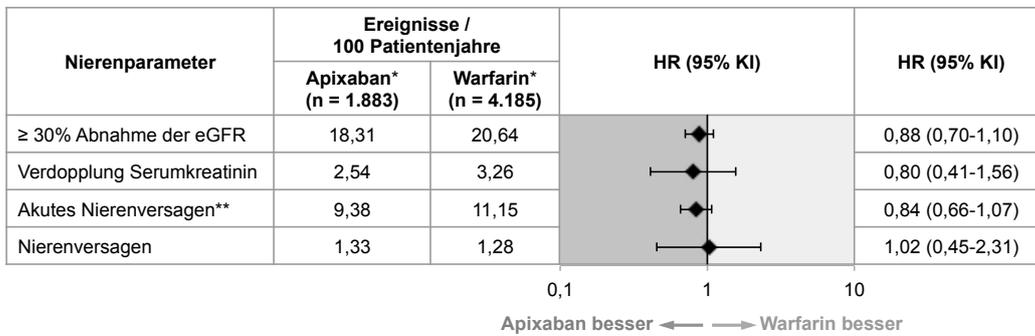
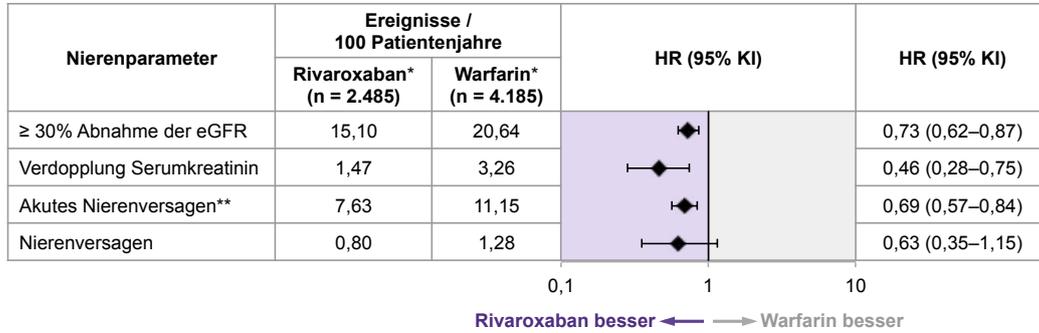


\*Calcification analysis in X-rays of lower extremity arteries at knee level and below. †Control: subject without a history of warfarin use



## VHF // Abnahme der Nierenfunktion unter OAK

„real world“-Daten NOAKs vs. Warfarin



- US Datenbank mit Zugriff auf Laboregebnisse
- n=9.769 Patienten mit nvVHF
- Neueinstellung auf NOAKs oder Warfarin (2010 – 1016)

\*gewichtete Ereignisrate pro 100 Patientenjahre

\*\*definiert als Hospitalisierung oder Besuch einer Notfallambulanz mit entsprechender Diagnosestellung,

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); HR: hazard ratio, KI: Konfidenzintervall

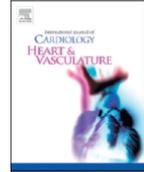


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

IJC Heart & Vasculature

journal homepage: <http://www.journals.elsevier.com/ijc-heart-and-vasculature>

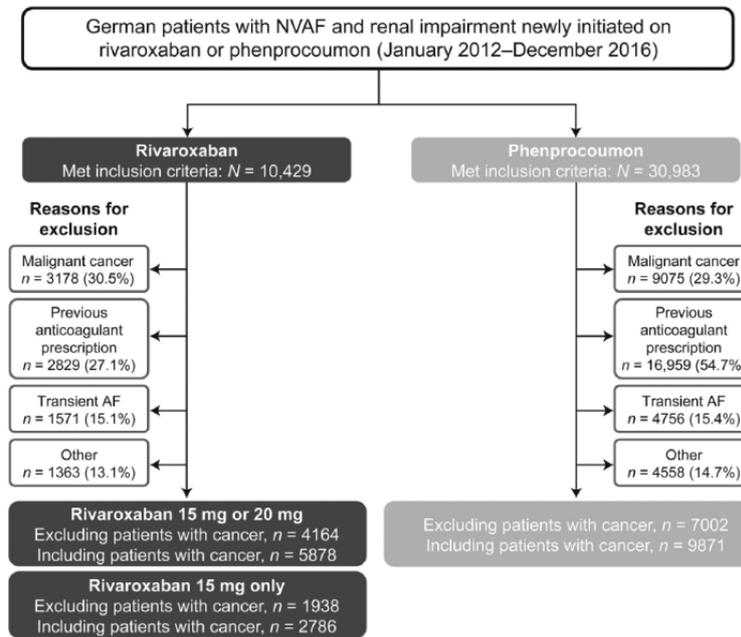


# Comparative effectiveness of rivaroxaban versus a vitamin K antagonist in patients with renal impairment treated for non-valvular atrial fibrillation in Germany – A retrospective cohort study☆

Hendrik Bonnemeier<sup>a</sup>, Maria Huelsebeck<sup>b,\*</sup>, Sebastian Kloss<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Electrophysiology and Rhythmology, University Medical Center of Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

<sup>b</sup> Bayer AG, Berlin, Germany

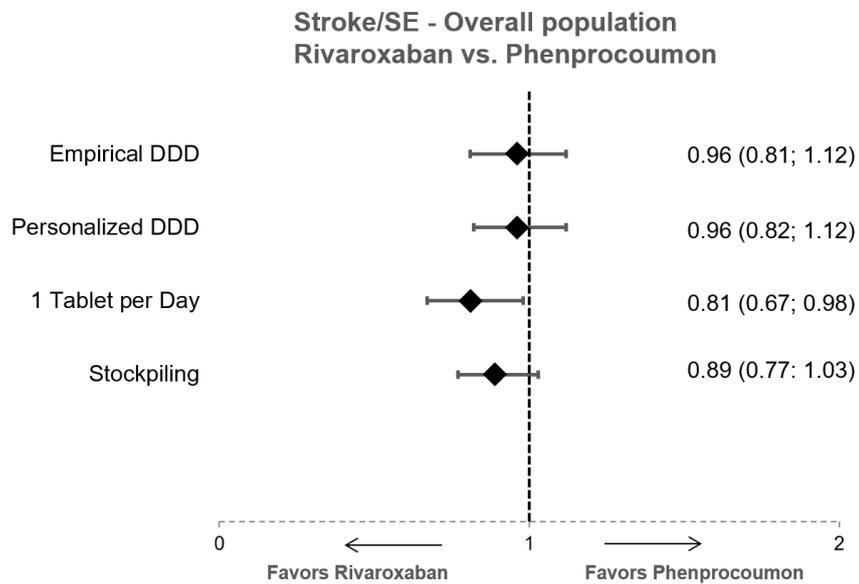


Description	Rivaroxaban 15 mg or 20 mg (n = 4164)			Phenprocoumon (n = 7002)			HR (95% CI)	HR (95% CI)	p-value	
	Events (n)	Days of follow-up Mean	Events/ 100 PY	Events (n)	Days of follow-up Mean	Events/ 100 PY				
<b>Exposure time estimated with 'one tablet per day' definition</b>										
Ischaemic stroke (effectiveness)	104	380.82	275	2.40	149	221.29	148	3.51	0.72 (0.55–0.94)	0.015
ICH (safety)	25	386.98	281	0.57	38	222.46	149	0.89	0.66 (0.38–1.14)	0.14
Combined endpoint	125	380.38	275	2.88	184	220.95	147	4.35	0.69 (0.54–0.88)	<0.01
<b>Exposure time estimated with eDDD definition</b>										
Ischaemic stroke (effectiveness)	104	380.82	275	2.40	198	419.15	313.0	2.47	0.86 (0.67–1.09)	0.22
ICH (safety)	25	386.98	281	0.57	67	424.45	318.6	0.82	0.59 (0.37–0.94)	0.03
Combined endpoint	125	380.38	275	2.88	254	418.35	311.33	3.17	0.80 (0.64–0.99)	0.04

0.1 Favours rivaroxaban 1 Favours phenprocoumon 10

## VHF // Abnahme der Nierenfunktion unter OAK

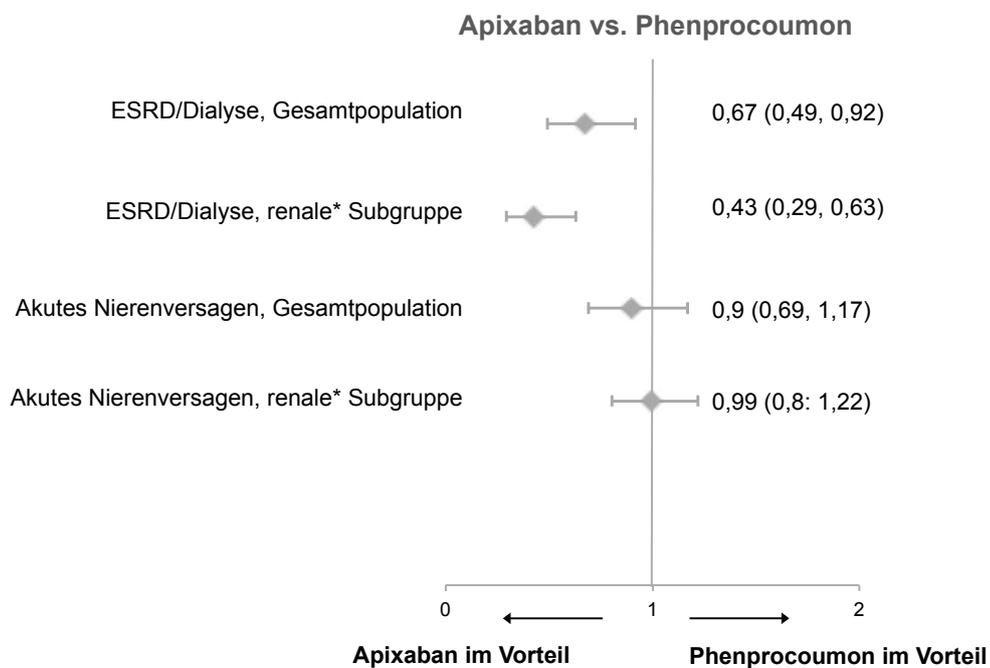
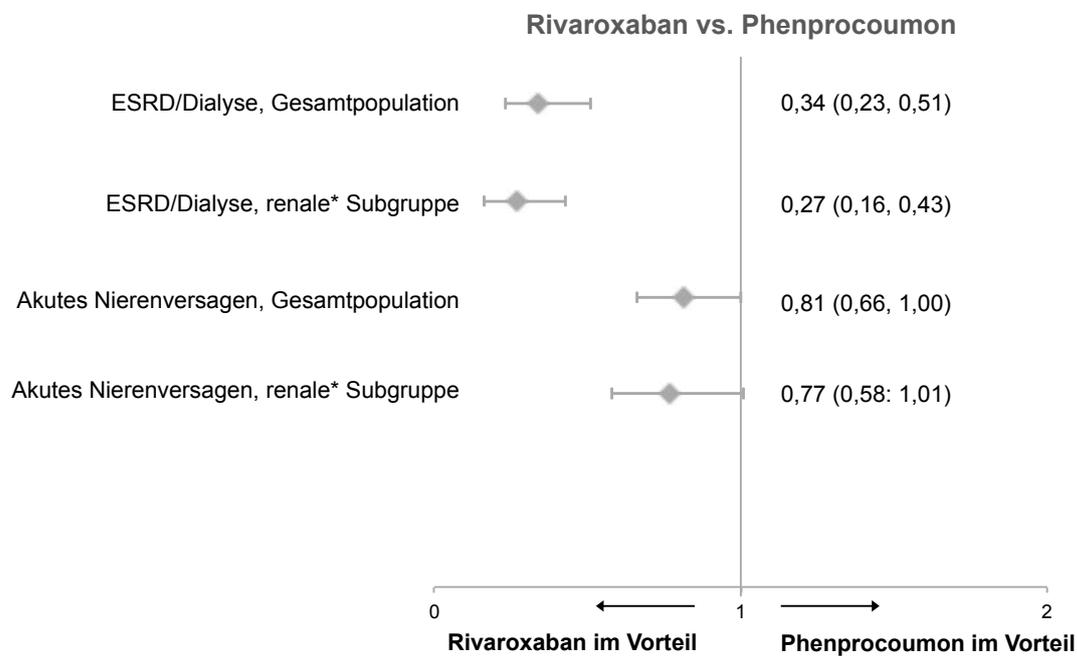
„real world“-Daten NOAKs vs. Phenprocoumon



- Daten von deutschen Krankenkassen: InGef research Datenbank
- 7,2 Mio. Versicherte
- n=64.920 Patienten mit nvVHF
- Neueinstellung auf NOAKs oder Phenprocoumon (2013 – 2017)
- Erste „real world“ Studie mit empirischer und personalisierter täglicher VKA-Dosis

## VHF // Abnahme der Nierenfunktion unter OAK

## „real world“-Daten NOAKs vs. Phenprocoumon



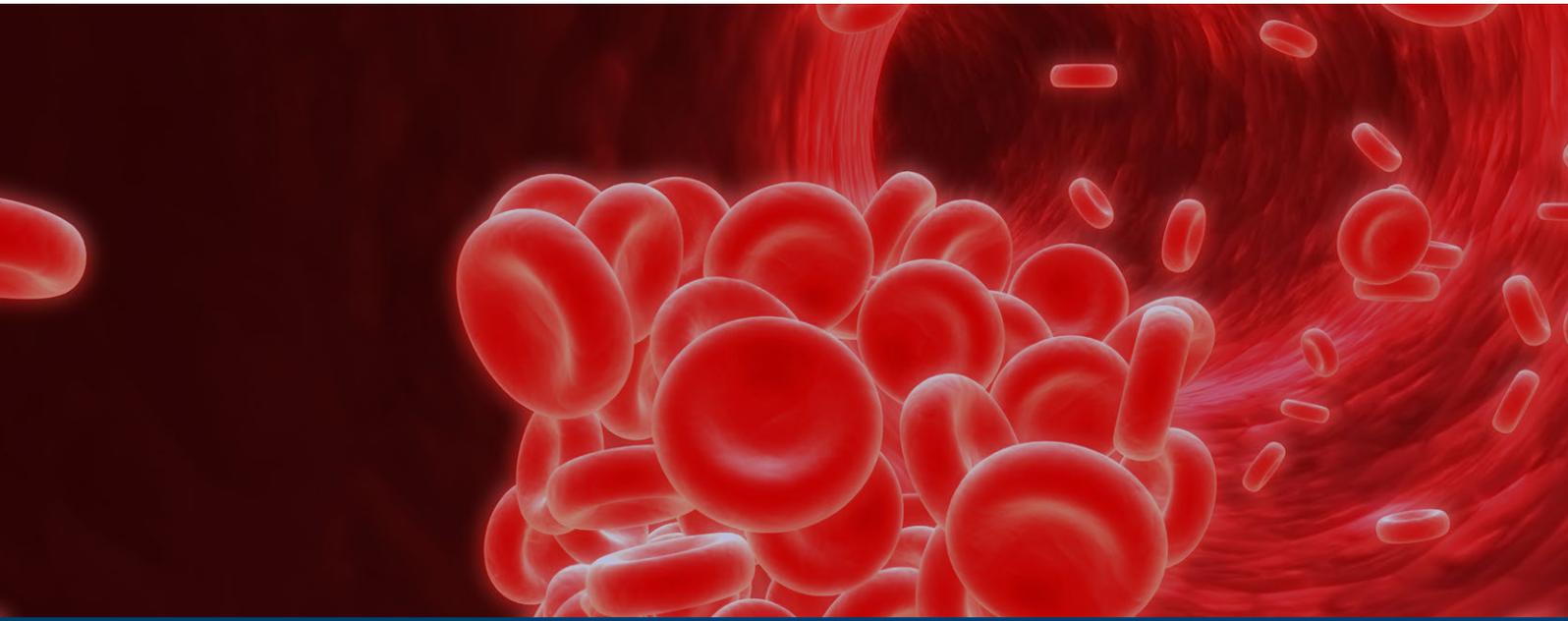
Multiple Cox proportionale Hazard-Regressionsanalyse

ESRD: Terminale Niereninsuffizienz (end stage renal disease)

\*Renale Subgruppe definiert durch folgende ICD-10 Diagnosen: D63.1, E10.2, E11.2, E13.2, I12, I13, N02, N03, N04, N05, N07, N08, N14, N18.1-N18.4, N18.9, N19, Q61

## Zusammenfassung

- VHF geht häufig mit Komorbiditäten einher, welche das Schlaganfallrisiko amplifizieren
- Diabetes und Niereninsuffizienz sind häufige Komorbiditäten bei VHF
- VHF-Patienten mit Diabetes haben ein erhöhtes Schlaganfall und ein erhöhtes Blutungsrisiko
- Konsistente Ergebnisse für Rivaroxaban in Rocket-AF-Subgruppen und RWE-Studien
- Bei nvVHF scheint unter Rivaroxaban im Vergleich mit VKA die Nierenfunktion besser erhalten zu bleiben
- Sicherheit und Effektivität von Rivaroxaban auch gegenüber Phenprocoumon bei Diabetes



## Verlängerte Erhaltungstherapie nach venöser Thromboembolie & tumorassoziierte Thromboembolie

*Dr. med. Tom Schilling  
Klinikum Wernigerode*

### Zusammenfassung:

Die VTE-Initialtherapie wird zunehmend mit NOAC's durchgeführt. Rivaroxaban / Apixaban sind primär – ohne NMH Vortherapie – einsetzbar.

Patienten mit aktiver Tumorerkrankung können – alternativ zu NMH – mit NOACs behandelt werden. Studiendaten liegen für die 3 Xa-Antagonisten vor.

Vorsicht ist bei Tumorpatienten geboten bei:

- florider oder erwartbarer Mukositis
- blutungsträchtigen Tumoren (gastrointestinal)
- bekannter oder erwartbarer Thrombozytopenie  $<50000 /\mu\text{l}$
- blutungsfördernden Therapien (Angiogenesehemmer)
- potenziellen Interaktionen der NOACs mit Tumorthapeutika

Die Entscheidung über eine verlängerten Erhaltungstherapie erfordert v.a. die Bewertung der Genese und Lokalisation der VTE sowie die Abschätzung des Blutungsrisikos unter Beachtung der Patientenpräferenz

- relevante persistierende Risikofaktoren: prolongierte Therapie ohne Dosisreduktion
- relevante passagere Risikofaktoren oder US-TVT: begrenzte Therapie von 3 (-6) M.
- keine / irrelevante Risikofaktoren: individuelle Abwägung, Primat: prolongierte Therapie mit reduzierter Dosis Rivaroxaban / Apixaban nach Monat 6

### Zertifizierung

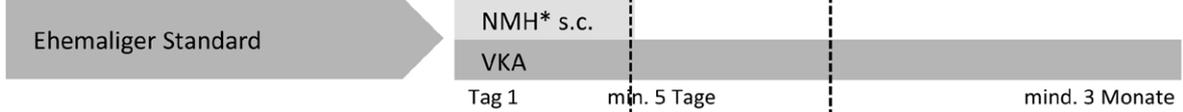
*Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 3 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D).*

*Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.*

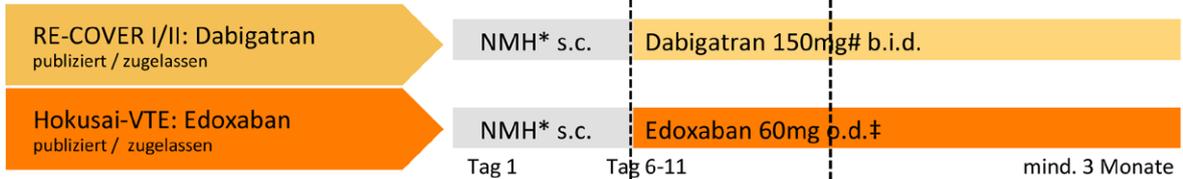
# Initialtherapie

## NOAC - BEHANDLUNGSSTRATEGIEN

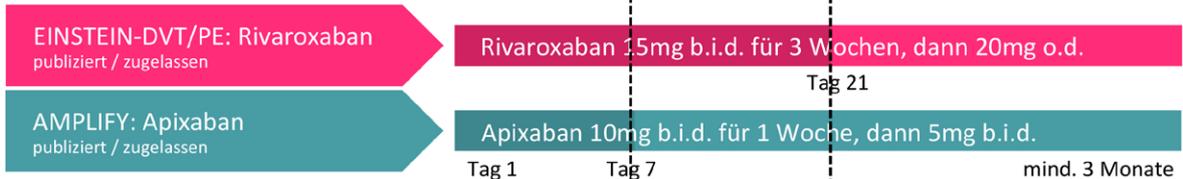
### Duale Therapie – überlappend



### Duale Therapie – Wechsel



### Monotherapie



\* oder UFH oder Fondaparinux

# Dabigatran 110mg b.i.d. für Patienten >80 Jahre oder bei Co-Medikation mit Verapamil

‡ Edoxaban 30mg o.d. für Patienten mit GFR 30-50ml/min oder <60kg oder Medikation mit starken P-gp-Inhibitoren

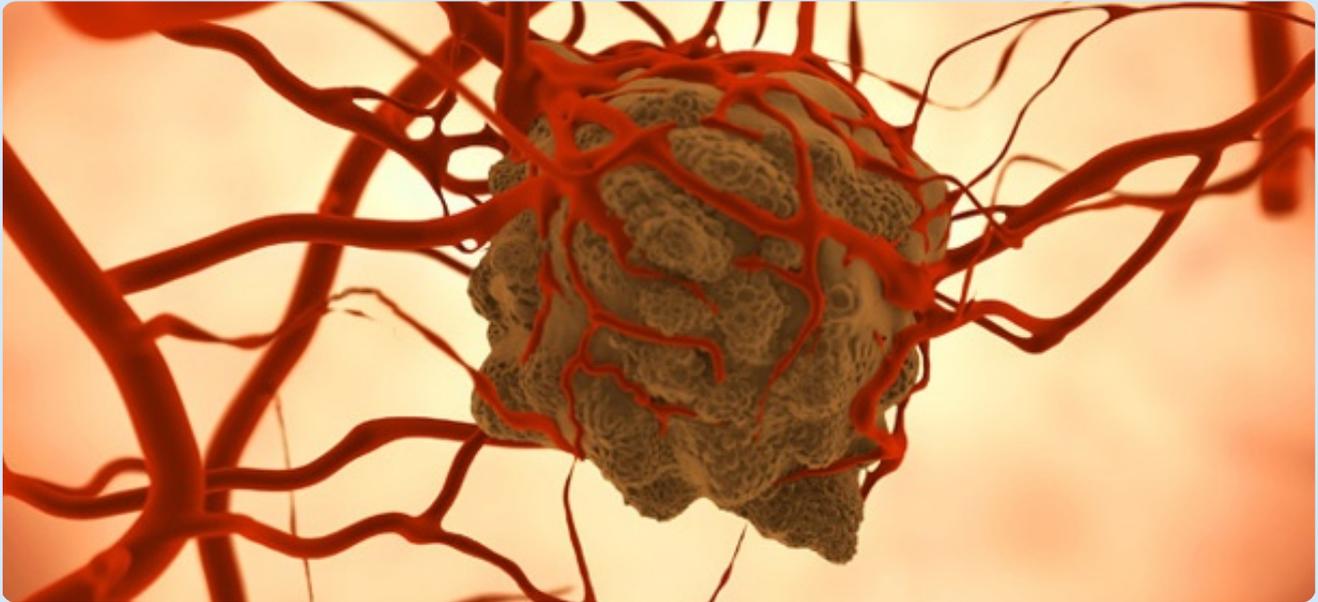
modifiziert nach M Lankeit, S Konstantinides, Der Kardiologe 2013



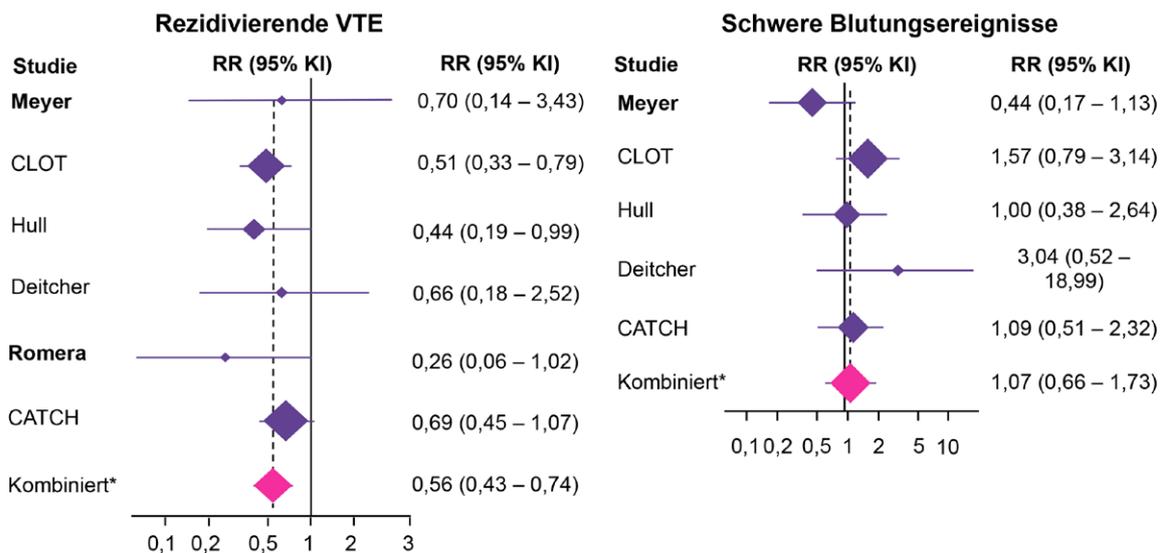
## Tumorassoziierte VTE

### Tumor-assoziierte Thrombosen

### Wirksamkeit und Sicherheit der NMH vs. VKA



NMH induzieren im Vergleich zu VKA eine signifikante Risikoreduktion für rezidivierende VTE ohne signifikanten Anstieg von schweren Blutungsereignissen

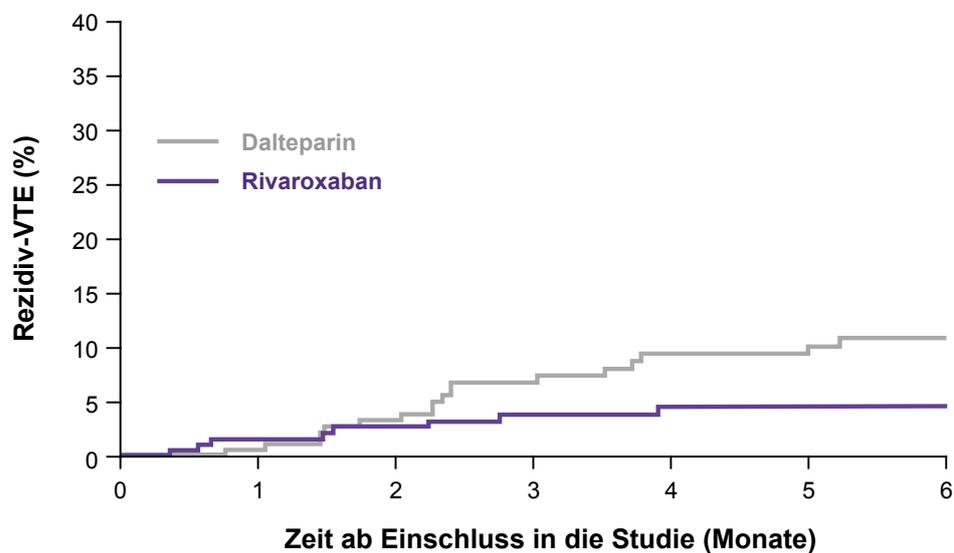


\*Random-Effects-Modell

NMH: niedermolekulares Heparin, VKA: Vitamin-K-Antagonist, VTE: venöse Thromboembolie, RR: relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall

## CALLISTO-Programm SELECT-D: VTE-Rezidive

### Geringere Inzidenz von Rezidiv-VTE unter Rivaroxaban im Vergleich zu Dalteparin



Endpunkt nach 6 Monaten (%)	Rivaroxaban (n = 203)	Dalteparin (n = 203)
VTE-Rezidiv % (95% KI)	4 (2 – 9)	11 (7 – 16)
VTE-Rezidiv der unteren Extremitäten oder LE, % (95% KI)	3 (1 – 7)	9 (6 – 15)

#### Anzahl Patienten

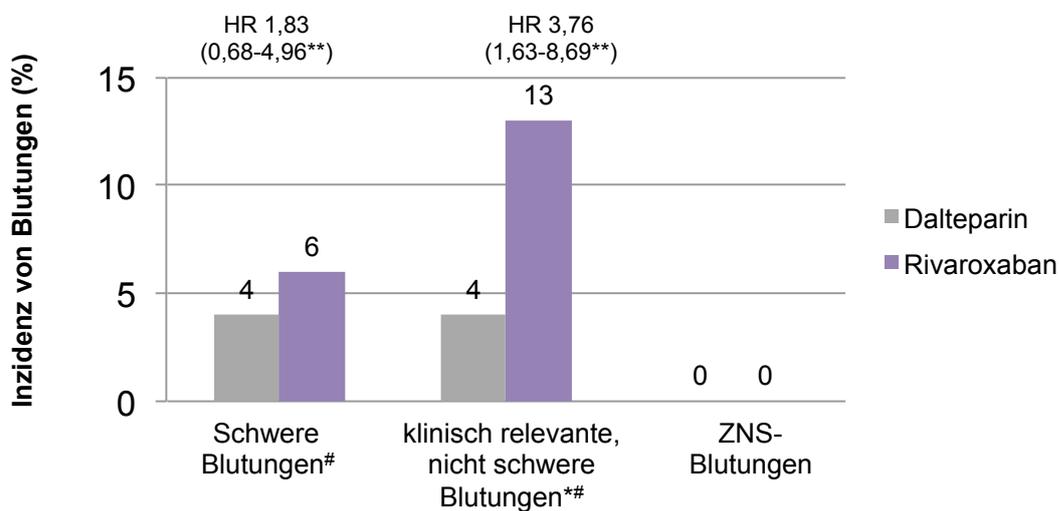
Dalteparin	203	171	139	115
Rivaroxaban	203	174	149	134

VTE: venöse Thromboembolie, TVT: tiefe Venenthrombose, LE: Lungenembolie

## Tumor-assoziierte Thrombose

### SELECT-D: Inzidenz von Blutungen

Geringe Inzidenz schwerer Blutungen in beiden Armen (sek. Endpunkt)



8 von insg. 11 schweren Blutungen unter Rivaroxaban traten gastrointestinal auf:

Ösophagus u. gastroösophagealer Übergang: 4 von 11 Patienten (36%); NMH: 1 von 19 Pat. (5%)

Kolorektales Karzinom: 4 von 55 Patienten (7%); NMH: 4 von 47 Pat. (9%)

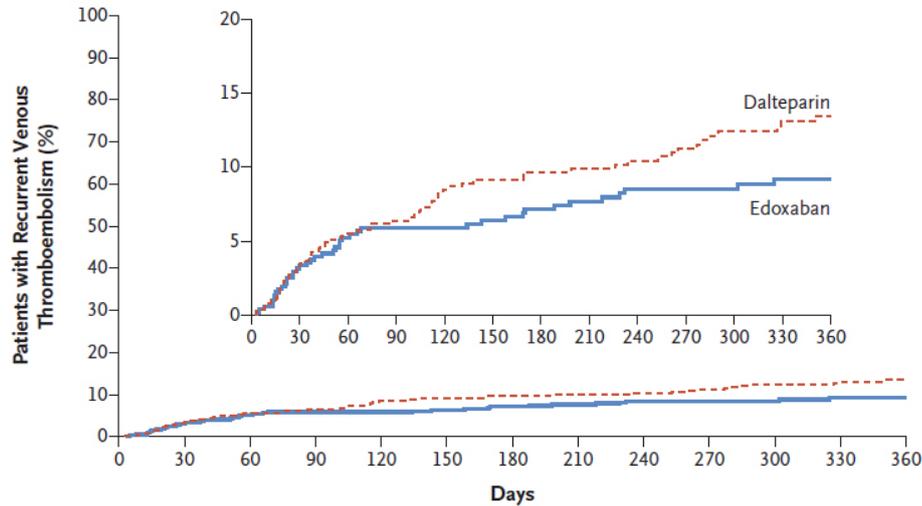
# sekundärer Endpunkt

\* Klinisch relevante, nicht schwere Blutungen waren definiert als offene Blutungen mit medizinischer Intervention, ungeplantem Kontakt mit einem Arzt, Therapieabbruch oder -unterbrechung oder Beschwerden oder Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens. \*\*95%-Konfidenzintervall

HR: hazard ratio

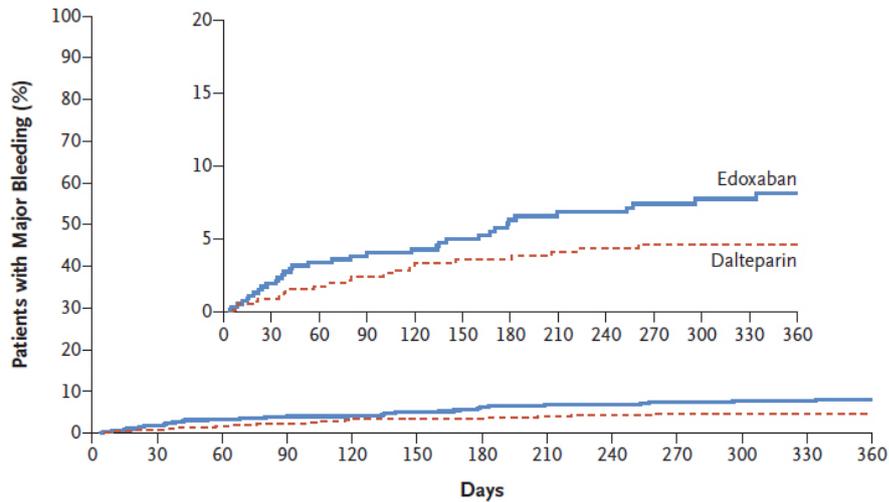
# HOKUSAI VTE CANCER

## Secondary Outcome – recurrent venous thromboembolism



No. at Risk		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban		522	480	437	415	395	370	356	340	320	307	281	245	168
Dalteparin		524	488	452	423	389	370	358	348	333	321	282	246	174

## Secondary Outcome – Major Bleeding



No. at Risk		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban		522	484	447	426	404	375	358	343	323	308	282	248	168
Dalteparin		524	497	466	436	409	390	378	356	346	335	298	262	183

**Figure 3. Kaplan–Meier Cumulative Event Rates for Secondary Outcomes.**

Shown are cumulative event rates for recurrent venous thromboembolism (Panel A) and major bleeding (Panel B). The insets show the same data on an enlarged y axis.

## Ereignisarten, die zum primären Endpunkt beitragen

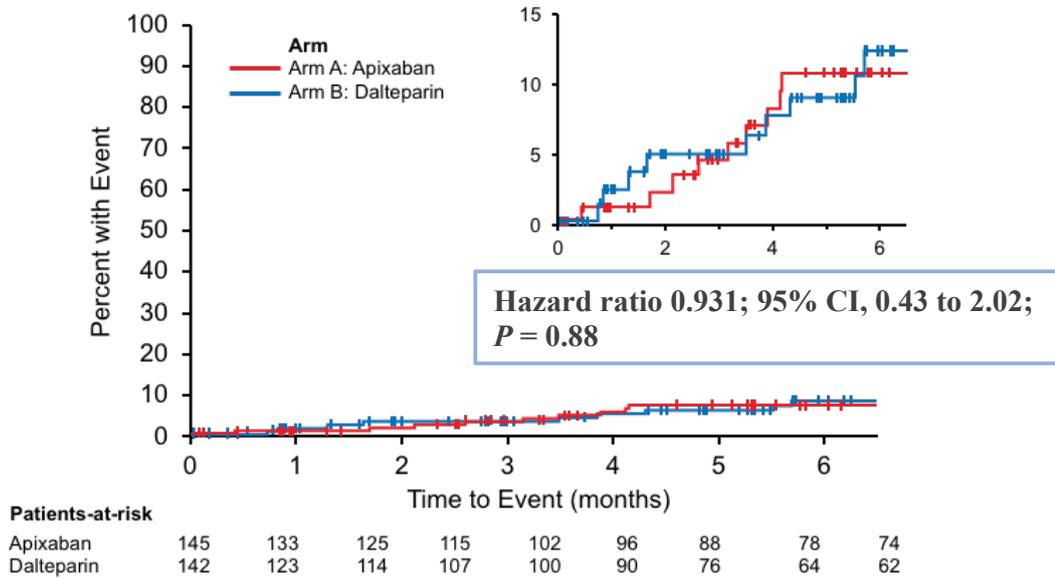
Klinische Ergebnisse	Edoxaban (n = 522)	Dalteparin (n = 524)
<b>Primärer Endpunkt: erstes VTE-Rezidiv oder schwere Blutung – Anz. (%)</b>	67 (12,8)	71 (13,5)
Rezidivierende VTE – Anz. (%)	34 (6,5)	<b>54</b> (10,3)
Tödliche LE	0	0
Tod, LE nicht ausgeschlossen	3 (0,6)	3 (0,6)
Nicht tödliche LE mit oder ohne TVT	18 (3,4)	21 (4,0)
Nur TVT	13 (2,5)	30 (5,7)
Symptomatische nicht tödliche VTE	22 (4,2)	<b>40</b> (7,6)
Inzidentelle nicht tödliche VTE	9 (1,7)	11 (2,1)
<b>Schwere Blutungen – Anz. (%)</b>	33 (6,3)	17 (3,2)
Tödlich	0	2 (0,4)
Intrakraniell	2 (0,4)	4 (0,8)
Gastrointestinaltrakt	<b>20 (3,8)</b>	6 (1,1)
Oberer	<b>17 (3,3)</b>	3 (0,6)
Unterer	3 (0,6)	3 (0,6)
Urogenital	<b>5 (1,0)</b>	0
Andere	6 (1,1)	7 (1,3)
Schweregrad der schweren Blutung – n (% Patienten mit schwerer Blutung)		
1	0	0
2	21/33 (63,6)	5/17 (29,4)
3	12/33 (36,4)	11/17 (64,7)
4	0	1/17 (5,9)

LE = Lungenembolie; TVT = tiefe Venenthrombose; VTE = venöse Thromboembolie(n).

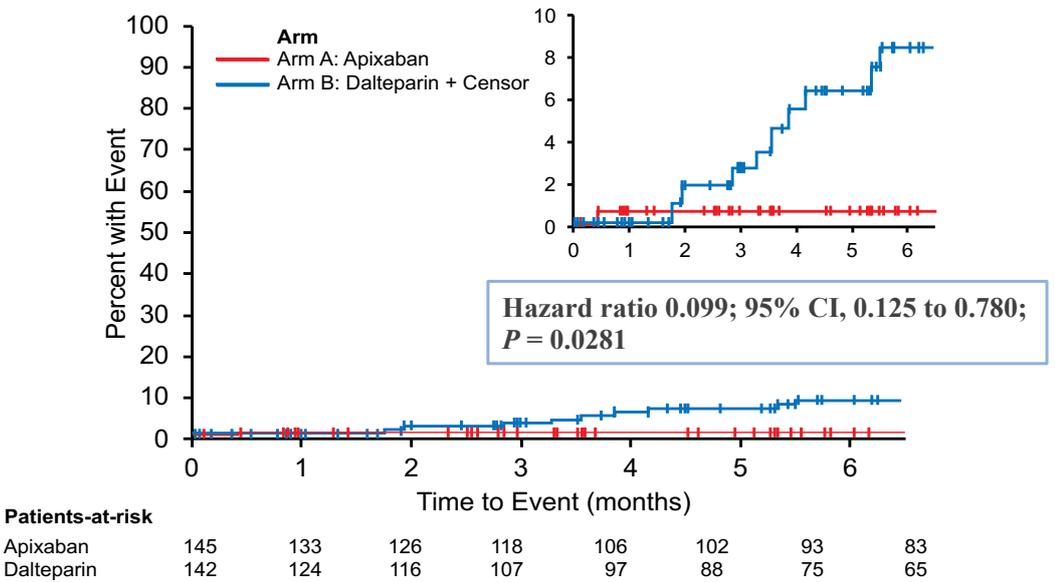
Raskob GE, et al. N Engl J Med. 2017. [Epub vor dem Druck]. Ergänzender Appendix.

## ADAM VTE Trial

### Major Plus Clinically Relevant Non-Major Bleeding



### Venous Thromboembolism Recurrence



CI, confidence interval

## Und nun?

### In den ersten ca. 8 Wochen:

- formal kein Benefit für einen der Behandlungswege

### Ab Monat 3:

- Wirksamkeitsvorteil NOAC
- formal Sicherheitsvorteil NMH

### Cave Compliance!

- Spätestens ab Monat 3 kritische Diskussion / Nachfrage einer sc.-Therapie

### Cave:

- floride oder erwartbare Mukositis
- Thrombozytopenie (<50 000)
- bekannt blutungsträchtiger Tumor
- blutungsfördernde Therapien
- unklare Interaktionen

## Interaktionen Tumorthherapie

Tab. 3: Antineoplastische Substanzen mit Wechselwirkungen, aufgrund derer die Gabe von direkten oralen Antikoagulantien kontraindiziert bzw. nicht empfehlenswert ist oder nur mit Vorsicht erfolgen sollte

Wirkstoffgruppe	Antineoplastische Substanzen	Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)			
		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antimitotika	Vinblastin	für alle vier DOAK kontraindiziert			
	Paclitaxel		vermeiden, Daten fehlen		vermeiden, Daten fehlen
Anthrazykline	Doxorubicin	für alle vier DOAK kontraindiziert			
Tyrosinkinasehemmer	Imatinib, Crizotinib, Vandetanib, Sunitinib	für alle vier DOAK kontraindiziert			
	Vemurafenib		vermeiden, Daten fehlen		vermeiden, Daten fehlen
hormonale Substanzen	Abirateron, Enzalutamid	für alle vier DOAK kontraindiziert			
immunmodulierende Substanzen	Dexamethason, Tacrolimus	für alle vier DOAK kontraindiziert			
	Cyclosporin	kontraindiziert	mit Vorsicht anwenden	kontraindiziert	mit Vorsicht anwenden
	Prednison		vermeiden, Daten fehlen		vermeiden, Daten fehlen

*mit Vorsicht verwenden\* = evtl. Dosis anpassen oder anderes DOAK nutzen; Daten der Tab. basieren auf [7]*

*Bei der Beurteilung des Interaktionspotenzials ist grundsätzlich zu bedenken, dass Zytostatika wie z. B. Doxorubicin innerhalb eines Chemotherapiezyklus nur an wenigen Tagen verabreicht werden, während die Einnahme von Tyrosinkinasehemmern in der Regel über einen längeren Zeitraum erfolgt.*

Tab. 4: Antineoplastische Substanzen, die nur mit Vorsicht in Kombination mit DOAK verabreicht werden sollten abhängig von der Komedikation oder bei Vorliegen von  $\geq 2$  Risikofaktoren für Blutungen (evtl. Dosis anpassen oder anderes DOAK)

Wirkstoffgruppe	Antineoplastische Substanzen	Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)			
		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antimitotika	Docetaxel, Vincristin, Vinorelbin		mit Vorsicht anwenden		mit Vorsicht anwenden
Topoisomerasehemmer	Etoposid		mit Vorsicht anwenden		mit Vorsicht anwenden
Anthrazykline	Idarubicin		mit Vorsicht anwenden		mit Vorsicht anwenden
alkylierende Substanzen	Ifosfamid, Cyclophosphamid, Lomustin		mit Vorsicht anwenden		mit Vorsicht anwenden
Tyrosinkinasehemmer	Nilotinib, Lapatinib	mit Vorsicht anwenden			
	Dasatinib		mit Vorsicht anwenden		mit Vorsicht anwenden
hormonale Substanzen	Tamoxifen	mit Vorsicht anwenden			
	Bicalutamid		mit Vorsicht anwenden		mit Vorsicht anwenden
immunmodulierende Substanzen	Temsirolimus, Sirolimus		mit Vorsicht anwenden		mit Vorsicht anwenden

*Die Komedikation mit Dabigatran und Edoxaban stellt wegen der geringen Interaktion von Edoxaban bzw. keiner Interaktion von Dabigatran mit CYP3A4 mit Ausnahme von Nilotinib, Lapatinib und Tamoxifen kein Problem dar.*

## Therapiedauer

### Abwägung Dosis & Dauer

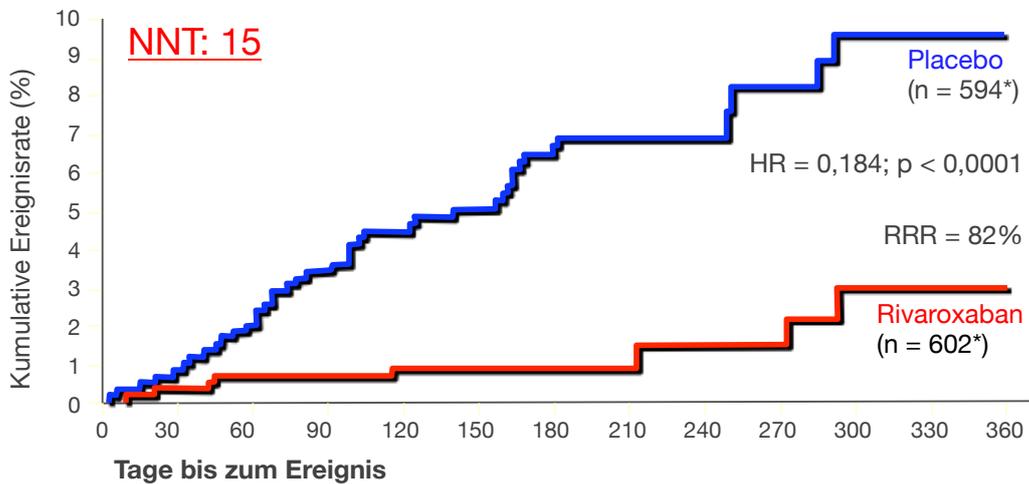
Patientenspezifika	Empfehlung	Anmerkung
<b>Hohes Rezidivrisiko:</b> persistierender schwerer Risikofaktor–z.B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktives Tumorleiden</li> <li>• schwere Thrombophilie (APS, P C/S; ggf. homoz. Defekte + Kombinationsdefekte)</li> </ul> proximales Rezidiv ohne RF CTEPH	<b>prolongierte AK</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• drg. empfohlen</li> <li>• Dosisreduktion nicht geprüft!</li> <li>• volle Erhaltungsdosis</li> </ul>	Bei erhöhtem Blutungsrisiko auch reduzierte Dosis erwägen
<b>Intermediäres Rezidivrisiko</b> kein oder schwacher auslösender RF <ul style="list-style-type: none"> <li>• CEDE</li> <li>• kleine OP &lt; 30 min</li> <li>• Klinikaufenthalt &lt;3d</li> <li>• Akute Bettlägrigkeit</li> <li>• Beinverletzung ohne Fraktur</li> <li>• Langstreckenflug</li> </ul>		
<b>Geringes Rezidivrisiko:</b> starker passagerer Risikofaktor <ul style="list-style-type: none"> <li>• OP, Trauma</li> <li>• Immobilisation, Hospitalisierung</li> <li>• Hormonwirkung (beendet, sonst mittl. Risiko)</li> </ul> US – TVT	<b>limitierte AK</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-6 Monate</li> <li>• 3 Monate</li> </ul>	

mod. nach: 2019 ESC Guidelines fEHJ (2019) oo,1 doi: 10.1093/eurheartj/ehz405

mod. nach: AK-Ampel Aktionsbündnis Thrombose Bauersachs R. Dtsch. Med Wochenschr. 2018; 143:1-6

## EINSTEIN-Extension: Ergebnisse

### Primärer Wirksamkeitsendpunkt (Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses)



Patientenzahl

Rivaroxaban	602	590	583	573	552	503	482	171	138	132	114	92	81
Placebo	594	582	570	554	521	467	444	164	138	133	110	93	85

The EINSTEIN Investigators *New England J Med* 2010; 363: 2499-2510 \*

ITT-Population = Intention-to-Treat-Population für den primären Wirksamkeitsendpunkt; VTE: Venöse Thromboembolie, HR = Hazard Ratio; RRR: Relative Risikoreduktion, NNT: Number Needed to Treat = Anzahl der behandelten Patienten, um 1 symptomatische VTE zu verhindern

### Primärer Sicherheitsendpunkt

n (%)	Placebo (n = 590#)	Rivaroxaban (n = 598#)
Schwere Blutungen	0	4 (0,7)*
Tödliche Blutungen	0	0
Blutungen in ein kritisches Organ	0	0
Assoziiert mit Hb-Abfall von $\geq 2$ g/dl und/oder Transfusion von $\geq 2$ Einheiten Vollblut oder EK		
Gastrointestinale Blutungen	0	3 (0,5)
Menorrhagie	0	1 (0,2)

**NNH ca. 139**

(p=0,11)

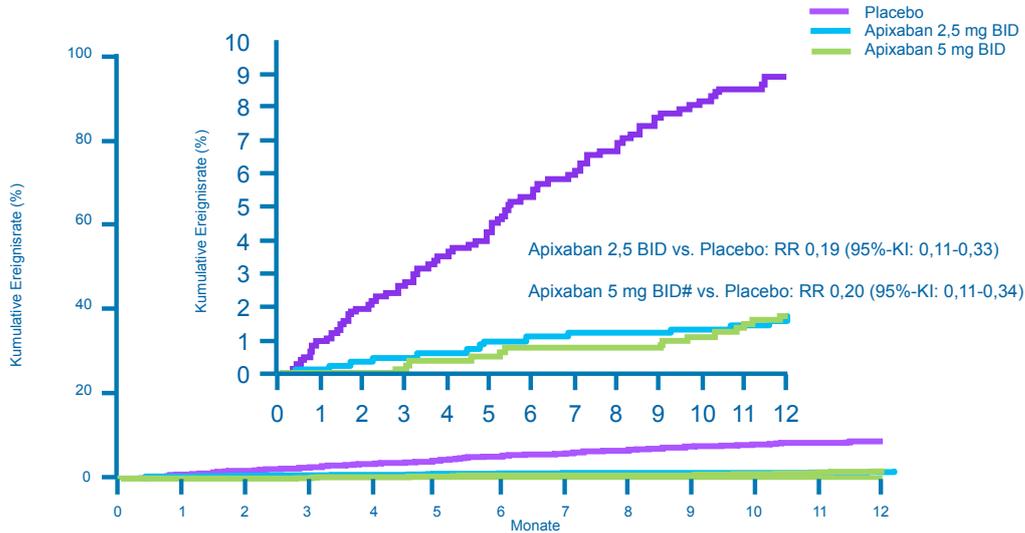
# Sicherheitspopulation

The EINSTEIN Investigators *New England J Med* 2010; 363: 2499-2510

EK: Erythrozyten-Konzentrat, NNH: Number Needed to Harm = Anzahl der behandelten Patienten, um 1 schwere Blutung zu verursachen.

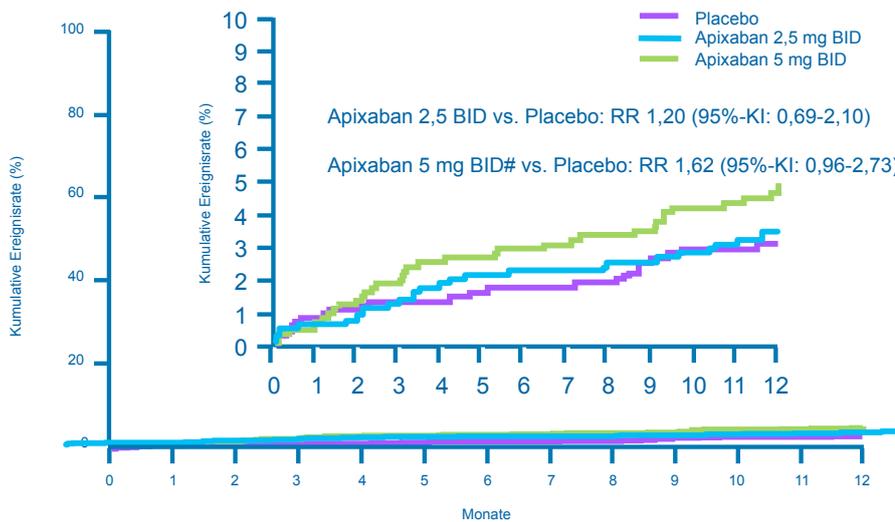
# AMPLIFY-EXT: Wirksamkeit

## Nicht tödliche oder tödliche VTE (sekundärer Endpunkt)



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

## Schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutung (sekundärer Endpunkt)



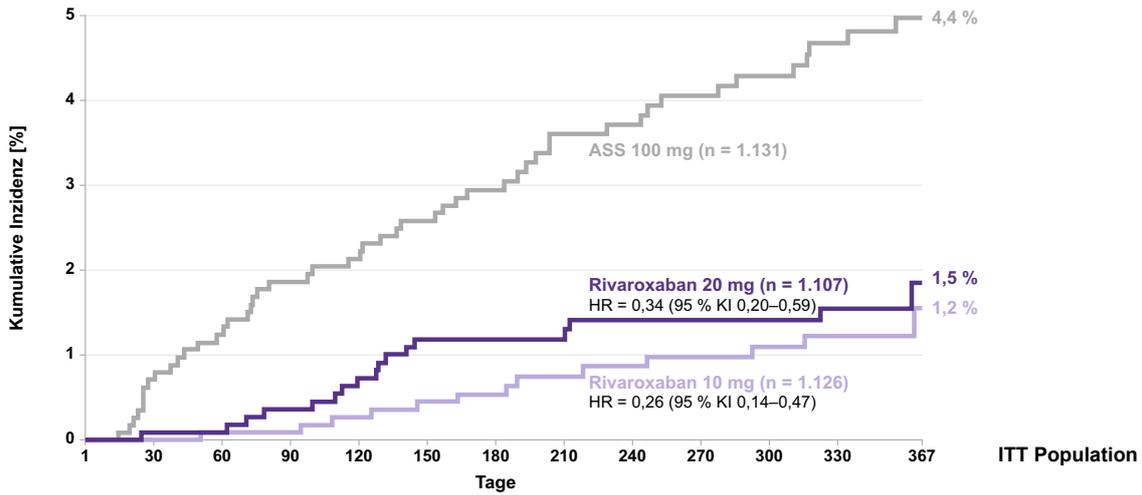
Anzahl der Risikofälle	Baseline	Monat 3	Monat 6	Monat 9	Monat 12
Apixaban 2,5 mg	840	786	759	737	354
Apixaban 5 mg	811	751	716	689	331
Placebo	823	749	687	651	298

# : Die 5 mg BID ist nicht zur Prophylaxe rezidivierender TVT und LE zugelassen

# EINSTEIN CHOICE

## VTE-Rezidive unter Rivaroxaban vs. ASS

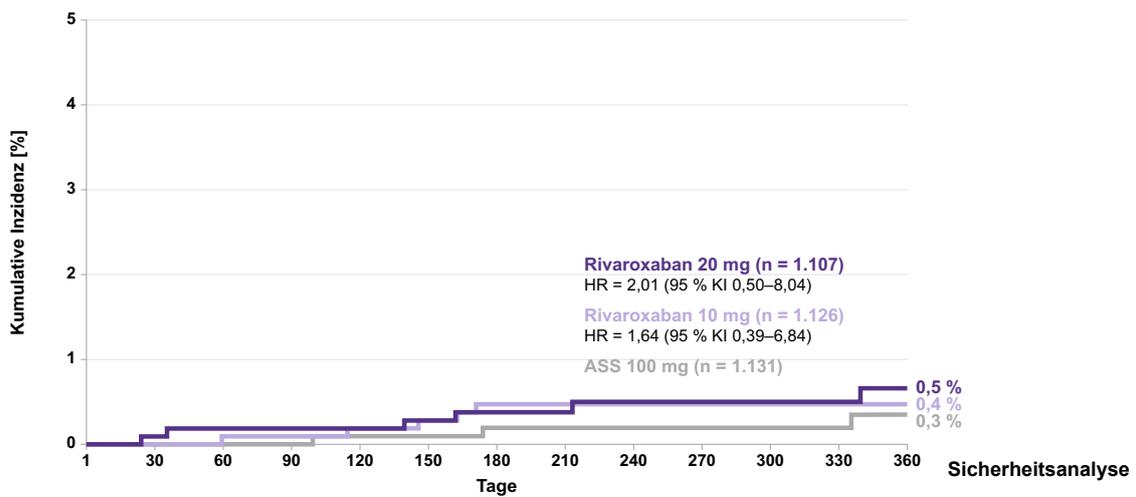
### Überlegene Rezidivreduktion mit beiden Rivaroxaban-Dosierungen



ASS: Acetylsalicylsäure, VTE: venöse Thromboembolie, HR: hazard ratio, KI: Konfidenzintervall, ITT Population: intention-to-treat Population

## Raten schwerer Blutungen unter Rivaroxaban vs. ASS

### Die Raten schwerer Blutungen lagen $\leq 0,5\%$ und auf vergleichbar niedrigem Niveau

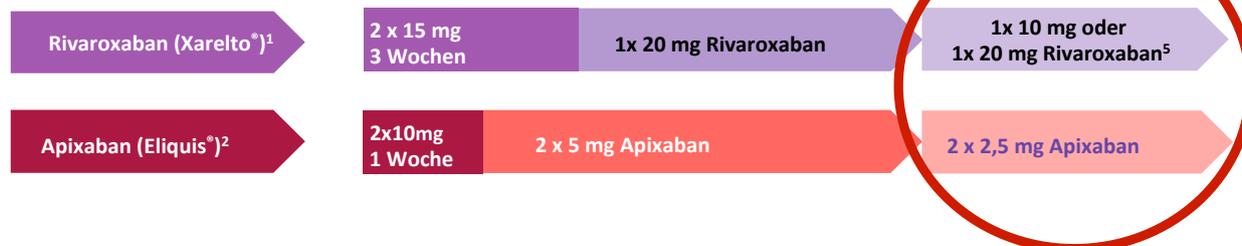


Keine Ereignisse nach Tag 360 bis zum Tag 480

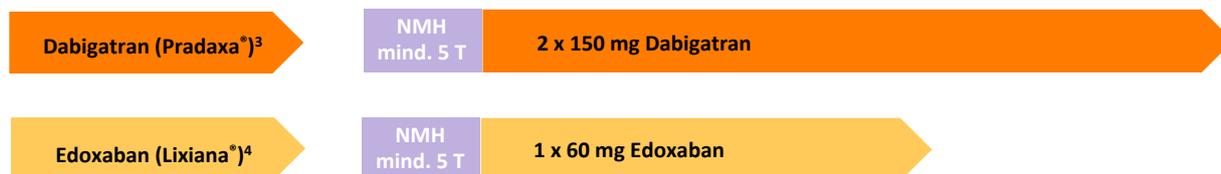
ASS: Acetylsalicylsäure, HR: hazard ratio, KI: Konfidenzintervall

## Akute, mittel- und langfristige Therapie bei VTE - DOAK

### Einzelsubstanz – Dosiswechsel



### Substanzwechsel



1 Bayer Pharma AG: Fachinformation „Xarelto® 15 mg Filmtabletten“. Stand: Juli 2019

2 Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG: Fachinformation „Eliquis® 5 mg Filmtabletten“. Stand: Juli 2019

3 Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation „Pradaxa® 150 mg Hartkapseln“. Stand: Mai 2019

4 Daiichi Sankyo Europe GmbH: Fachinformation „Lixiana® Filmtabletten“. Stand: Mai 2019

## Therapiedauer Abwägung Dosis & Dauer

Patientenspezifika	Empfehlung	Anmerkung
<p><b>Hohes Rezidivrisiko:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>persistierender schwerer Risikofaktor–z.B.:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>aktives Tumorleiden</li> <li>schwere Thrombophilie (APS, P C/S; ggf. homoz. Defekte + Kombinationsdefekte)</li> </ul> </li> <li>proximales Rezidiv ohne RF</li> <li>CTEPH</li> </ul>	<p><b>prolongierte AK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>drg. empfohlen</li> <li>Dosisreduktion nicht geprüft!</li> <li>volle Erhaltungsdosis</li> </ul>	<p>Bei erhöhtem Blutungsrisiko auch reduzierte Dosis erwägen</p>
<p><b>Intermediäres Rezidivrisiko</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kein oder schwacher auslösender RF</li> <li>CEDE</li> <li>kleine OP &lt; 30 min</li> <li>Klinikaufenthalt &lt;3d</li> <li>Akute Bettlägrigkeit</li> <li>Beinverletzung ohne Fraktur</li> <li>Langstreckenflug</li> </ul>	<p><b>prolongierte AK ±</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>indiv. Entscheidung</li> <li>ggf. reduzierte Erhaltungsdosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>indiv. Kriterien</li> <li>TVT – LE?</li> <li>Patientenpräferenz</li> </ul>

Kriterium	für / gegen fortgesetzte Therapie	
	für fortgesetzte Therapie	gegen fortgesetzte Therapie
Risikofaktor	fortbestehend	passager
Genese	unklar	getriggert
Rezidiv	ja	nein
Blutungsrisiko	gering	hoch
Bisherige Antikoagulationsqualität	gut	schlecht
D-Dimere (nach Therapieende)	erhöht	normal
Residualthrombus	vorhanden	fehlend
Geschlecht	Mann	Frau
Thrombus-Ausdehnung	langstreckig	kurzstreckig
Thrombus-Lokalisation	proximal	distal
Schwere Thrombophilie	ja*	nein**
Patientenpräferenz	dafür	dagegen

\* z.B. Antiphospholipid-Syndrom,  
 \*\* z.B. Heterozygote Faktor V- oder heterozygote Prothrombinmutation

## Therapiedauer

### Abwägung Dosis & Dauer

Patientenspezifika	Empfehlung	Anmerkung
<b>Hohes Rezidivrisiko:</b> persistierender schwerer Risikofaktor–z.B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktives Tumorleiden</li> <li>• schwere Thrombophilie (APS, P C/S; ggf. homoz. Defekte + Kombinationsdefekte)</li> <li>proximales Rezidiv ohne RF</li> <li>CTEPH</li> </ul>	<b>prolongierte AK</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• drg. empfohlen</li> <li>• Dosisreduktion nicht geprüft!</li> <li>• volle Erhaltungsdosis</li> </ul>	Bei erhöhtem Blutungsrisiko auch reduzierte Dosis erwägen
<b>Intermediäres Rezidivrisiko</b> kein oder schwacher auslösender RF <ul style="list-style-type: none"> <li>• CEDE</li> <li>• kleine OP &lt; 30 min</li> <li>• Klinikaufenthalt &lt;3d</li> <li>• Akute Bettlägrigkeit</li> <li>• Beinverletzung ohne Fraktur</li> <li>• Langstreckenflug</li> </ul>	<b>prolongierte AK ±</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• indiv. Entscheidung</li> <li>• ggf. reduzierte Erhaltungsdosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• indiv. Kriterien</li> <li>• TVT – LE?</li> <li>• Patientenpräferenz</li> </ul>
<b>Geringes Rezidivrisiko:</b> starker passagerer Risikofaktor <ul style="list-style-type: none"> <li>• OP, Trauma</li> <li>• Immobilisation, Hospitalisierung</li> <li>• Hormonwirkung (beendet, sonst mittl. Risiko)</li> <li>US – TVT</li> </ul>	<b>limitierte AK</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-6 Monate</li> <li>• 3 Monate</li> </ul>	

mod. nach: 2019 ESC Guidelines fEHJ (2019) oo,1 doi: 10.1093/eurheartj/ehz405

mod. nach: AK-Ampel Aktionsbündnis Thrombose Bauersachs R. Dtsch. Med Wochenschr. 2018; 143:1-6

## Zum Merken!

Die VTE-Initialtherapie wird zunehmend mit NOAC's durchgeführt. Rivaroxaban / Apixaban sind primär – ohne NMH Vortherapie – einsetzbar.

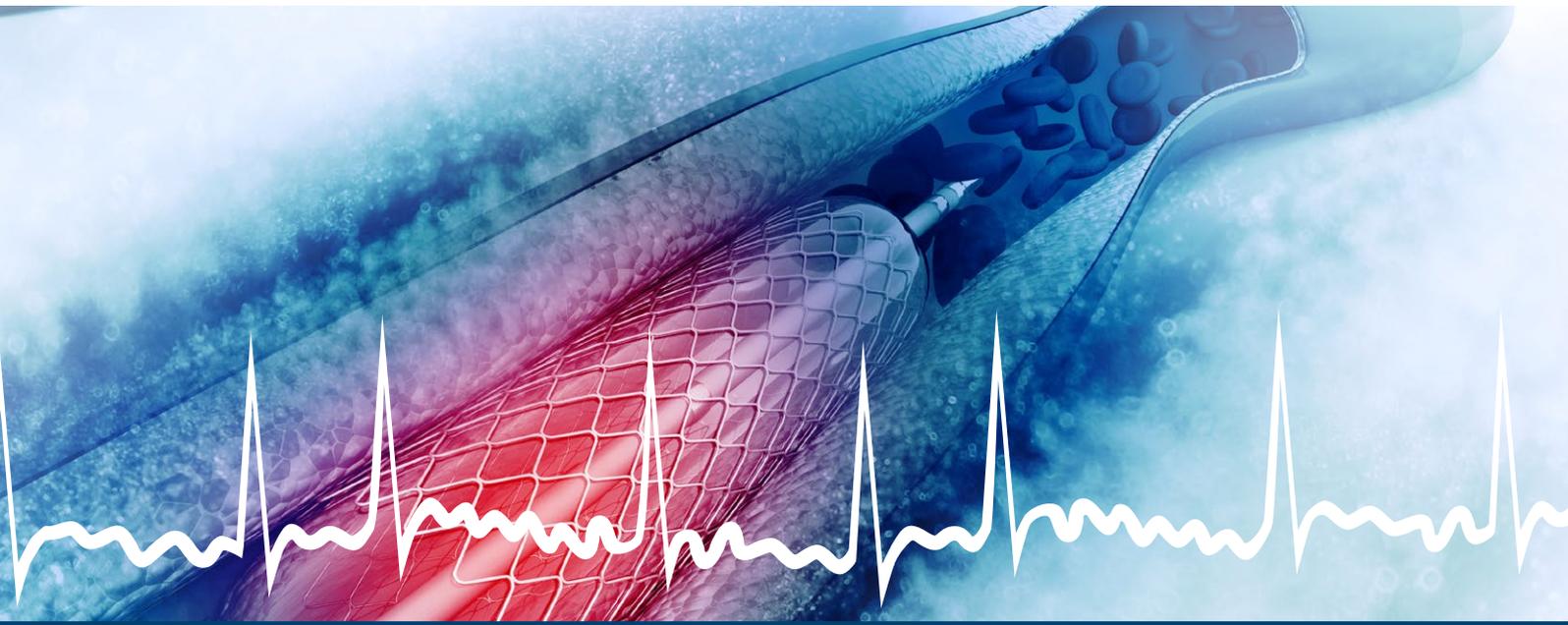
Patienten mit aktiver Tumorerkrankung können – alternativ zu NMH – mit NOACs behandelt werden. Studiendaten liegen für die 3 Xa-Antagonisten vor.

Vorsicht ist bei Tumorpatienten geboten bei:

- florider oder erwartbarer Mukositis
- blutungsträchtigen Tumoren (gastrointestinal)
- bekannter oder erwartbarer Thrombozytopenie  $<50000 /\mu\text{l}$
- blutungsfördernden Therapien (Angiogenesehemmer)
- potenziellen Interaktionen der NOACs mit Tumorthapeutika

Die Entscheidung über eine verlängerten Erhaltungstherapie erfordert v.a. die Bewertung der Genese und Lokalisation der VTE sowie die Abschätzung des Blutungsrisikos unter Beachtung der Patientenpräferenz

- relevante persistierende Risikofaktoren: prolongierte Therapie ohne Dosisreduktion
- relevante passagere Risikofaktoren oder US-TVT: begrenzte Therapie von 3 (-6) M.
- keine / irrelevante Risikofaktoren: individuelle Abwägung, Primat: prolongierte Therapie mit reduzierter Dosis Rivaroxaban / Apixaban nach Monat 6



# Vorhofflimmern und Stent – Wann welche Behandlungsstrategie für wen?

*Prof. Dr. med. Uwe Zeymer  
Klinikum Ludwigshafen*

## Zusammenfassung:

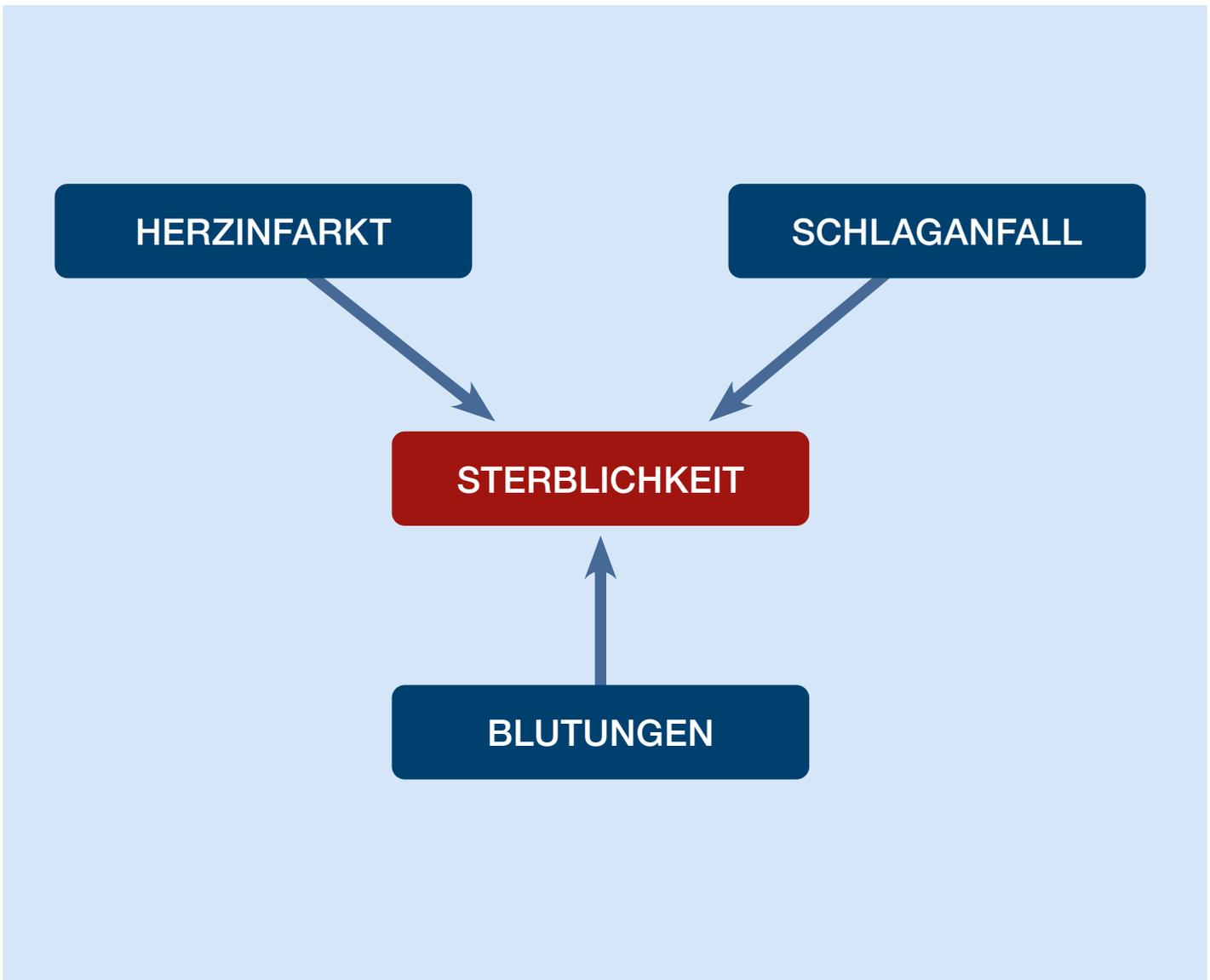
- Konsistente Senkung der Blutungsrate mit NOAKs gegenüber VKAs sowohl ohne als auch mit Thrombozytenhemmung
- Clopidogrel Standard im Rahmen der Kombinationstherapie
- Prasugrel oder Ticagrelor nur in Ausnahmefällen, z.B. Stentthrombose unter Clopidogrel
- Kombinations-Therapie mit VKA nicht mehr zu empfehlen
- ASS in den meisten Fällen nur noch peri-interventionell
- NOAK + Clopidogrel mit bestem Risiko-Nutzen Profil
- Prasugrel und Ticagrelor nur in Ausnahmefällen
- Bei hohem Stentthrombose-Risiko zusätzliche Gabe von ASS über 1- (3) Monate
- Bei ACS ohne Stent und nach einem Jahr nach ACS ist in aller Regel eine alleinige orale Antikoagulation mit VKAs oder NOAKs ausreichend.

## Zertifizierung

*Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 3 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D).*

*Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.*

## Antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern und PCI

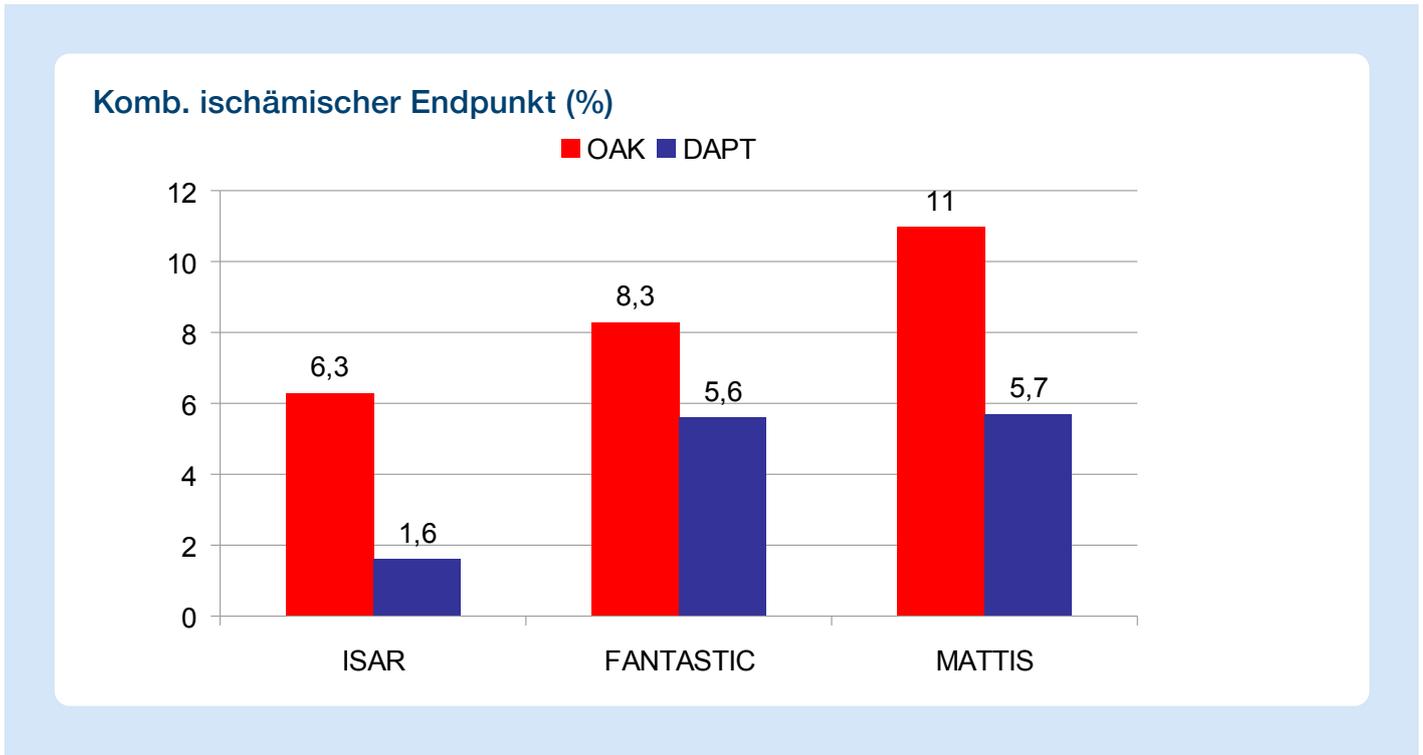


### Vorhofflimmern und Stent

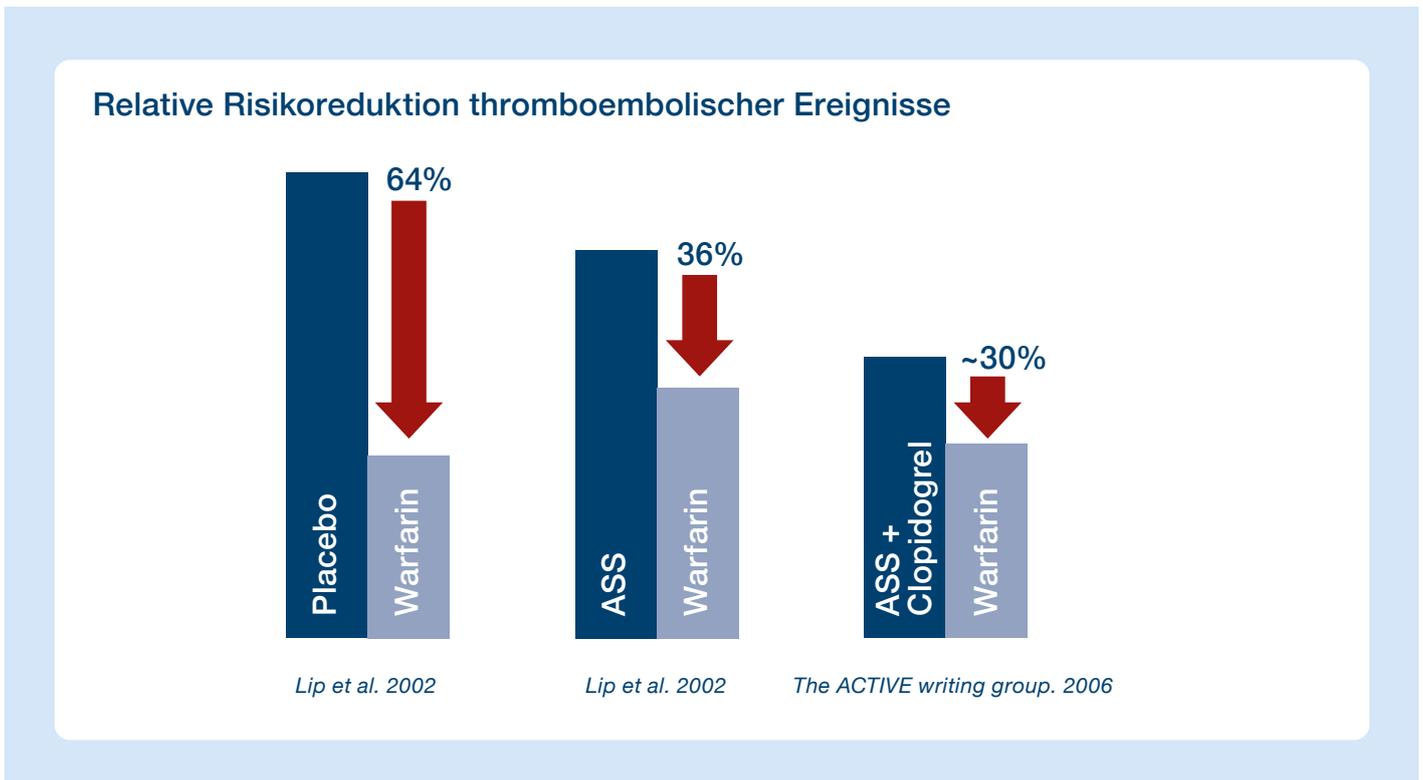
#### Fragen

- VKA oder NOAK?
- Clopidogrel oder Ticagrelor?
- Wie lange ASS?

## Orale Antikoagulation nach Bare-metal Stent

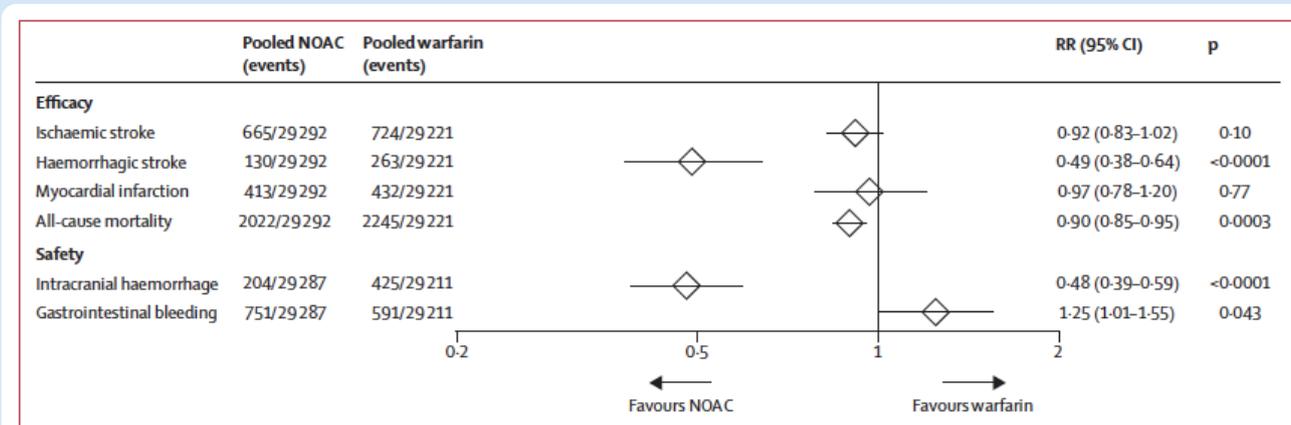


## Orale Antikoagulation vs. Thrombozytenhemmung bei Vorhofflimmern



Modifiziert nach Lip GYH et al. *BMJ* 2002; 325:1022–1025 Mod. n. The ACTIVE Writing Group *Lancet* 2006; 367: 1903–1912.

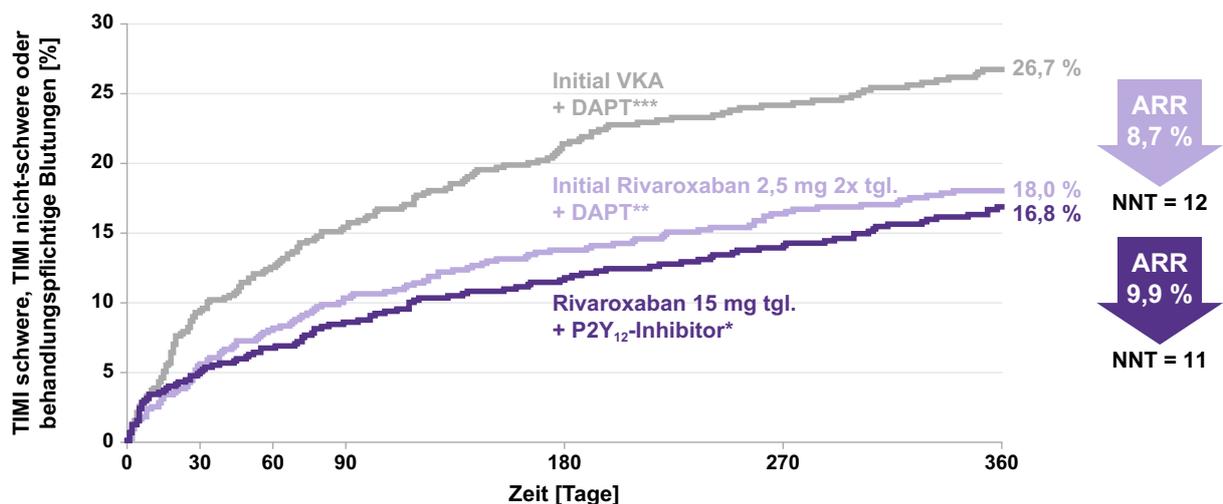
## NOAKs versus VKA bei Vorhofflimmern



Ruf CT et al, Lancet 2014; 383:955-62

## PIONEER AF-PCI Primärer Sicherheitsendpunkt TIMI klinisch relevante Blutungen

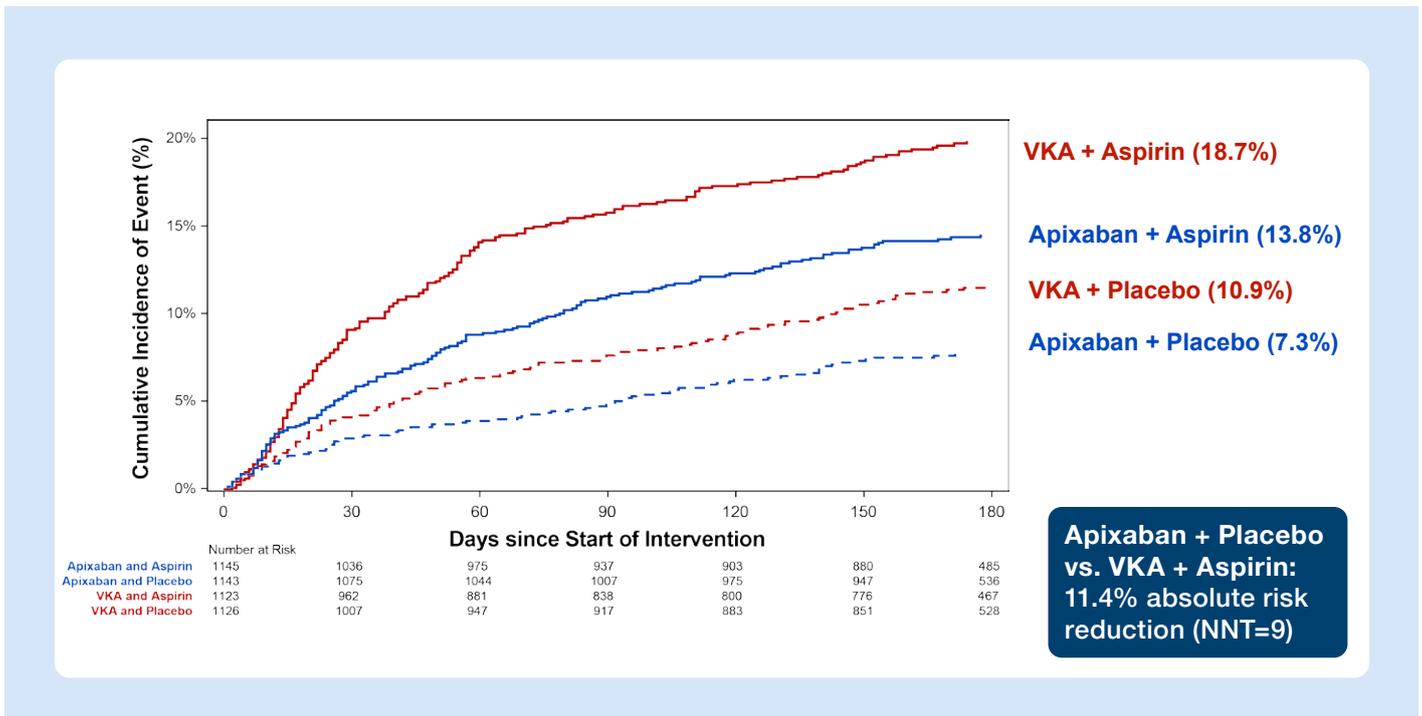
Beide Rivaroxaban-Strategien führten zu einer signifikanten Verbesserung der Sicherheitsendpunkte



\*\*\* Gruppe 1: n = 696, HR vs. Gruppe 3: 0,59 (95 % KI 0,47-0,76); p < 0,001  
 \*\*\* Gruppe 2: n = 706, HR vs. Gruppe 3: 0,63 (95 % KI 0,50-0,80); p < 0,001  
 \*\*\* Gruppe 3: n = 697

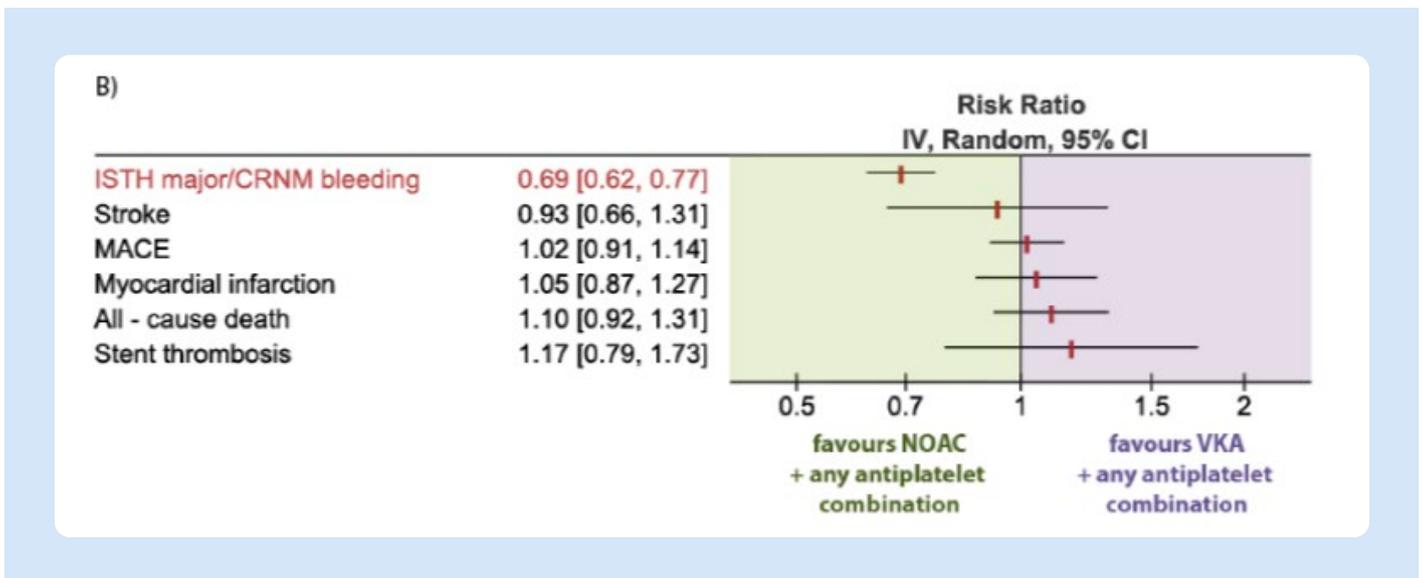
PCI: perkutane Koronarintervention, TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction, VKA: Vitamin-K-Antagonist, DAPT: Duale Thrombozytenhemmung, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, ARR: absolute Risikoreduktion, NNT: number needed-to-treat  
 Pioneer AF-PCI ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Sicherheitsstudie. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in der Wirksamkeit nachzuweisen. Die Erfahrungen mit Rivaroxaban plus P2Y<sub>12</sub>-Hemmer sind daher begrenzt.

## Major / CRNM Bleeding\* in AUGUSTUS



\*ISTH - definition  
Lopez RD, et al, N Engl J Med 2019

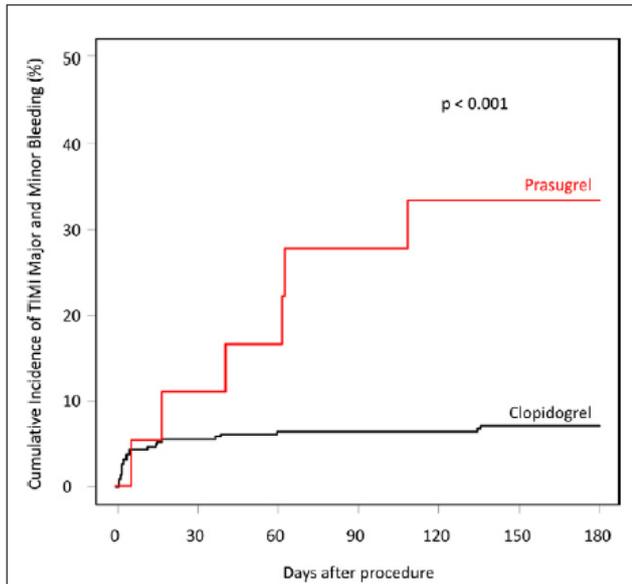
## Meta-Analyse NOAKs versus VKAs



Eyileten C, et al, J Clin Med 2020; 9:1120

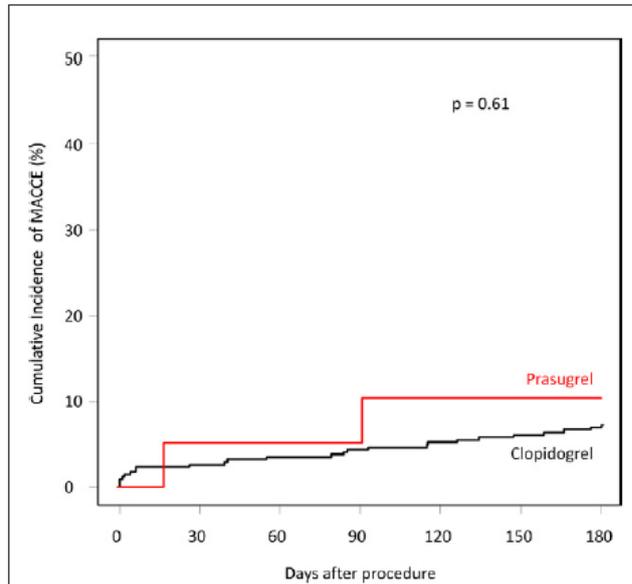
**Fazit: Konsistente Senkung der Blutungsrate mit NOAKs gegenüber VKAs sowohl ohne als auch mit Thrombozytenhemmung**

## Triple-Therapie mit Prasugrel versus Clopidogrel



**Figure 1** Composite of TIMI Major and Minor Bleeding

Kaplan-Meier analysis for the primary endpoint (cumulative incidence of Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] major bleeding and TIMI minor bleeding) at 6 months.



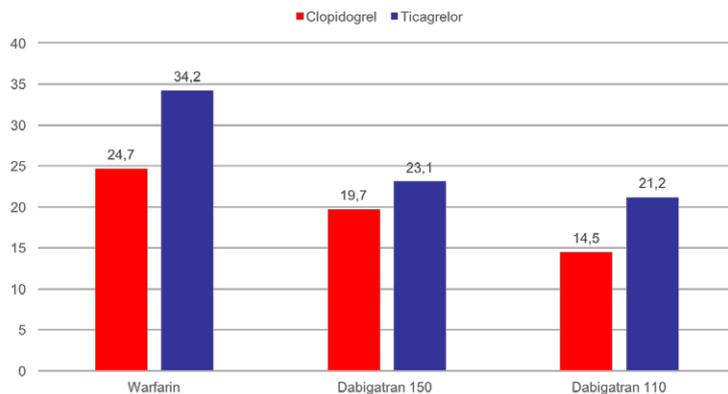
**Figure 2** Composite of Death, Myocardial Infarction, Ischemic Stroke, or Stent Thrombosis

Kaplan-Meier analysis for the secondary endpoint (MACCE: cumulative incidence of death, myocardial infarction, ischemic stroke, or stent thrombosis) at 6 months. MACCE = major adverse cardiovascular and cerebrovascular ischemic event(s).

Sarafoff et al, J Am Coll Cardiol 2013

## Blutungen mit Ticagrelor vs. Clopidogrel in RE-DUAL PCI (nicht-randomisiert)

### Bleedings (ISTH major und CRNM) (%)



Oldgren et al, Eur Heart J 2019

### Fazit:

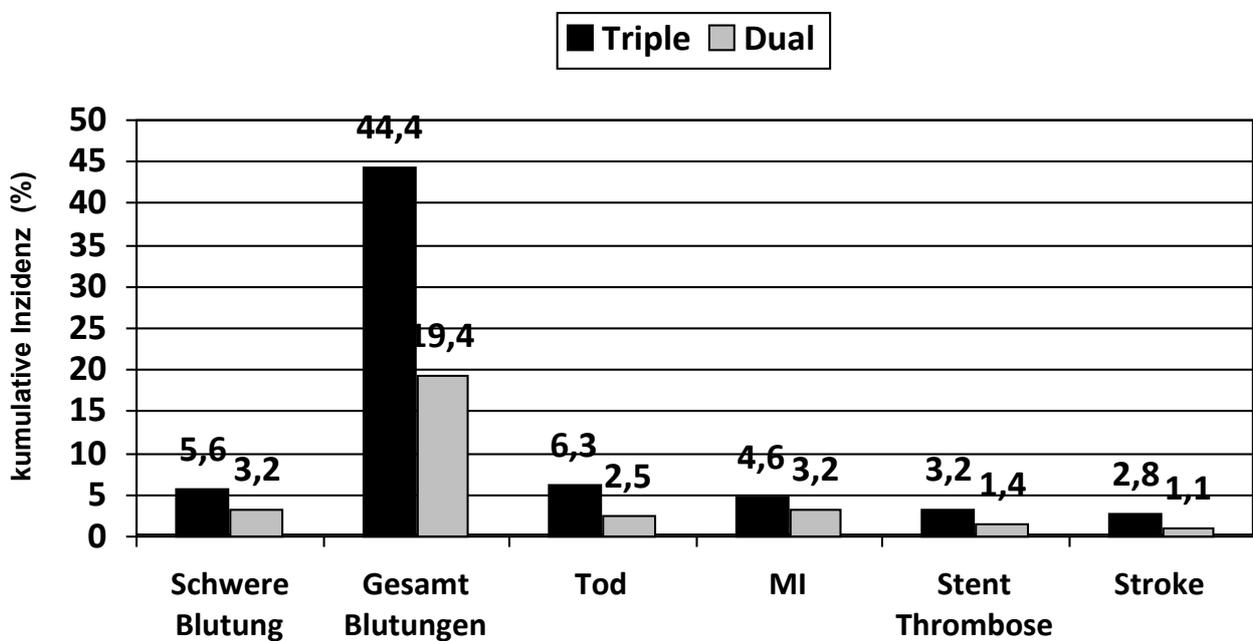
- Clopidogrel Standard im Rahmen der Kombinations-therapie
- Prasugrel oder Ticagrelor nur in Ausnahmefällen, z.B. Stent-thrombose unter Clopidogrel

## ASS im Rahmen der Kombinationstherapie

- Überhaupt notwendig?
- Wenn, wie lange?

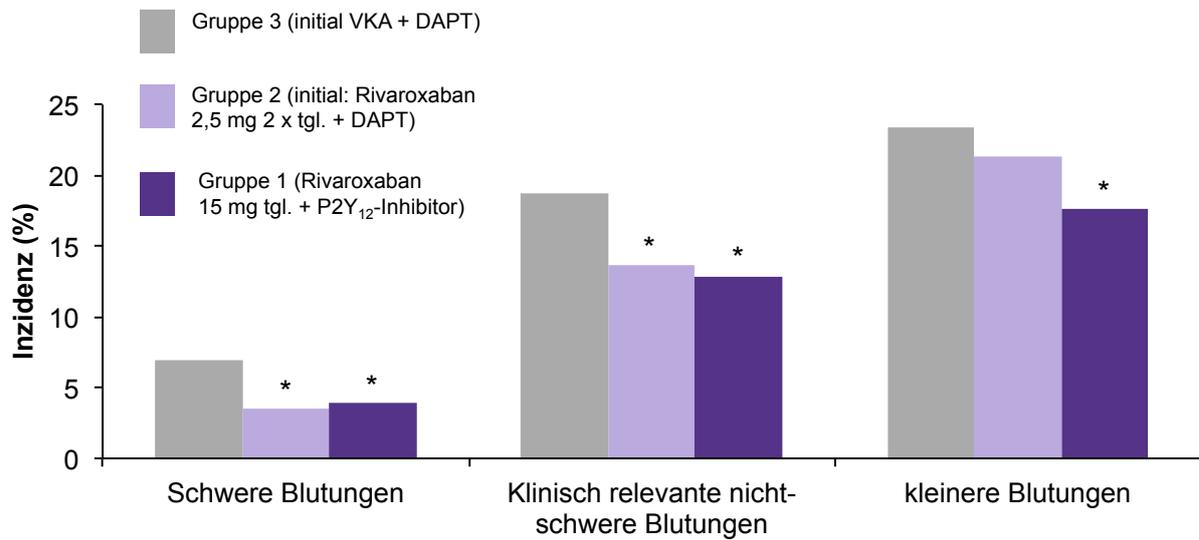
### WOEST-Studie (n=579)

VKA+Clopidogrel versus Triple-Therapie



## PIONEER AF-PCI

Signifikante Reduktion ISTH schwerer Blutungen unter beiden Rivaroxaban-Strategien vs. VKA



**Häufigkeit tödlicher Blutungen: 0,3% Gruppe 1, 0,3% Gruppe 2, 0,7% Gruppe 3**

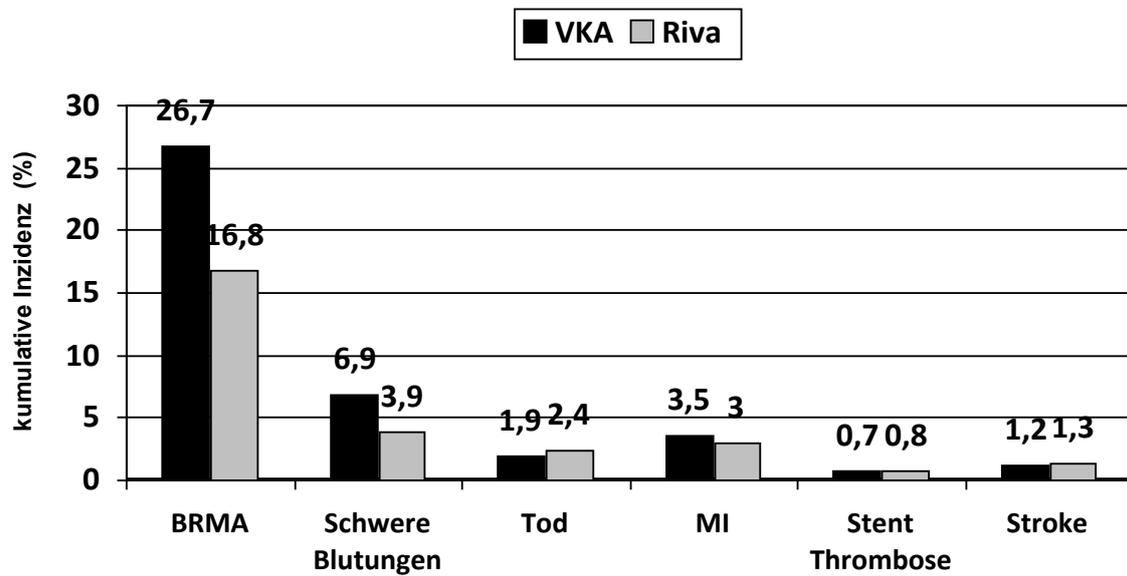
\* $p < 0.05$  vs. Gruppe 3

*Pioneer AF-PCI ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Sicherheitsstudie. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in der Wirksamkeit nachzuweisen. Die Erfahrungen mit Rivaroxaban plus P2Y<sub>12</sub>-Hemmer sind daher begrenzt.*

**Beide Rivaroxaban-Strategien sind vs. VKA + DAPT mit einer signifikanten Reduktion der schweren und klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen nach ISTH verbunden.**

## PIONEER AF-Studie

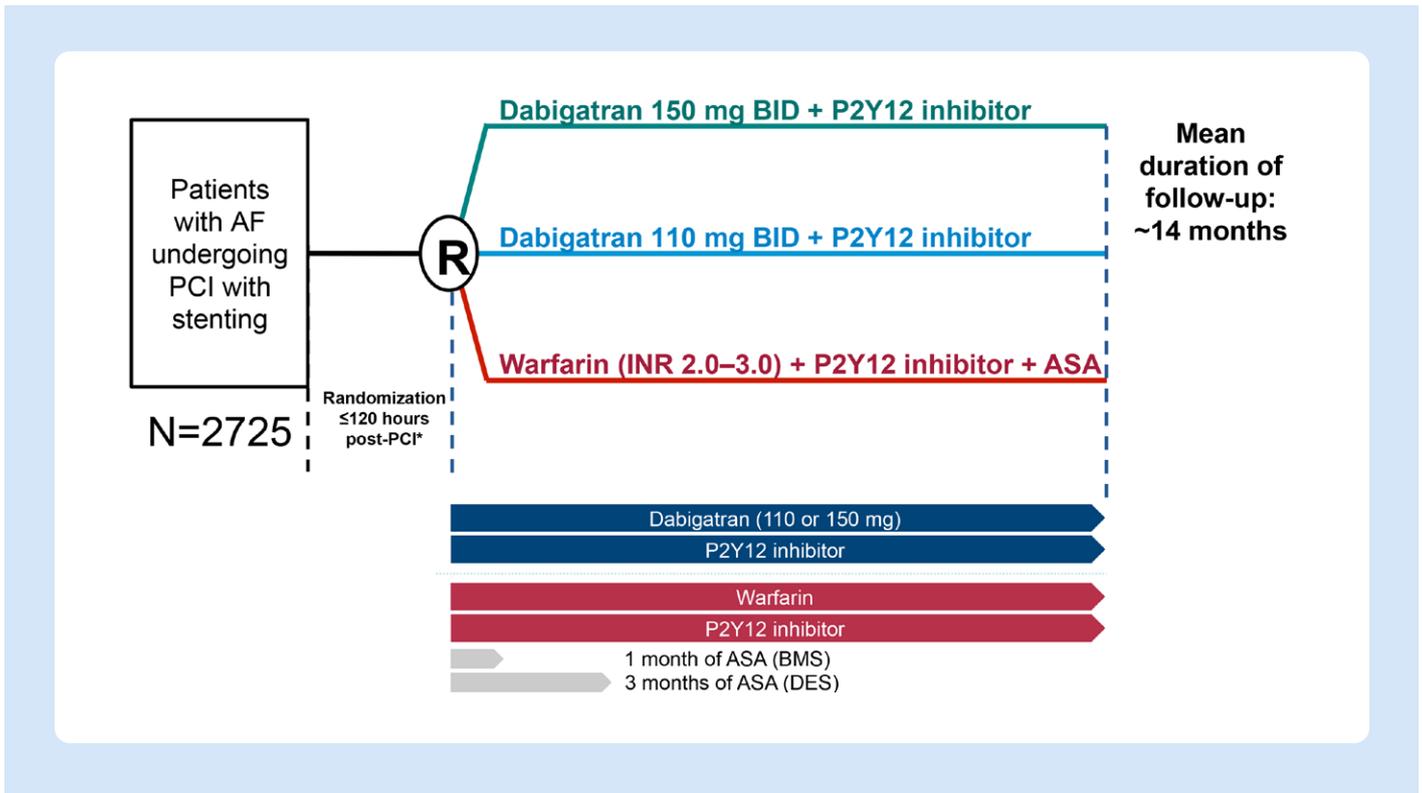
### Rivaroxaban + Clopidogrel versus VKA Triple-Therapie



BRMA – Bleeding requiring medical attention

Pioneer AF-PCI ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Sicherheitsstudie. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in der Wirksamkeit nachzuweisen. Die Erfahrungen mit Rivaroxaban plus P2Y<sub>12</sub>-Hemmer sind daher begrenzt.

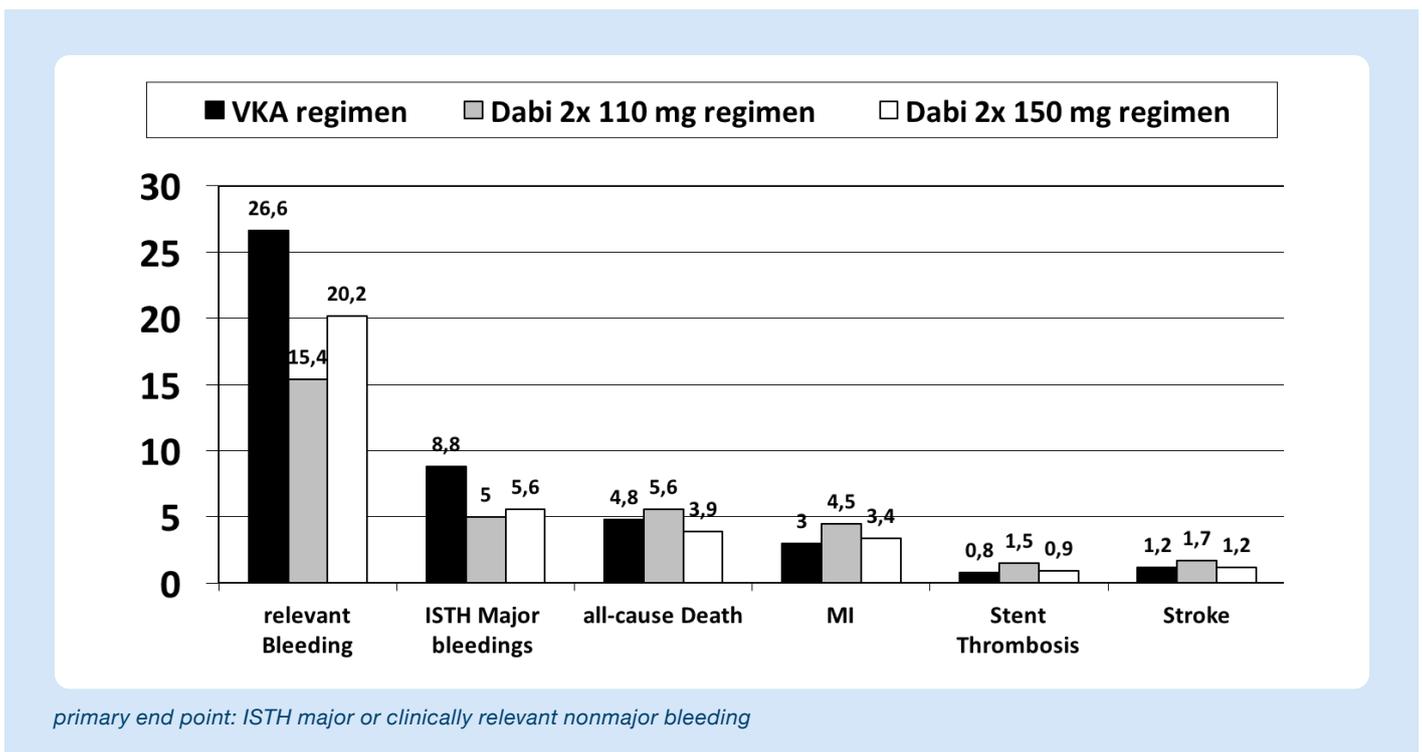
## RE-DUAL-PCI Study Design:



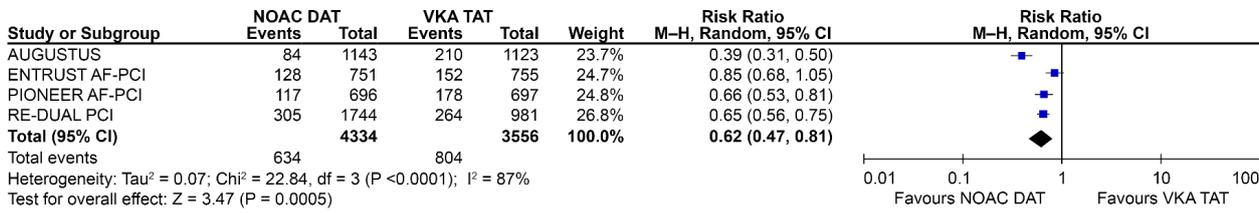
PROBE, prospective, randomized, open, blinded end-point; R, randomization; BMS, bare metal stent; DES, drug-eluting stent. ClinicalTrials.gov: NCT02164864; Cannon C et al. Clin Cardiol 2016

## Re-DUAL PCI Studie

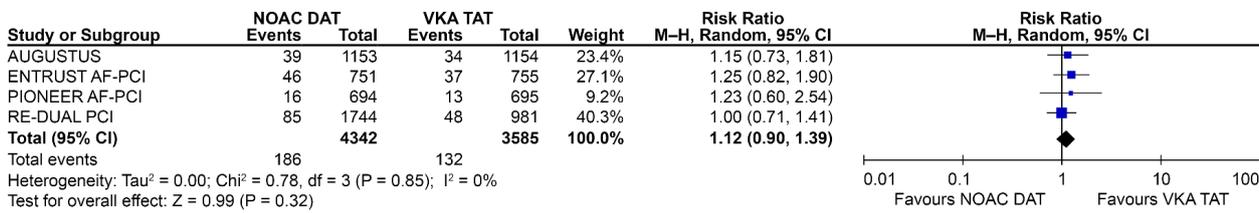
### Dabigatran + P2Y12 versus VKA Triple-Therapie



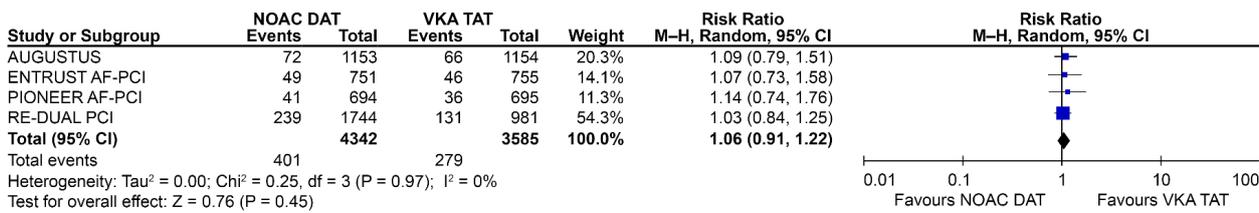
### ISTH Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding



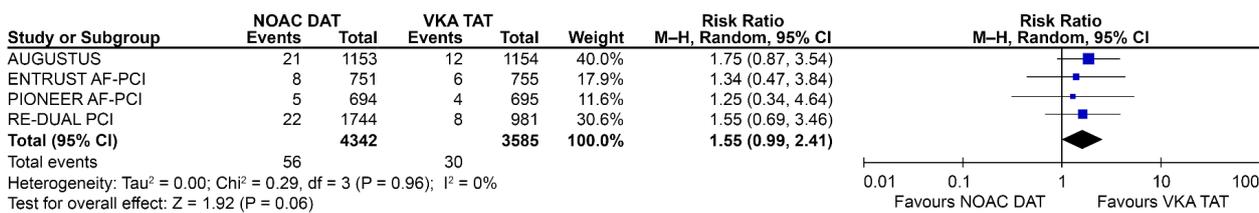
### All-Cause Death



### Major Adverse Cardiovascular Events as Defined by Trials

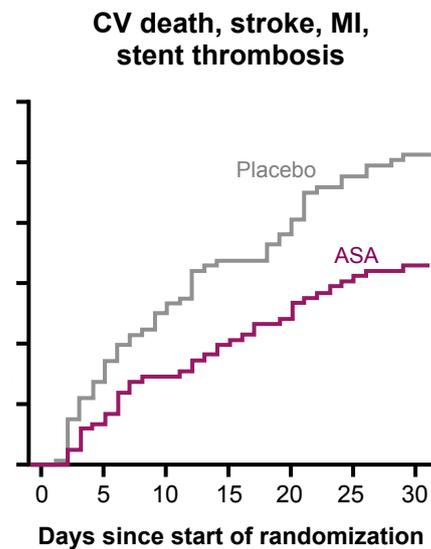
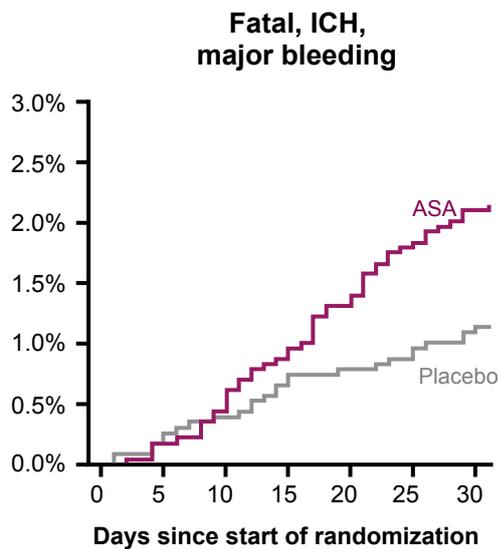


### Stent Thrombosis

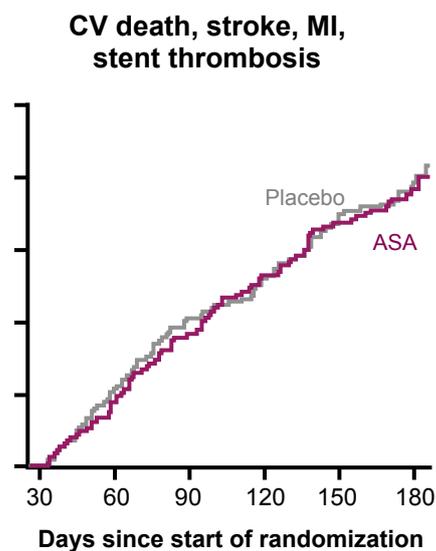
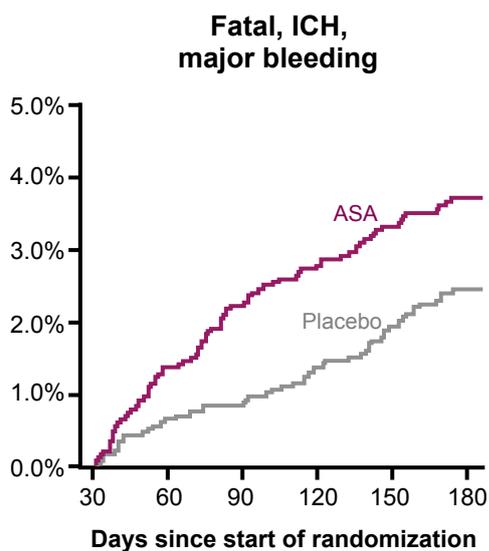


## Einfluss von ASS auf Blutungs- und ischämische Endpunkte in den ersten 30 Tagen und danach in AUGUSTUS

### Severe bleeding and ischemic outcomes from randomization to 30 days

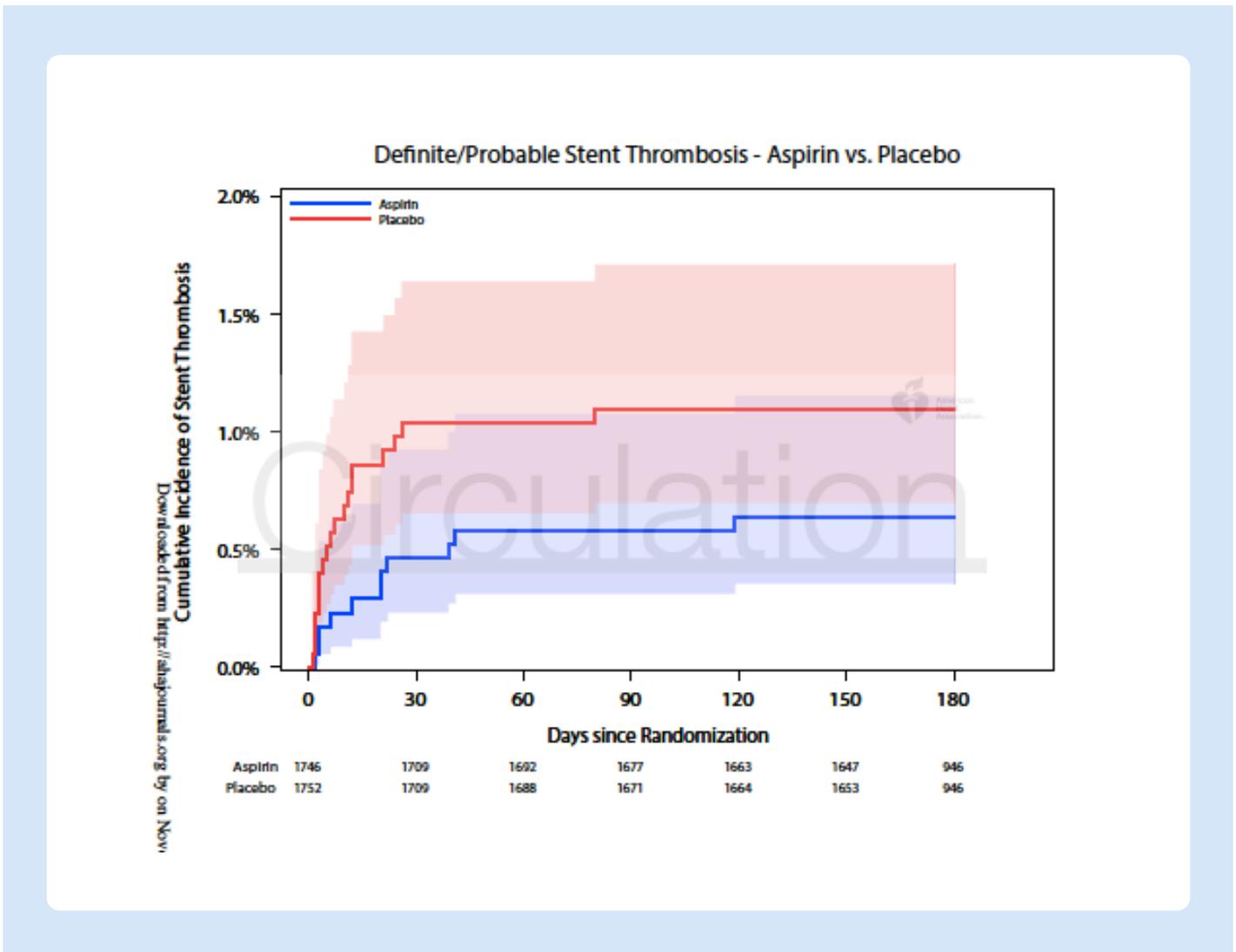


### Severe bleeding and ischemic outcomes from 30 days to 6 months



# AUGUSTUS

## Einfluss von ASS auf die Stentthrombose

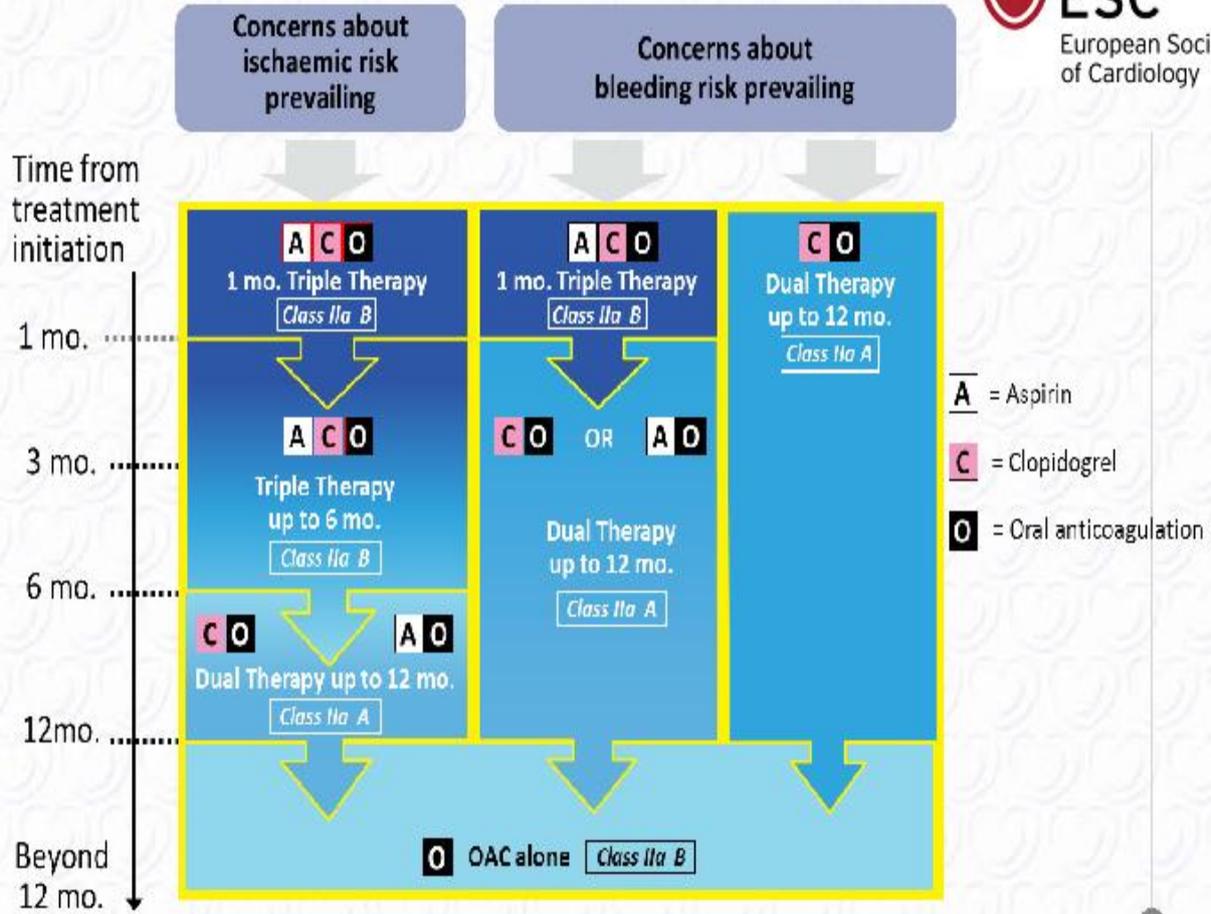


Alexander JH, et al. *Circulation* 2020; doi 10.1161/circulationaha.120.046534; [Epub ahead of print].

2017 ESC Focused update

Algorithm for dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with an indication for oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention (PCI)

Patients with an indication for oral anticoagulation undergoing PCI

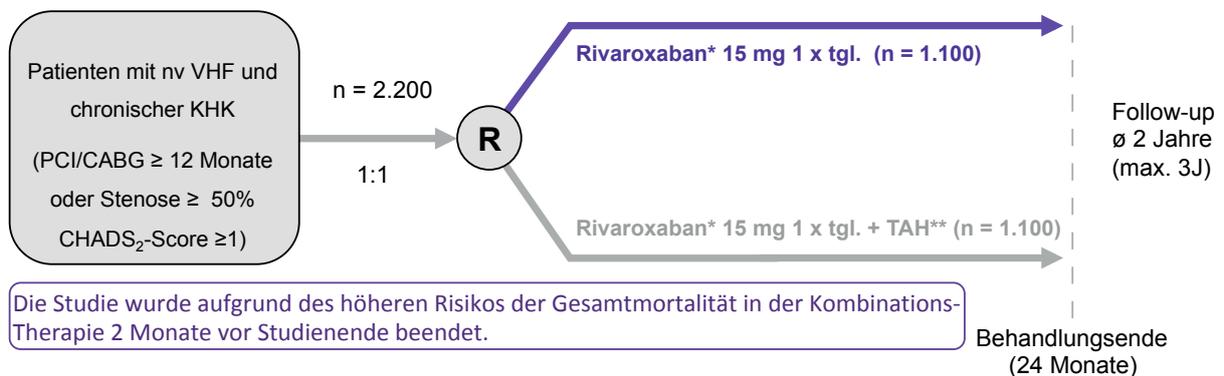


2017 ESC Focused Update on DAPT in Coronary Artery Disease, developed in collaboration with EACTS (European Heart Journal 2017 - doi:10.1093/eurheartj/ehx419)

## Rivaroxaban Monotherapie versus Rivaroxaban + ASS bei Patienten mit nv VHF und chronischer KHK

Japanische, multizentrische, prospektive, randomisierte, open-label Vergleichsstudie

**Studienziel:** Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Rivaroxaban Monotherapie im Vergleich zur Kombinationstherapie von Rivaroxaban plus TAH bei Patienten mit nv VHF und chronischer KHK mehr als 1 Jahr nach Revaskularisation oder bestätigter KHK



\* KrCl 15 – 49 ml/min: 10 mg 1 x tägl., KrCl ≥ 50 ml/min: 15 mg 1 x tägl., gemäß der in Japan zugelassene Dosierungen zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nv VHF; pharmakokinetische Simulationsdaten zeigten, dass die Verteilung der maximalen Konzentration vergleichbar ist zwischen 15 mg Rivaroxaban 1 x tgl. bei japanischen nv VHF Patienten mit der max. Konzentration bei kaukasischen nv VHF Patienten, die 20 mg Rivaroxaban 1 x tgl. erhalten.

\*\*entweder Aspirin oder ein P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor nach Ermessen des behandelnden Arztes.

nv VHF: nicht-valvuläres Vorhofflimmern; KHK: koronare Herzerkrankung; TAH: Thrombozytenaggregationshemmer

## Rivaroxaban Monotherapie versus Rivaroxaban + ASS bei Patienten mit nv VHF und chronischer KHK

**Table 2.** Primary and Secondary Efficacy and Safety End Points.\*

End Point	Rivaroxaban Monotherapy (N= 1107)	Combination Therapy (N= 1108)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
	<i>no. of patients (% per patient-yr)</i>			
<b>Primary efficacy end point</b>				
Cardiovascular events or death from any cause	89 (4.14)	121 (5.75)	0.72 (0.55–0.95)	<0.001
<b>Secondary efficacy end points</b>				
Cardiovascular events				
Ischemic stroke	21 (0.96)	28 (1.31)	0.73 (0.42–1.29)	
Hemorrhagic stroke	4 (0.18)	13 (0.60)	0.30 (0.10–0.92)	
Myocardial infarction	13 (0.59)	8 (0.37)	1.60 (0.67–3.87)	
Unstable angina requiring revascularization	13 (0.59)	18 (0.84)	0.71 (0.35–1.44)	
Systemic embolism	2 (0.09)	1 (0.05)	1.97 (0.18–21.73)	
Death				
Cardiovascular	41 (1.85)	73 (3.37)	0.55 (0.38–0.81)	
Noncardiovascular	26 (1.17)	43 (1.99)	0.59 (0.36–0.96)	
Noncardiovascular	15 (0.68)	30 (1.39)	0.49 (0.27–0.92)	
Ischemic cardiovascular events or death‡	114 (5.37)	141 (6.77)	0.80 (0.62–1.02)	
Net adverse clinical events§	84 (3.90)	131 (6.28)	0.62 (0.47–0.82)	
<b>Primary safety end point</b>				
Major bleeding¶	35 (1.62)	58 (2.76)	0.59 (0.39–0.89)	0.01
<b>Secondary safety end points</b>				
Any bleeding	146 (7.22)	238 (12.72)	0.58 (0.47–0.71)	
Nonmajor bleeding	121 (5.89)	198 (10.31)	0.58 (0.46–0.72)	

## Empfehlungen ACS/PCI und Vorhofflimmern

- Kombinations-Therapie mit VKA nicht mehr zu empfehlen
- ASS in den meisten Fällen nur noch peri-interventionell
- NOAK + Clopidogrel mit bestem Risiko-Nutzen Profil
- Prasugrel und Ticagrelor nur in Ausnahmefällen
- Bei hohem Stentthrombose-Risiko zusätzliche Gabe von ASS über 1- (3) Monate
- Bei ACS ohne Stent und nach einem Jahr nach ACS ist in aller Regel eine alleinige orale Antikoagulation mit VKAs oder NOAKs ausreichend.

## Dosierungen der OAK während der Kombinationstherapie mit Thrombozytenhemmern nach PCI/ACS bei nv Vorhofflimmern

- VKA : INR 2-2,5
- Apixaban: 2 x 5 (2,5 ) mg
- Dabigatran: 2 x 150 (110 mg) mg
- Edoxaban: 60 (30) mg
- Rivaroxaban: 15 (10) mg

## Dauer der Kombinationstherapie

### Elektive PCI:

- NOAK + Clopidogrel über 6 Monate
- hohes Stentthrombose-Risiko:
- NOAC + Clopidogrel über 12 Monate + ASS über 1- (3) Monate

### ACS:

- NOAK + Clopidogrel über 12 Monate
- ASS über 1- (3) Monate



## KHK | pAVK – das unterschätzte Risiko?

*Prof. Dr. med. Johannes Rued  
Kardiocentrum Frankfurt*

### Zusammenfassung:

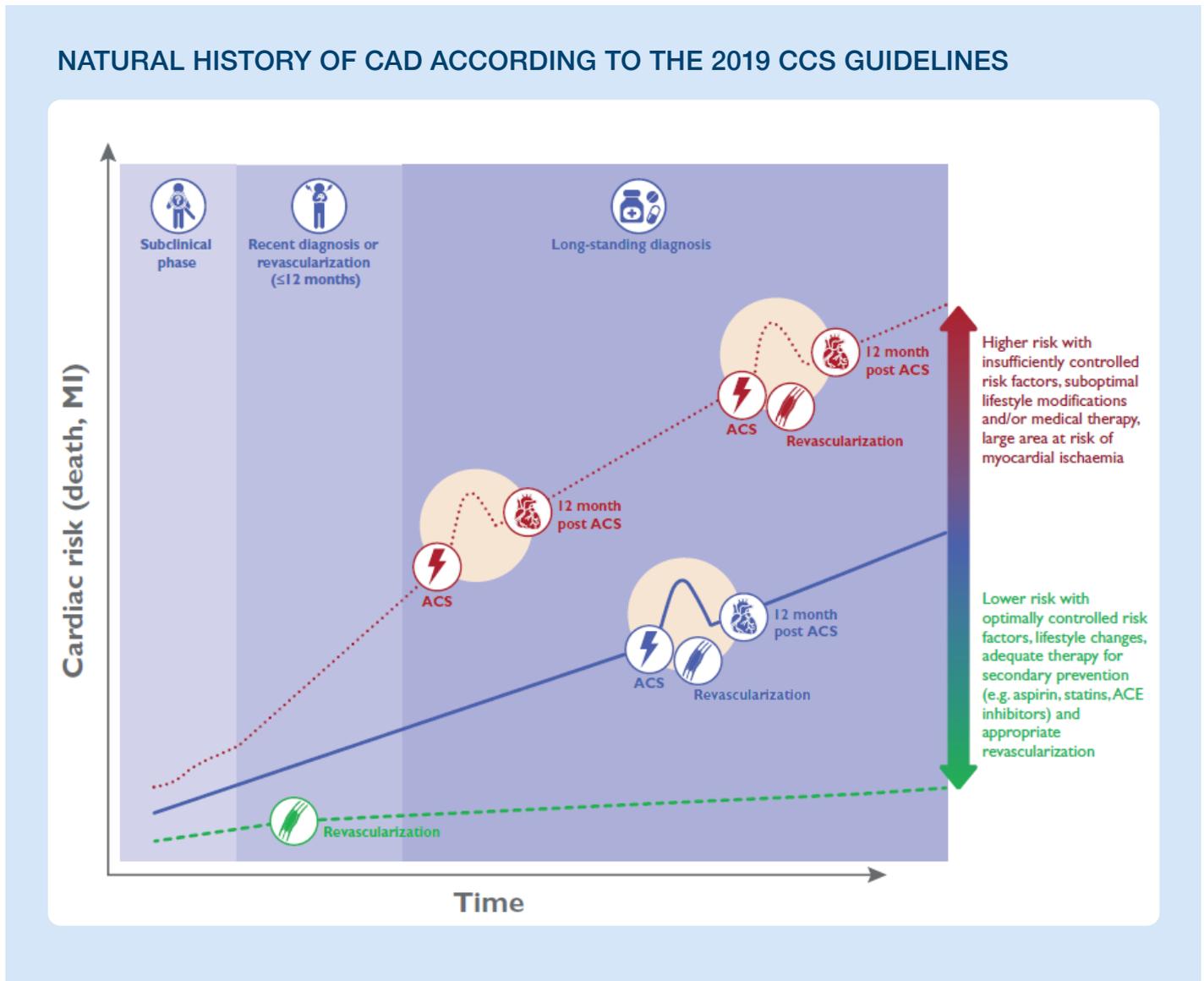
- Die neue ESC-Leitlinie zur KHK (Chron. Koronarsyndrome) betont das permanente kumulative Risiko der chron. Erkrankung
- Hochrisikopatienten lassen sich definieren (rezidiv. Ischämien, KHK plus Komorbiditäten, polyvaskuläre Ausprägung)
- Die duale antithrombotische Therapie mit ASS + 2x2,5mg Rivaroxaban ermöglicht es, insbesondere bei Hochrisikopatienten klinische Endpunkte und die Mortalität zu senken
- Die duale antithrombotische Therapie ist inzwischen in internationalen und nationalen Leitlinien und Therapieempfehlungen hinterlegt

### Zertifizierung

*Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 3 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D).*

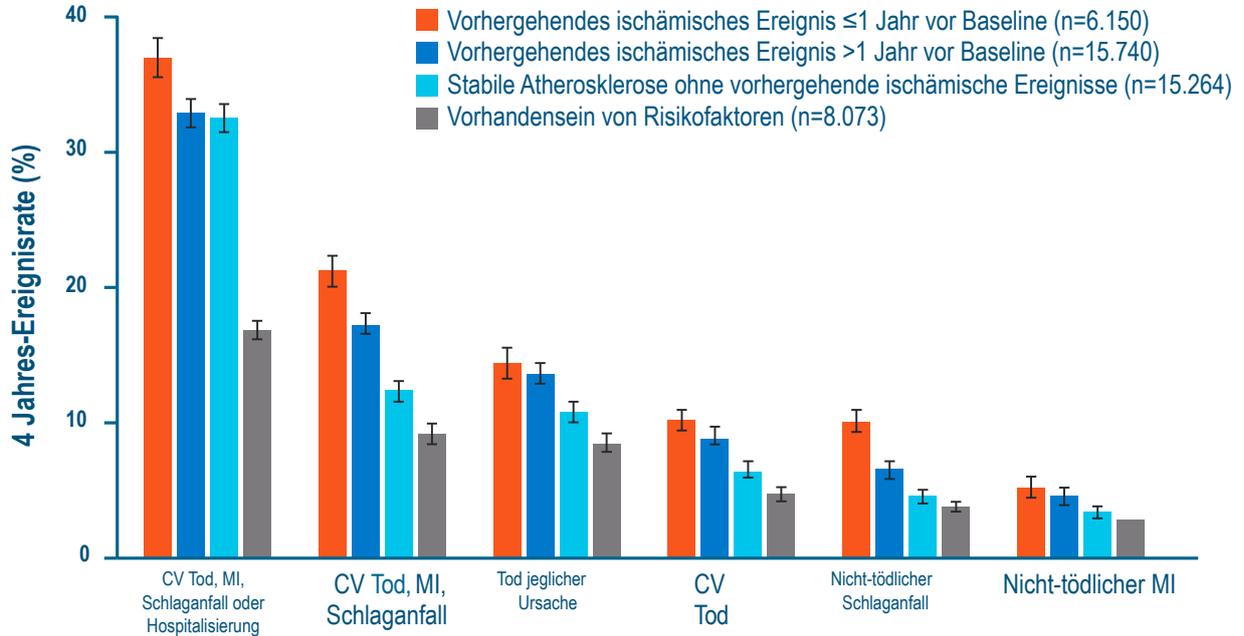
*Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.*

## Die Arteriosklerose ist chronisch progredient (Mythos einer „stabilen Erkrankung“)



## Wer sind die Risikopatienten?

### KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE IN DER VORGESCHICHTE

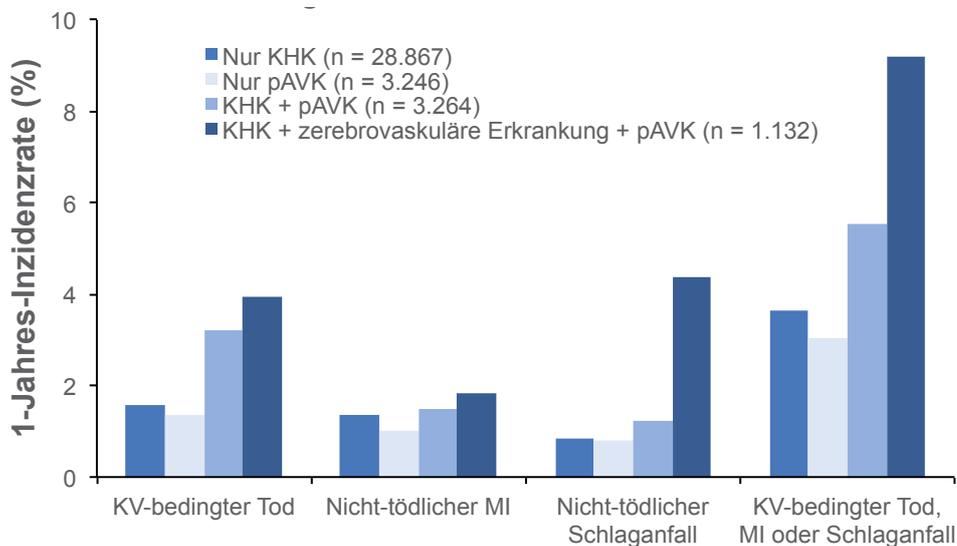


CV – kardiovaskulär; MI – Myokardinfarkt.

Bhatt et al. JAMA. 2010;304:1350–1357

### POLYVASKULÄRE ATHEROSKLEROSE

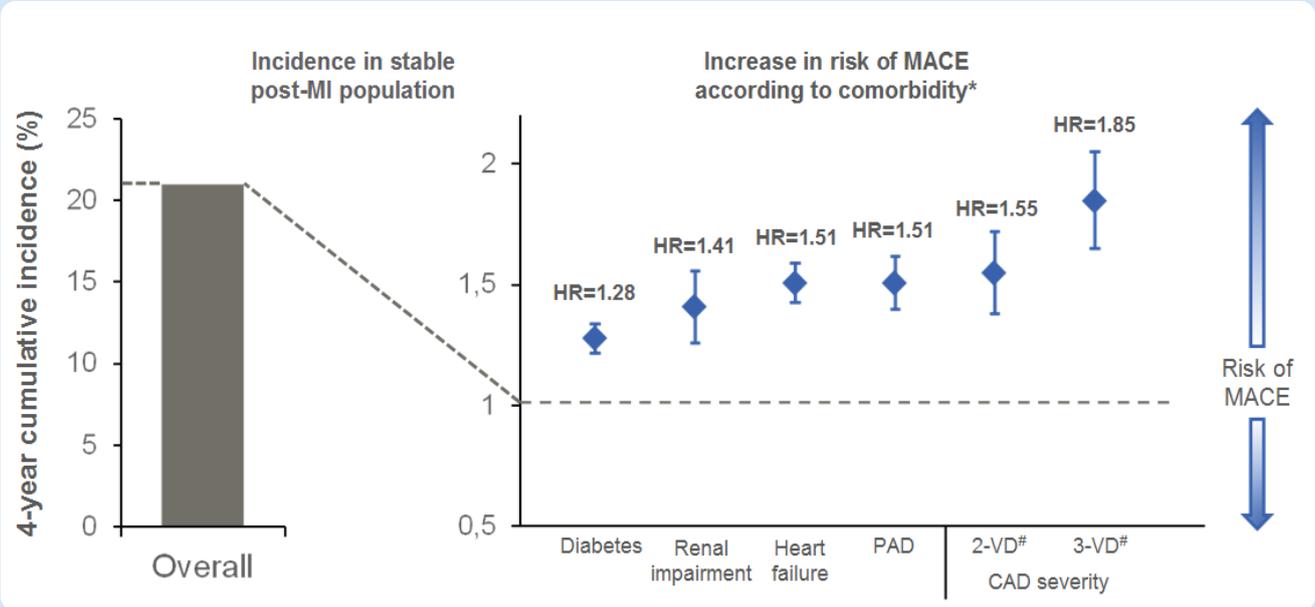
#### 1-Jahres-Ergebnisse bei Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen



Steg G et al. JAMA 2007;297:1197–1206.

## Wer sind die Risikopatienten?

### KOMORBIDITÄTEN ERHÖHEN DAS RISIKO



\* versus absence of comorbidity (without adjustment for CAD severity)

# versus no significant stenosis (without adjustment for co-morbidities)

HR – hazard ratio; MACE – major adverse cardiovascular event; MI – myocardial infarction; PAD – peripheral artery disease; VD – vessel disease

## 2019 ESC Leitlinien Diagnose und Behandlung des chronischen Koronarsyndroms (CCS)

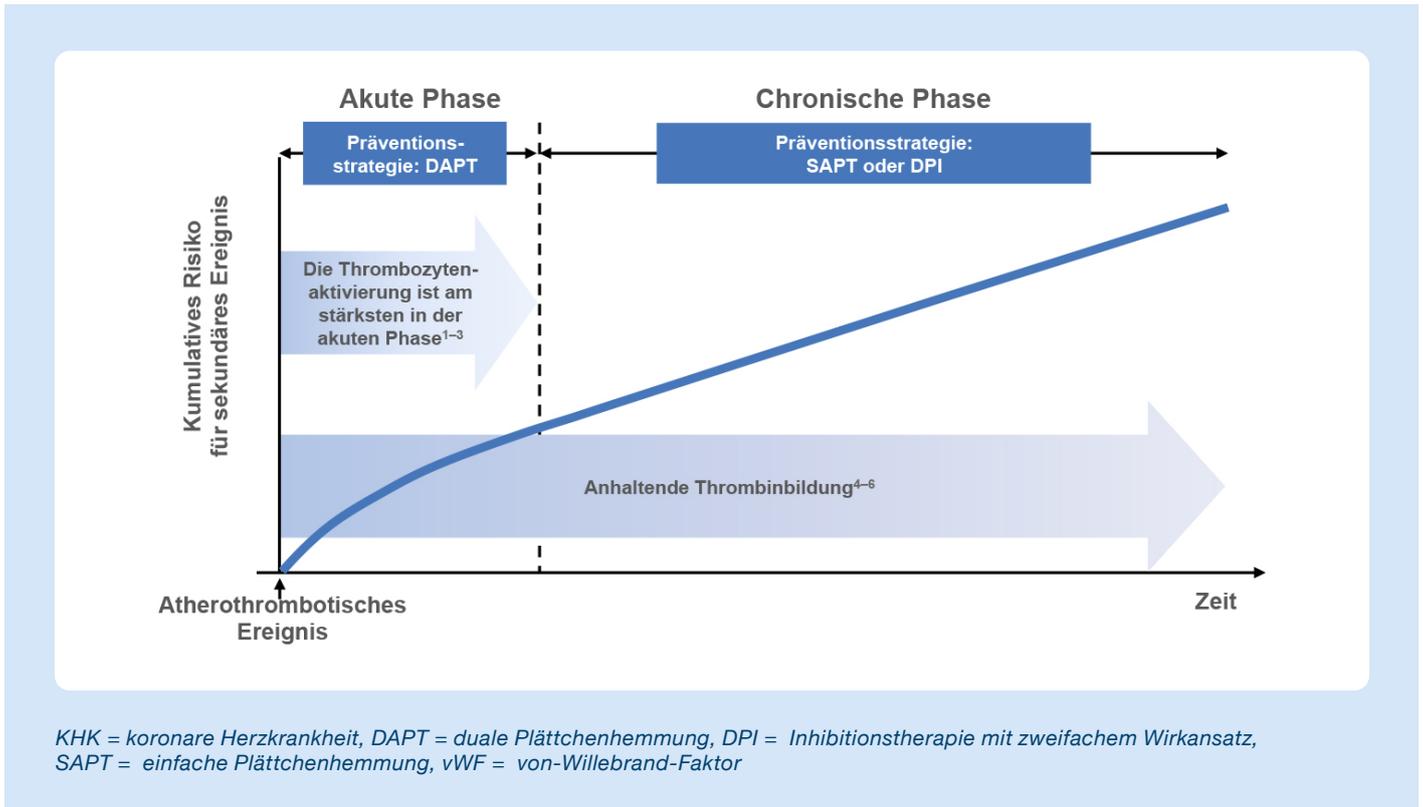
Empfehlungen	Klasse	Evidenz-Grad
Der Zusatz eines zweiten antithrombotischen Medikaments zu ASS zur Langzeit Sekundärprävention sollte bei Patienten mit einem <b>hohen Risiko</b> für ischämische Ereignisse ohne hohes Blutungsrisiko* in Erwägung gezogen werden.	IIa	A
Der Zusatz eines zweiten antithrombotischen Medikaments zu ASS zur Langzeit Sekundärprävention <b>kann</b> bei Patienten mit einem <b>mindestens moderaten Risiko</b> für ischämische Ereignisse ohne hohes Blutungsrisiko* in Erwägung gezogen werden.	IIb	A

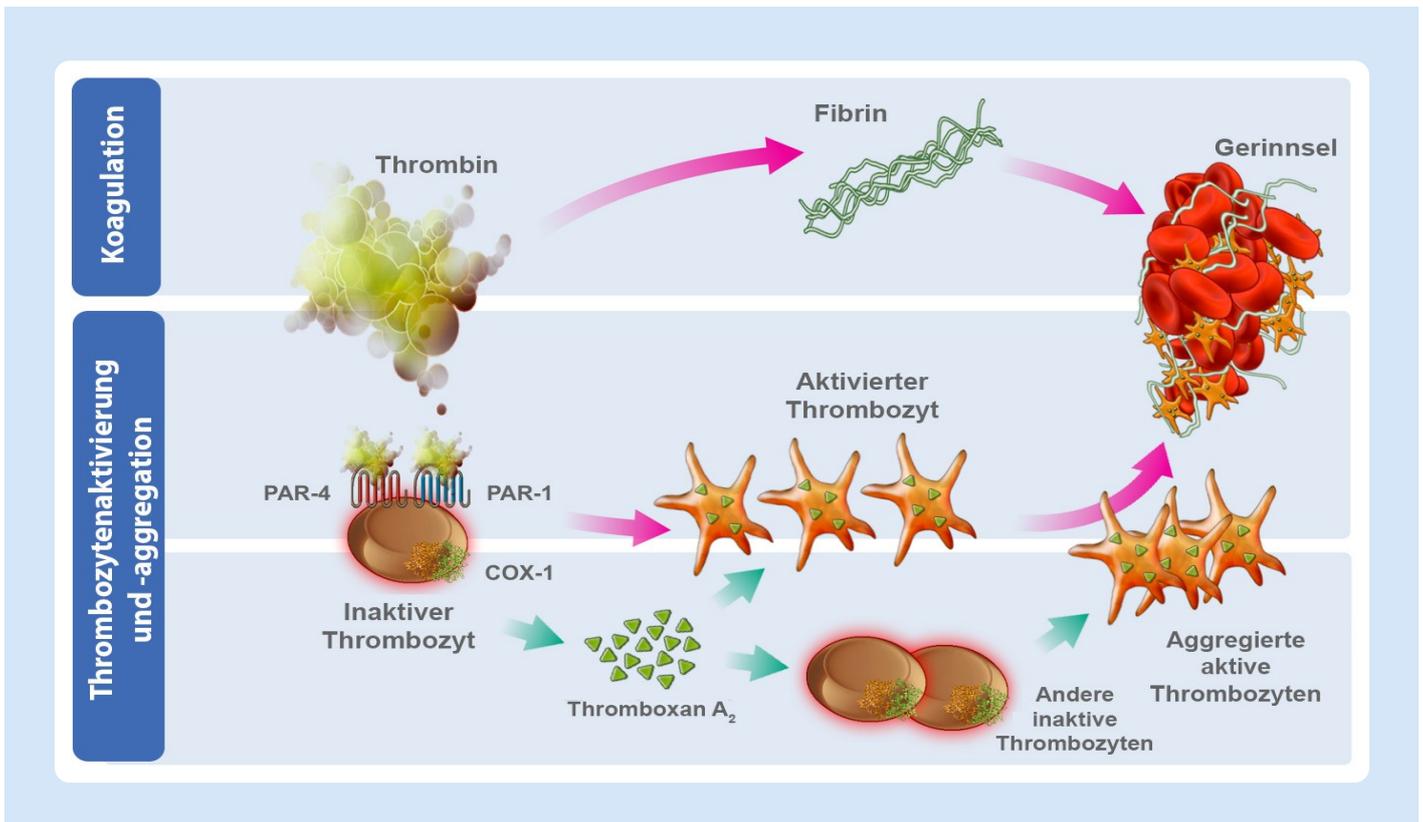
<b>Hohes ischämisches Risiko:</b> Diffuse Mehrgefäß KHK mit min. 1 der folgenden Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamentös eingestellter Diabetes mellitus</li> <li>• Rezidivierender MI</li> <li>• pAVK</li> <li>• Niereninsuffizienz mit eGFR 15-59ml/min/1,73m<sup>3</sup></li> </ul>	<b>Moderates ischämisches Risiko:</b> min. 1 der folgenden Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehrgefäß/Diffuse KHK</li> <li>• Medikamentös eingestellter Diabetes mellitus</li> <li>• Rezidivierender MI</li> <li>• pAVK</li> <li>• Herzinsuffizienz</li> <li>• Niereninsuffizienz mit eGFR 15-59ml/min/1,73m<sup>3</sup></li> </ul>
---	--

\*intrazerebraler Blutung in der Vorgeschichte, ischämischer Schlaganfall oder andere intrakranielle Erkrankung. Außerdem bei kürzlicher gastrointestinaler Blutung oder Anämie aufgrund eines möglichen gastrointestinalen Blutverlustes. Außerdem bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen mit erhöhter Blutungsneigung, Leberinsuffizienz, Blutungsdiathese oder Koagulopathie, extreme hohem Alter oder Gebrechlichkeit. Letztlich bei Dialysepflicht mit einer eGFR <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

## Der zweifache antithrombotische Wirkansatz bei chronischer KHK



1. Mackman N. *Nature* 2008;451:914–918; 2. Franchi F and Angiolillo DJ. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:30–47; 3. Trip MD et al., *N Engl J Med* 1990;322:1549–1554; 4. Cohen M and Iyer D. *Cardiovasc Ther* 2014;32:224–232; 5. Merlini PA et al., *Circulation* 1994;90:61–68; 6. Ardissino D et al., *Blood* 2003;102:2731–2735

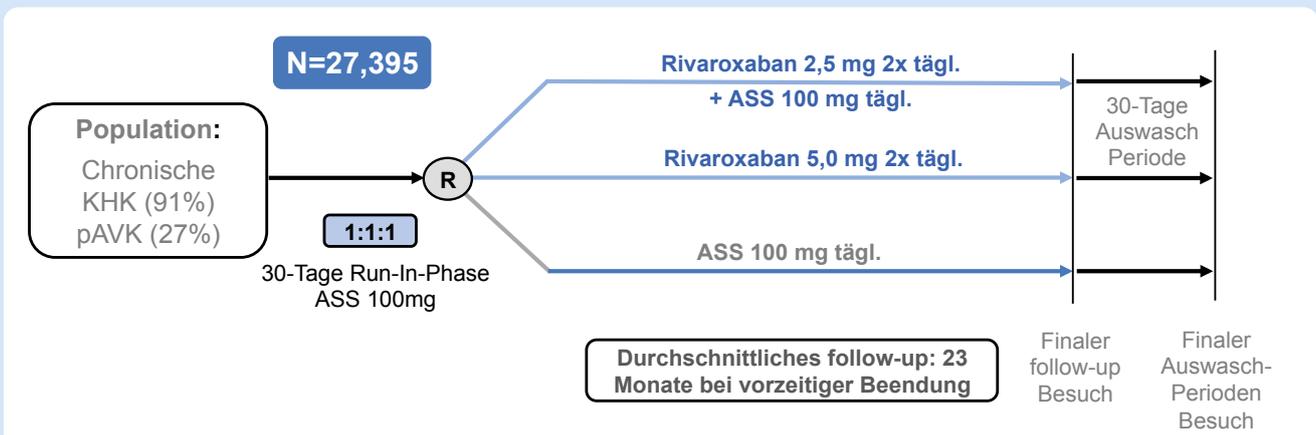


1. Adapted from Angiolillo DJ et al. *Eur Heart J* 2010;31:17–28; 2. Adapted from Mitchell JRA. *BMJ* 1981;282:590–594.

## COMPASS Studiendesign

### Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies

Studienziel: Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban, Rivaroxaban plus ASS oder ASS Monotherapie zur Reduktion von Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod bei Patienten mit KHK oder pAVK

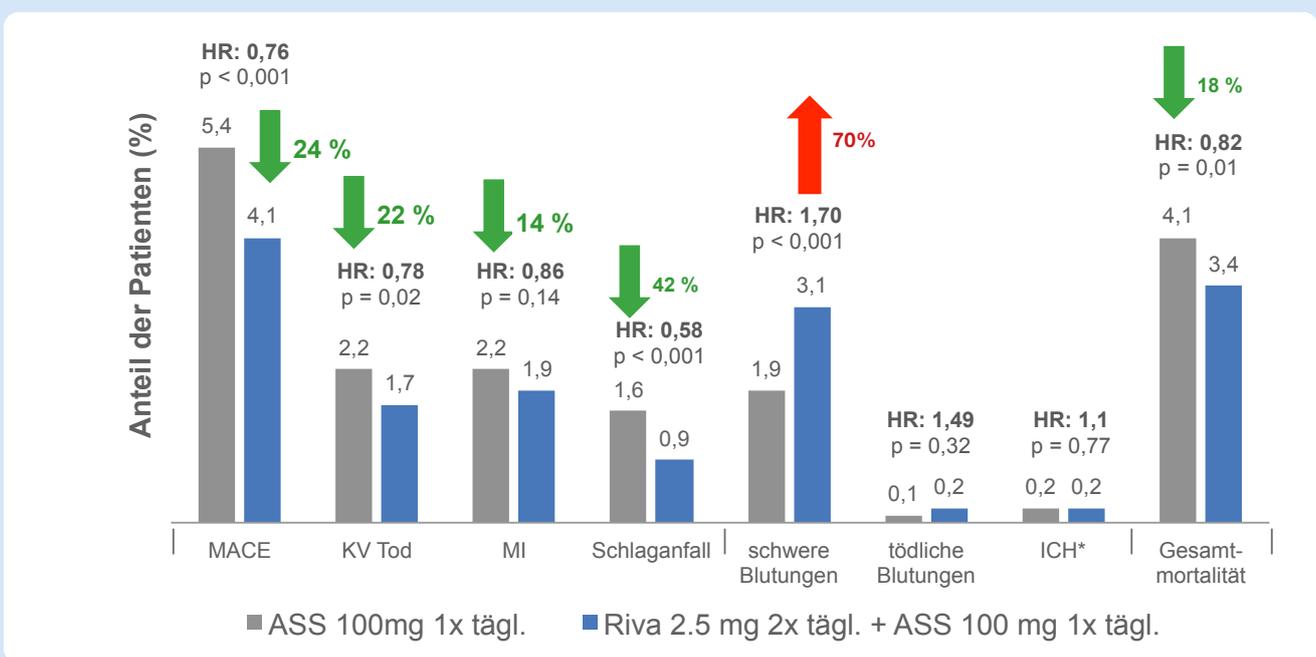


**Vorzeitige Beendigung der Studie Aufgrund der Überlegenheit des dualen Wirkansatzes mit Rivaroxaban 2,5 mg 2x tägl. + ASS**

1. Eikelboom JW et al. *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118;  
2. Bosch J et al. *Can J Cardiol* 2017;33(8):1027–1035

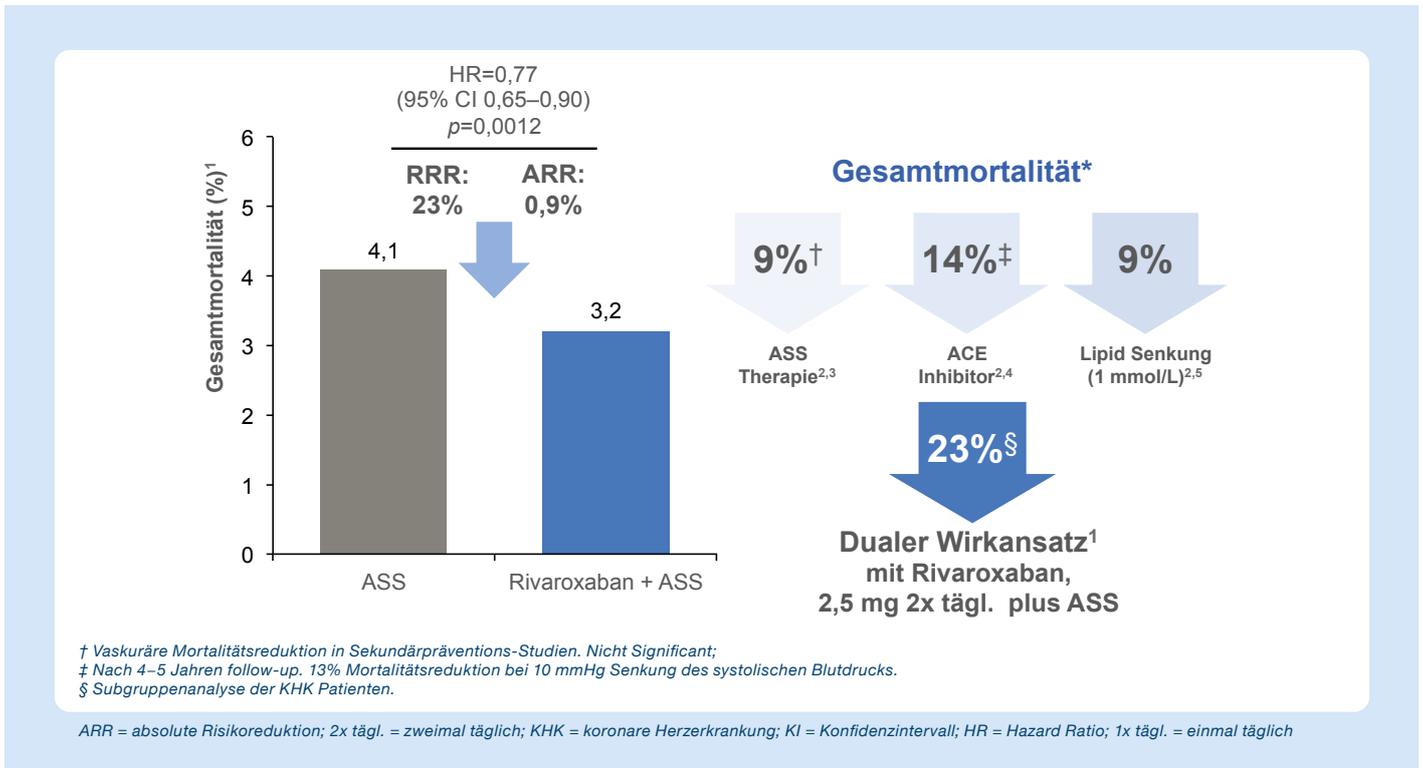
## Wirksamkeits – und Sicherheitsendpunkte

### Rivaroxaban in der vaskulären Dosierung + ASS (Gesamtkollektiv)



MACE: primärer Endpunkt; KV Tod, MI, Schlaganfall einzelnen Komponenten des prim. Endpunktes; \*nicht tödliche symptomatisch; ICH: Intrakranielle Blutungen; schwere Blutungen: primärer Sicherheitsendpunkt.

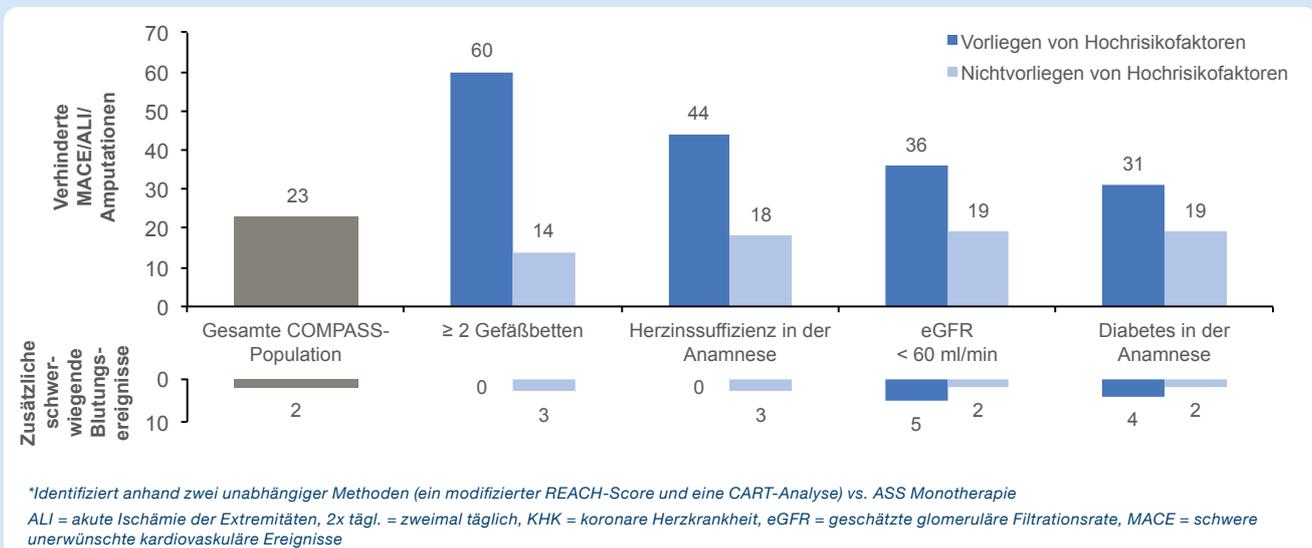
## Erstmalige Reduktion der Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit chron. KHK durch Antithrombotikum



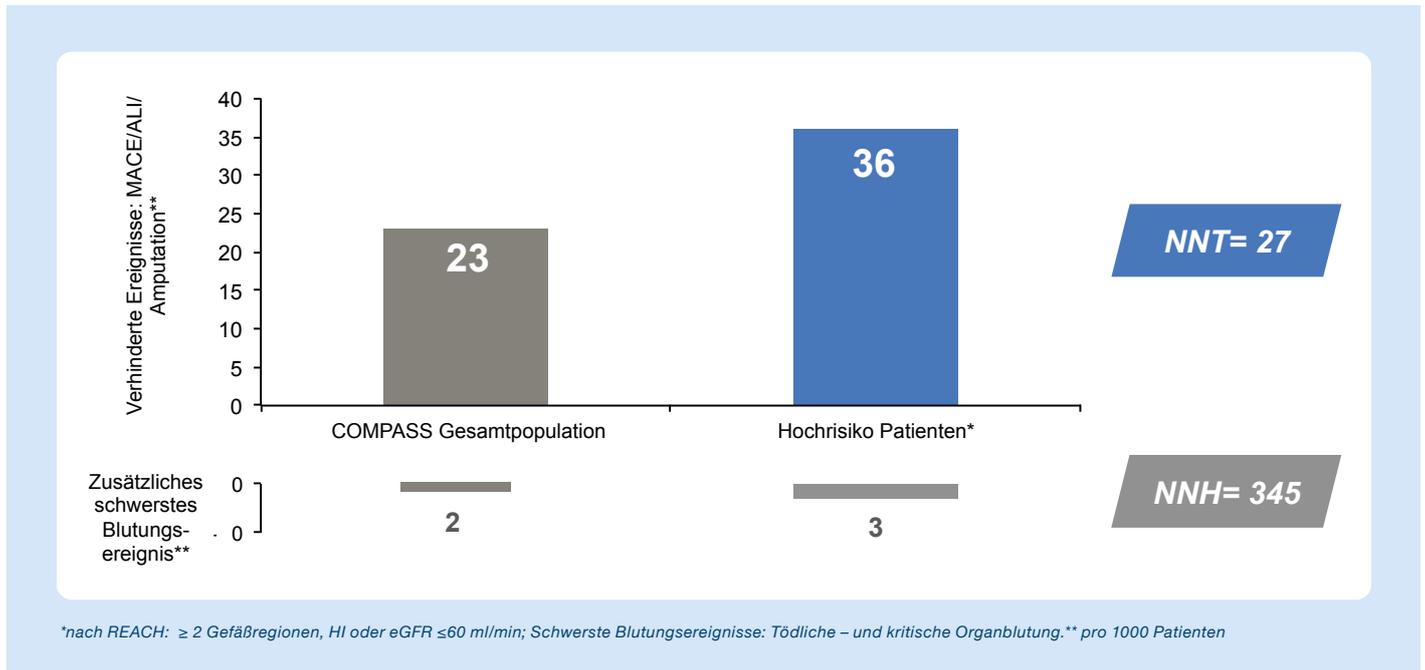
1. Connolly SJ et al. Lancet 2018;391:205–218; 2. Fox KAA et al. Eur Heart J 2018; doi:10.1093/eurheartj/ehy347; 3. ATT Collaboration. Lancet 2009; 373:1849–1860; 4. Dagenais GR et al. Lancet 2006;368:581–588; 5. CTT Collaboration. Lancet 2015;385:1397–1405.

## Größter absoluter Nutzen der dualen Strategie bei Hochrisikopatientengruppen

Verhinderte ischämische Ereignisse und verursachte Blutungen pro 1000 Patienten über 30 Monate von Rivaroxaban 2,5 mg 2x tägl. plus ASS in den Hochrisikogruppen\*



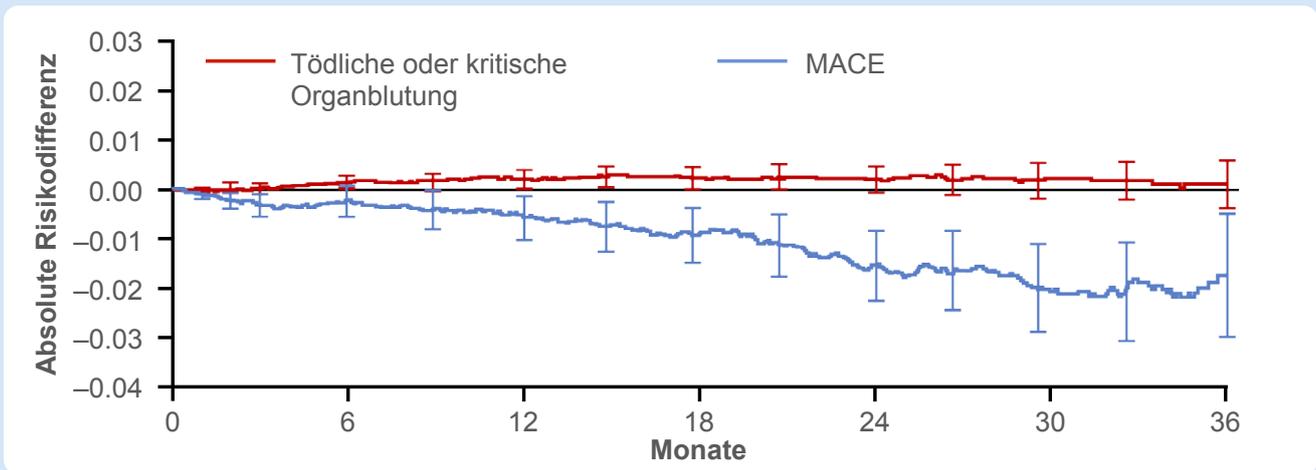
## Verhinderte ischämische und Blutungsereignisse über 30 Monate mit Rivaroxaban + ASS



Anand SS et al., J Am Coll Cardiol 2019;73:3271–3280

## Dualer Ansatz: Konsistente MACE Reduktion, Blutungsraten lediglich im ersten Jahr erhöht

### ABSOLUTE RISIKODIFFERENZ ÜBER DIE ZEIT



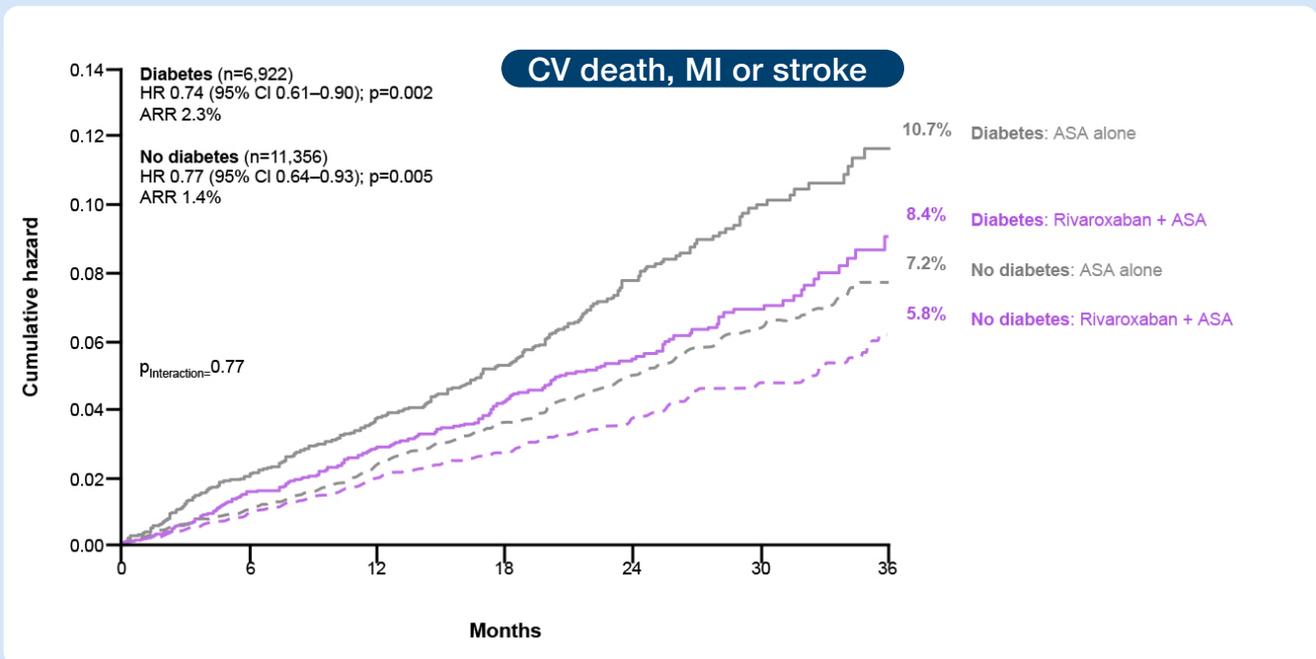
- Schwere Blutungen und GI Blutungen unter Rivaroxaban 2,5 mg 2x tägl. plus ASS traten hauptsächlich im ersten Jahr nach Randomisierung auf, es wurde kein signifikanter Anstieg der Blutungen danach beobachtet
- Im Gegensatz dazu, wurde eine konsistente Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) und der Mortalität mit Rivaroxaban plus ASS über die Zeit beobachtet

Eikelboom JW et al., J Am Coll Cardiol 2019;74(12):1519-1528

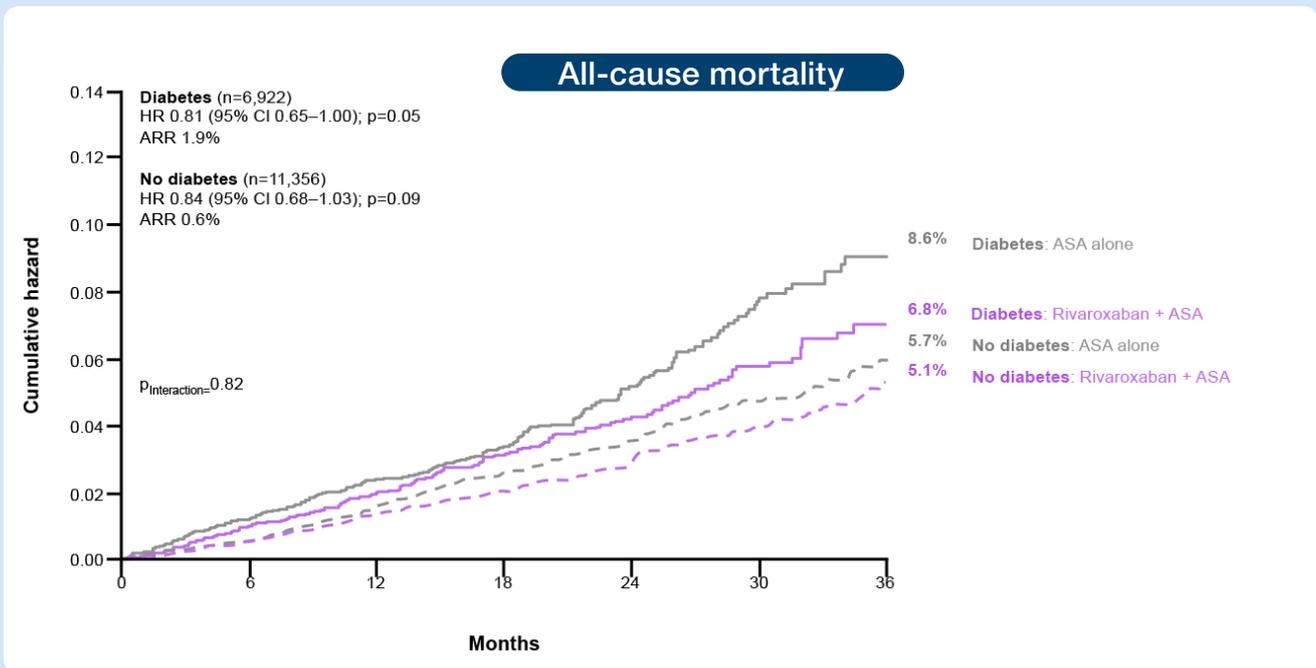
# COMPASS-Diabetes (retrospektive Analyse)

Anteil Diabetiker in der Studie: ~ 40%

## PRIMARY ENDPOINT



## SECONDARY ENDPOINT



ARI – absolute risk increase; CAD – coronary artery disease; CI – confidence interval; CV – cardiovascular; HR – hazard ratio; PAD – peripheral artery disease

Bosch J, et al. *Can J Cardiol* 2017; 33:1027-35;

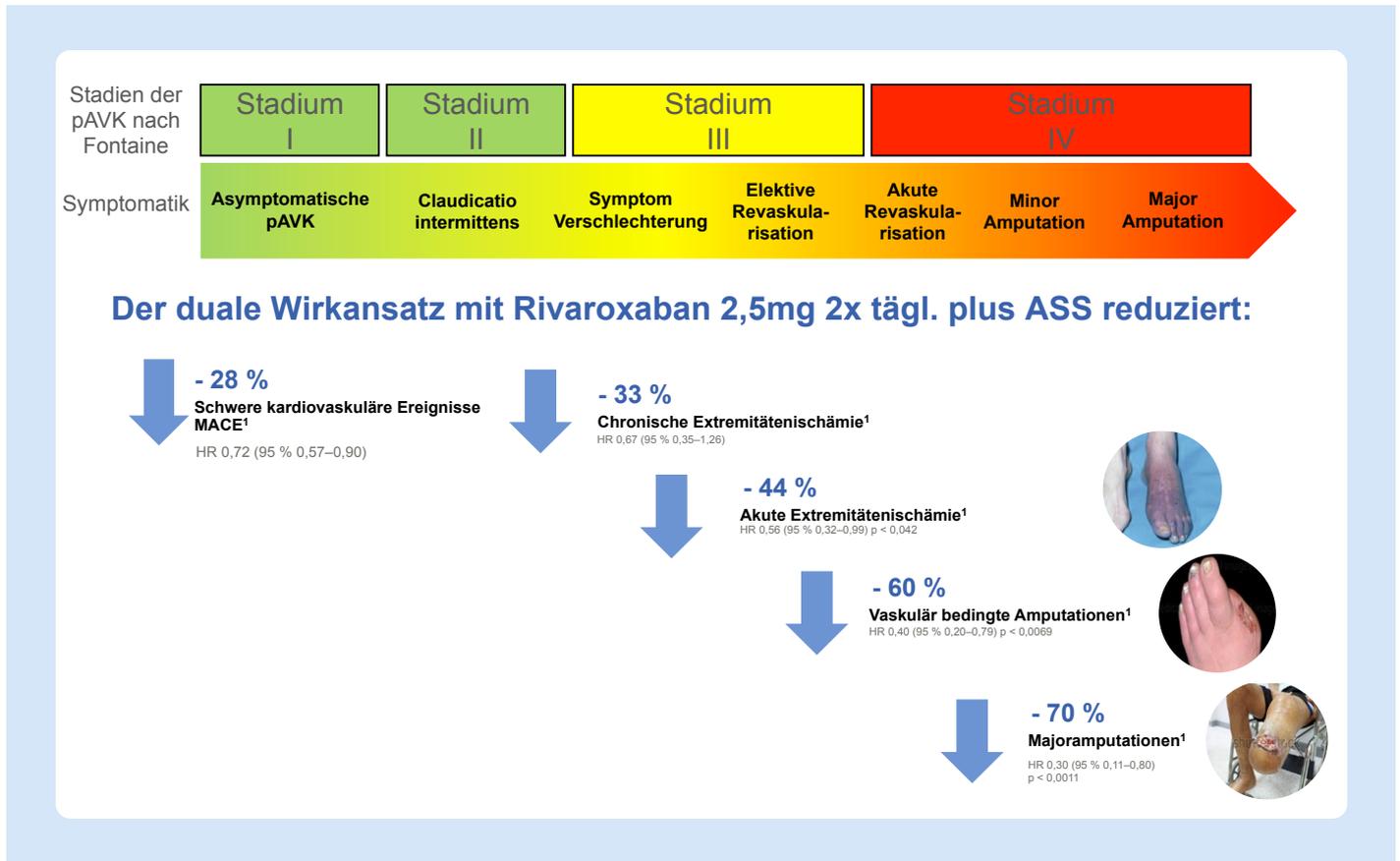
Eikelboom JW, et al. *N Engl J Med* 2017; 377:1319-30;

Bhatt DL, et al. *Circulation* 2020; doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448; [Epub ahead of print].

Bhatt DL | 403 FCR 1. ACC 2020.

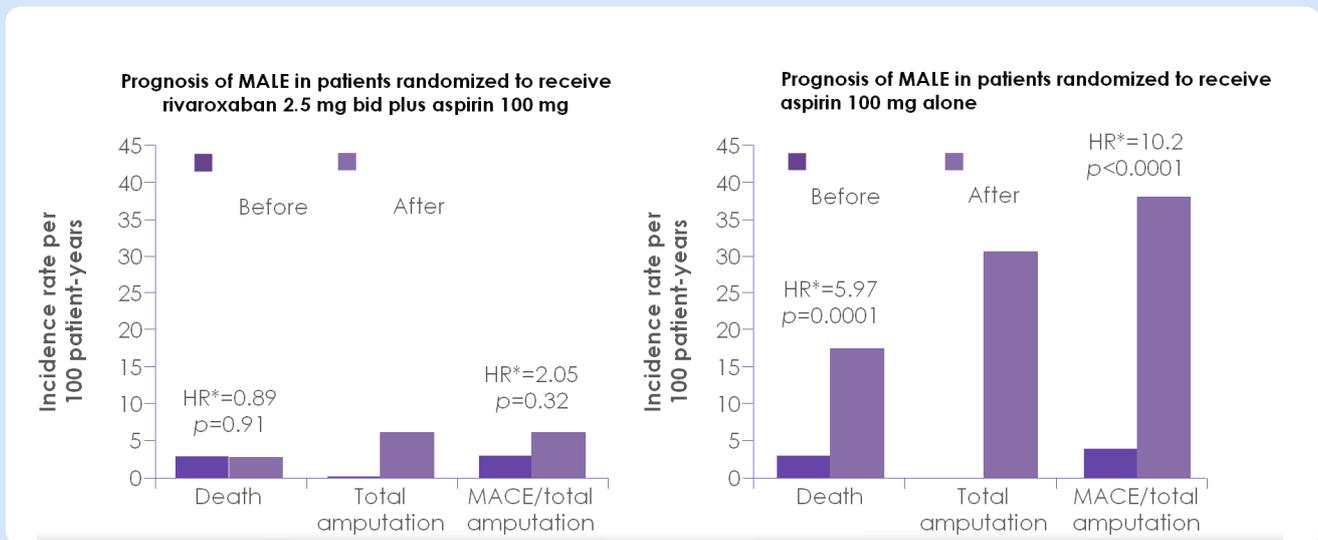


## Wirksamkeitsendpunkte in der pAVK-Subgruppe der COMPASS-Studie



1. Anand S.S., Eikelboom J.W., Diaz R. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10117): 219–229. doi:10.1016/S0140-6736(17)32409-1.

### PROGNOSE NACH EINEM BEIN-EREIGNIS (MALE)



# pAVK Subgruppenanalyse; \*\*HR bestimmt durch zeitabhängiges Cox-Modell

## Diabetes Leitlinie bestätigt die CCS-Empfehlungen für Patienten mit KHK und Diabetes

ESC/EASD-Leitlinie zu Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskulären Erkrankungen 2019

Patienten mit KHK

Empfehlung	Klasse	Evidenz-Grad
Eine Verlängerung der DAPT über 12 Monate auf bis zu 3 Jahre sollte bei Patienten mit DM, die DAPT ohne größere Blutungskomplikationen* vertragen haben, in Betracht gezogen werden.	IIa	A
Die Zugabe eines zweiten Antithrombotikums zu ASS für eine langfristige Sekundärprävention sollte bei Patienten ohne hohes Blutungsrisiko* in Betracht gezogen werden.	IIa	A

**„Bei Hochrisikopatienten kann die Kombination aus niedrig dosiertem Rivaroxaban und ASS einen Nutzen für die Behandlung der KHK bieten.“**

\* Ein hohes Blutungsrisiko ist definiert als: intrazerebraler Blutung in der Vorgeschichte, ischämischer Schlaganfall oder andere intrakranielle Erkrankung. Außerdem bei kürzlicher gastrointestinaler Blutung oder Anämie aufgrund eines möglichen gastrointestinalen Blutverlustes. Außerdem bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen mit erhöhter Blutungsneigung, Leberinsuffizienz, Blutungsdiathese oder Koagulopathie, extreme hohem Alter oder Gebrechlichkeit. Letztlich bei Dialysepflicht mit einer eGFR <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

DAPT = Duale Thrombozytenhemmung, ESC = Europäische Gesellschaft für Kardiologie, EASD = European Association for the Study of Diabetes, KHK = koronare Herzerkrankung

Cosentino F et al., Eur Heart J 2019; doi: 10.1093/eurheartj/ehz486

## Diabetes Leitlinie bestätigt die CCS-Empfehlungen für Patienten mit PAVK und Diabetes

Patienten mit pAVK

Empfehlung	Klasse	Evidenz-Grad
Bei Patienten mit Diabetes und chronisch symptomatischer pAVK der unteren Extremitäten ohne hohes Blutungsrisiko sollte eine Kombination aus niedrig dosiertem Rivaroxaban (2,5mg 2x tägl.) und Aspirin (100mg 1x tägl.) in Erwägung gezogen werden.	IIa	B

Hohes Blutungsrisiko definiert als: intrazerebraler Blutung in der Vorgeschichte, ischämischer Schlaganfall oder andere intrakranielle Erkrankung. Außerdem bei kürzlicher gastrointestinaler Blutung oder Anämie aufgrund eines möglichen gastrointestinalen Blutverlustes. Außerdem bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen mit erhöhter Blutungsneigung, Leberinsuffizienz, Blutungsdiathese oder Koagulopathie, extreme hohem Alter oder Gebrechlichkeit. Letztlich bei Dialysepflicht mit einer eGFR <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Cosentino F et al., Eur Heart J 2019; doi: 10.1093/eurheartj/ehz486

## Praxisempfehlungen 2019: Deutsche Diabetesgesellschaft

### EMPFEHLUNGEN ZUR GERINNUNGSHEMMENDEN THERAPIE BEI PAVK

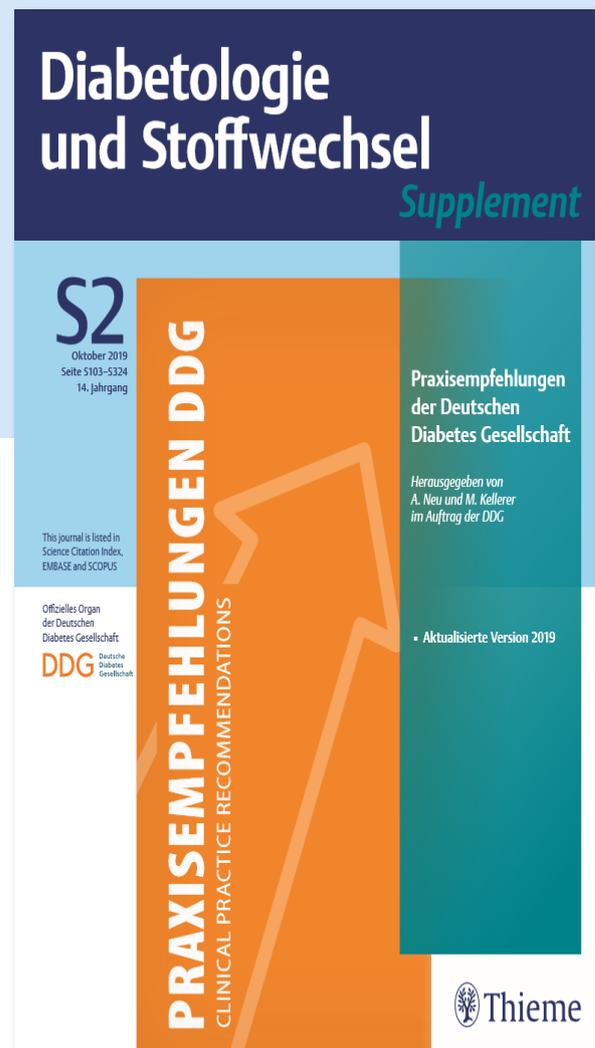
#### Primärprävention

keine Indikation für Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)

#### Sekundärprävention

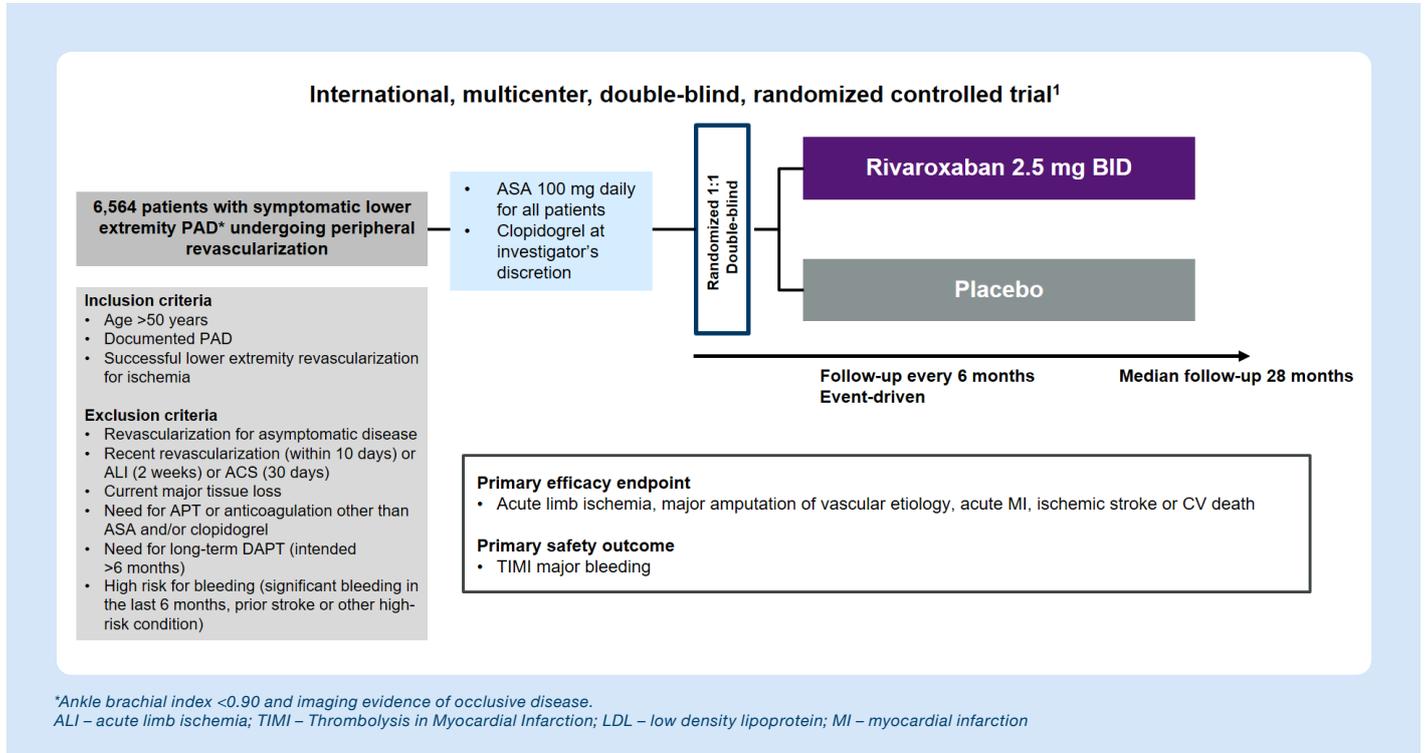
- asymptomatische pAVK:  
keine klare Indikation für TAH
- symptomatische pAVK:  
Clopidogrel 75mg besser als ASS 100mg
- bei hohem Risiko für ischämische  
Ereignisse:  
Rivaroxaban 2-mal 2,5mg + ASS 100mg

Ballettshofer B et al., *Diabetologie* 2019; 14 (Suppl. 2): S258-S266

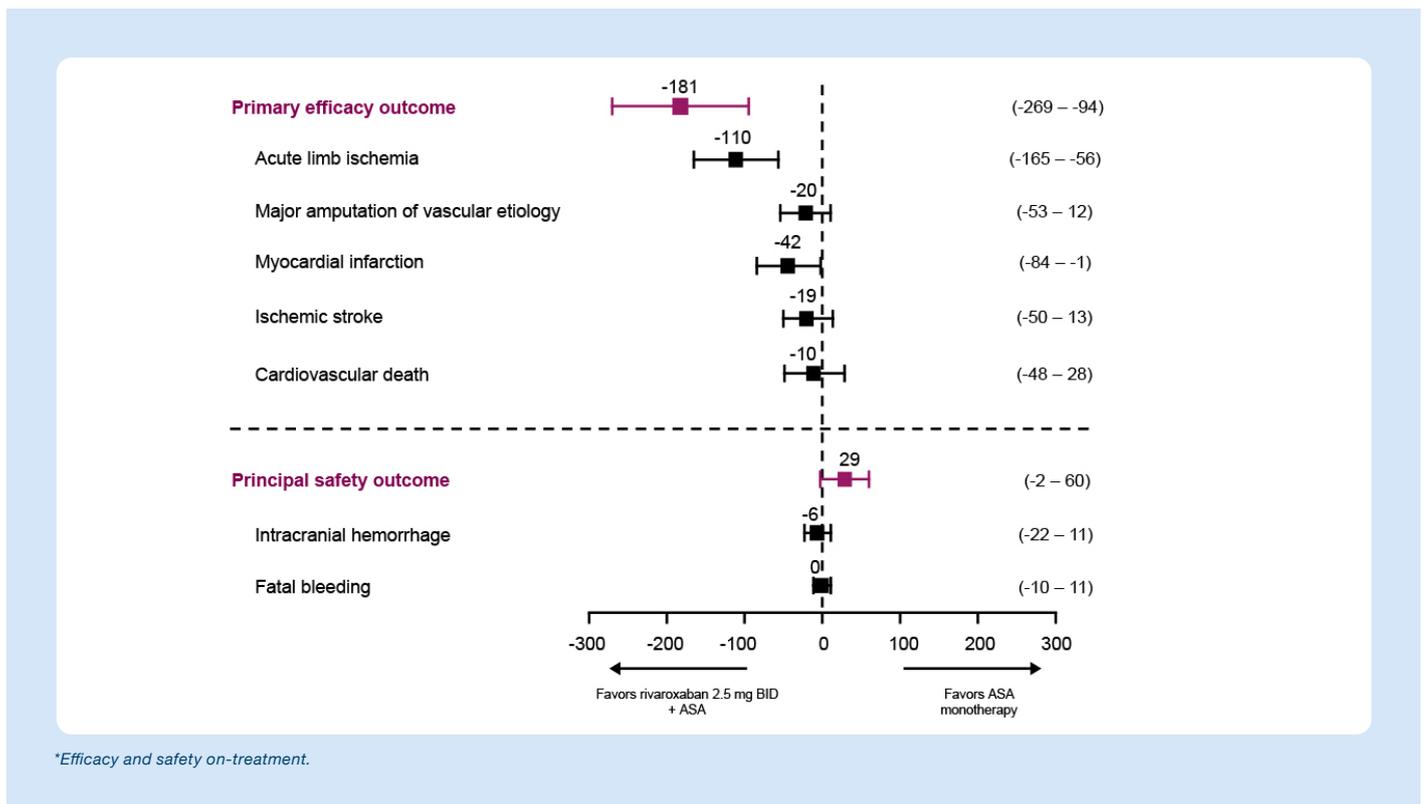


# VOYAGER-PAD-Studie

## ASS + Xarelto 2x2,5mg nach Gefäßintervention bei Patienten mit pAVK



Capell WH, et al. *Am Heart J* 2018; 199:83-91.; 2. Bonaca MP, et al. *N Engl J Med* 2020; doi 10.1056/NEJMoa2000052; [Epub ahead of print]. Bonaca MP| 402 LBCT 1. ACC 2020.



1. Bonaca MP, et al. *N Engl J Med* 2020; doi 10.1056/NEJMoa2000052; [Epub ahead of print].  
2. Bonaca MP| 402 LBCT 1. ACC 2020.

## Zusammenfassung Risikopatient mit chron. KHK/AVK

- Die neue ESC-Leitlinie zur KHK (Chron. Koronarsyndrome) betont das permanente kumulative Risiko der chron. Erkrankung
- Hochrisikopatienten lassen sich definieren (rezidiv. Ischämien, KHK plus Komorbiditäten, polyvaskuläre Ausprägung)
- Die duale antithrombotische Therapie mit ASS + 2x2,5mg Rivaroxaban ermöglicht es, insbesondere bei Hochrisikopatienten klinische Endpunkte und die Mortalität zu senken
- Die duale antithrombotische Therapie ist inzwischen in internationalen und nationalen Leitlinien und Therapieempfehlungen hinterlegt