

# INRswiss Tag

## DOAK

## Aktueller Stand

**Prof. Dr. Dr. med. Walter A. Wuillemin**  
**Abteilung für Hämatologie**  
**Hämatologisches Zentrallabor**  
**Luzerner Kantonsspital**  
**Universität Bern**

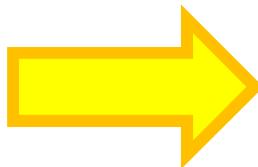
Morphologie



# 64. Jähriger Hausarzt Aktenkonsilium (kurze e-mail)

---

- 38.j Mann, sonst gesund
- Tiefe Bein Venenthrombose rechts, reicht bis Oberschenkel
- Frage: muss ich mit einem DOAK behandeln?



**Antwort: sie müssen nicht,  
aber sie sollten!**

# Antikoagulantien

- Vitamin K Antagonisten (VKA)



- Heparine

- Standard Heparin
- Nieder Molekulare Heparine



- Neue Medikamente

Zum Schlucken



Oral

# Namensgebung ...

NOACs – NOACs – **DOACs** - DOFIs

Jour

n.12969

## Direkte orale Antikoagulantien

RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants:  
communication from the SSC of the ISTH

G. D. BARNES,\* W. AGENO,† J. ANSELL‡ and S. KAATZ,§ FOR THE SUBCOMMITTEE ON THE  
CONTROL OF ANTICOAGULATION

\*Frankel Cardiovascular Center and Institute for Healthcare Policy and Innovation, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; †Division of Internal Medicine, University of Insubria, Varese, Italy; ‡Department of Internal Medicine, Lenox Hill Hospital, New York, NY; and §Hurley Medical Center, Michigan State University, Flint, MI, USA

# DOAK

Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®	Rivaroxaban Xarelto®	Dabigatran Pradaxa®
Tablette 5/10 mm	Tablette 11 mm	Tablette 6 mm	Kapseln 18 mm
			



# Und weltweit: welche Antikoagulantien ?

- DOAK:
  - Xarleto > Eliquis > Pradaxa > Lixiana
  - in CH/D/FR: ca. 50-80 % aller Patienten mit Thrombosen oder Vorhofflimmern
- Vitamin K Antagonisten:
  - Warfarine
  - Marcoumar
  - Sintrom

# Und weltweit: welche Antikoagulantien ?

Tab. 1: Gerinnungshemmende Medikamente in verschiedenen Ländern

Handelsname	Wirkstoff	Land
<b>Langwirkende Gerinnungshemmer</b>		
Marcumar	Phenprocoumon	BRD, Kanada, Spanien, Schweiz
Falithrom	Phenprocoumon	BRD
Marcoumar	Phenprocoumon	Belgien, Dänemark, Holland
Liquamar	Phenprocoumon	USA
<b>Kurzwirkende Gerinnungshemmer</b>		
Aldocumar	Warfarin	Spanien
Athrombin K	Warfarin	Kanada, USA
Coumadin	Warfarin	Deutschland, Italien, USA, Kanada
Coumadine	Warfarin	Belgien, Frankreich
Marevan	Warfarin	Belgien, Dänemark, Norwegen, England
Panwarfin	Warfarin	USA
Sintrom	Acenocoumarol	Belgien, Frankreich, Holland, Italien, Österreich, Schweiz, Spanien
Sinthrome	Acenocoumarol	England
Sinthrome	Acenocoumarol	Großbritannien

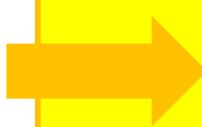
# Und weltweit: welche Antikoagulantien ?

## ■ DOAK:

- Xarleto > Eliquis > Pradaxa > Lixiana
- in CH/D/FR: ca. 50-80 % aller Patienten mit Thrombosen oder Vorhofflimmern

## ■ Vitamin K Antagonisten:

- Warfarine
- Marcoumar
- Sintrom

- Wechsel zwischen Präparaten?  
- Äquivalenzdosen?  
 Empirisch  
INR häufig bestimmen

# Antikoagulation

## Patienten / Indikationen

- Venöse Thromboembolien
  - Tiefe Venenthrombose
  - Lungenembolie
- Arterielle Thromboembolie
  - Vorhofflimmern
  - Herzkrankheiten
  - Künstliche Herzkappen

**Therapie und Prophylaxe**

# DOACs

## Zugelassene Indikationen 2017

- Prophylaxe: Orthopädie
  - Apixaban - Rivaroxaban
- Prophylaxe: Medizin/Allgemeine Chirurgie
  - keines
- VTE Therapie
  - Apixaban - Dabigatran – Edoxaban- Rivaroxaban
- Vorhofflimmern
  - Apixaban - Dabigatran – Edoxaban- Rivaroxaban
- Mechanische Herzklappe: keines!

**Nicht  
Schwangerschaft  
Stillen**

# Antikoagulation

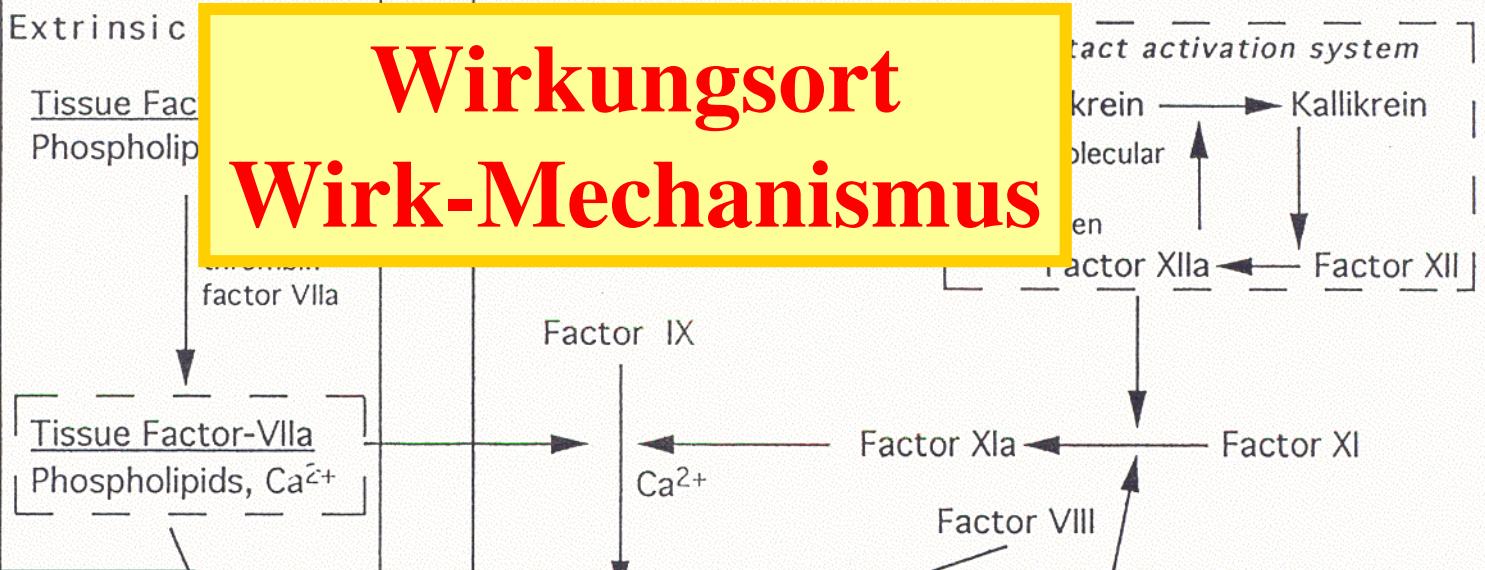
## Patienten / Indikationen

- **Venöse Thromboembolien**
  - Tiefe Venenthrombose
  - Lungenembolie
- Arterielle Thromboembolie
  - Vorhofflimmern
  - Herzkrankheiten
  - Künstliche Herzkappen



**Hemmt nur  
aktivierte  
Faktoren**

# Wirkungsort Wirk-Mechanismus

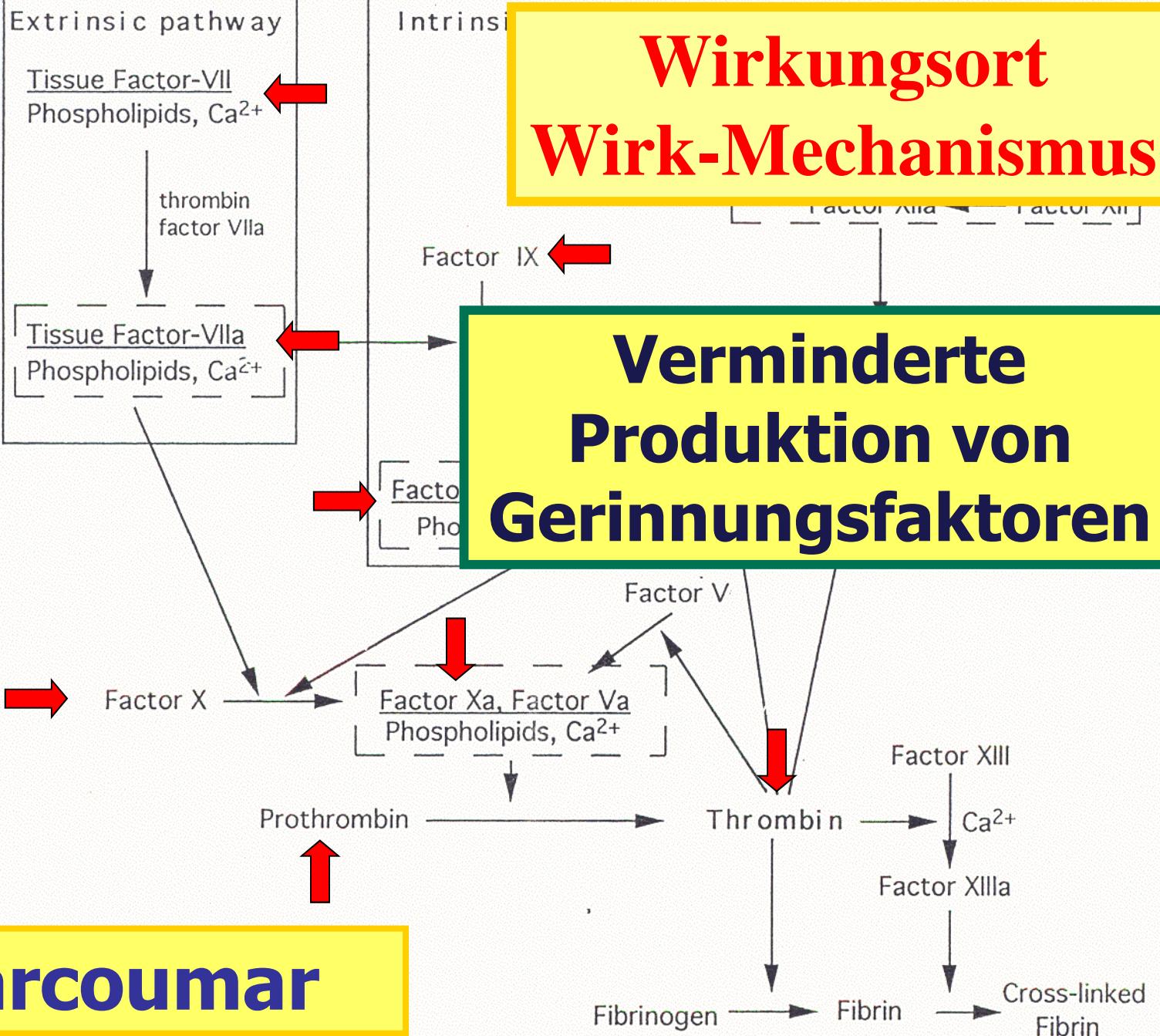


**direkt !**

**Pradaxa**

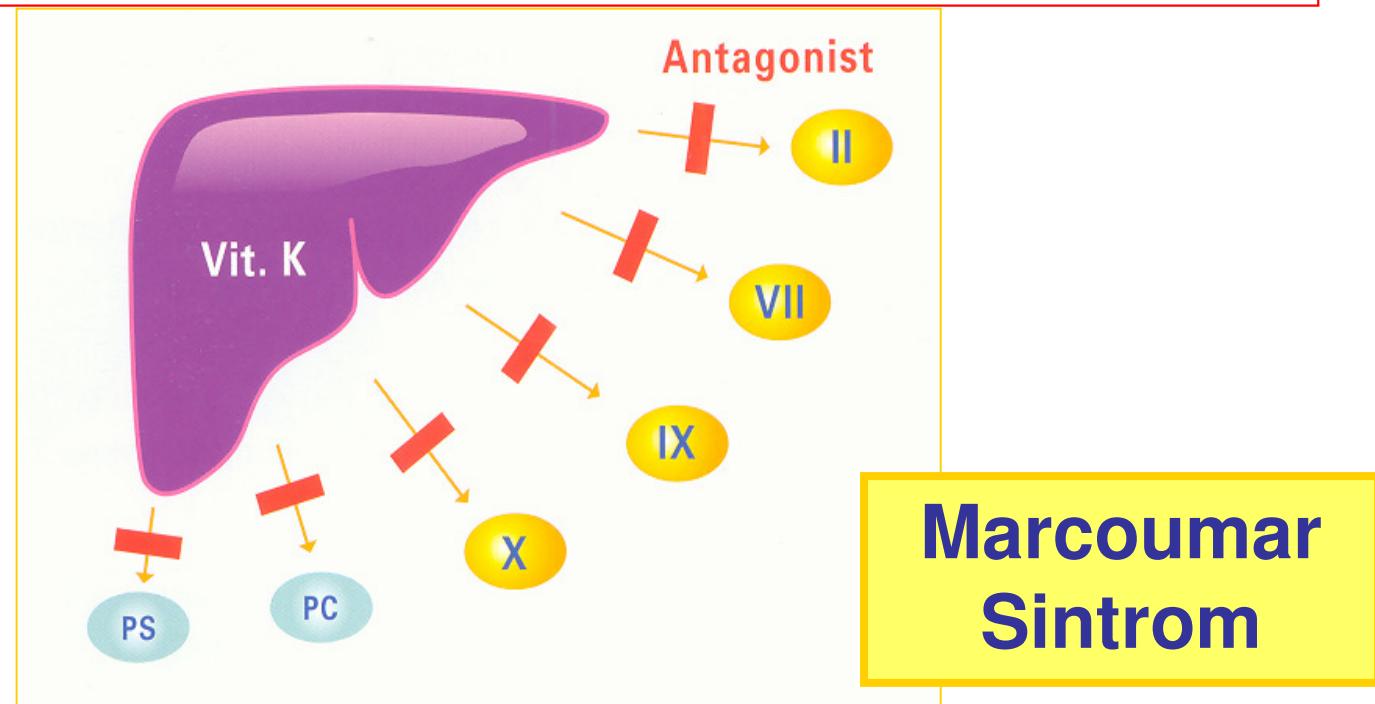
**Xarelto  
Eliquis  
Lixiana**

**Marcoumar**



# Vitamin K Antagonisten als Antikoagulantien

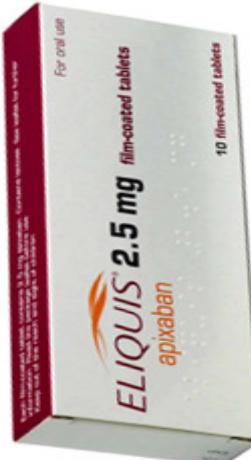
**Vitamin K Antagonisten verhindern die Bildung normaler Vitamin K abhängiger Gerinnungsfaktoren**



# DOAK

Wirken sie auch ?

Wie steht es mit Nebenwirkungen ?



# Venenthrombose/Lungenembolie

*Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12: 320–328

DOI: 10.1111/jth

ORIGINAL ARTICLE

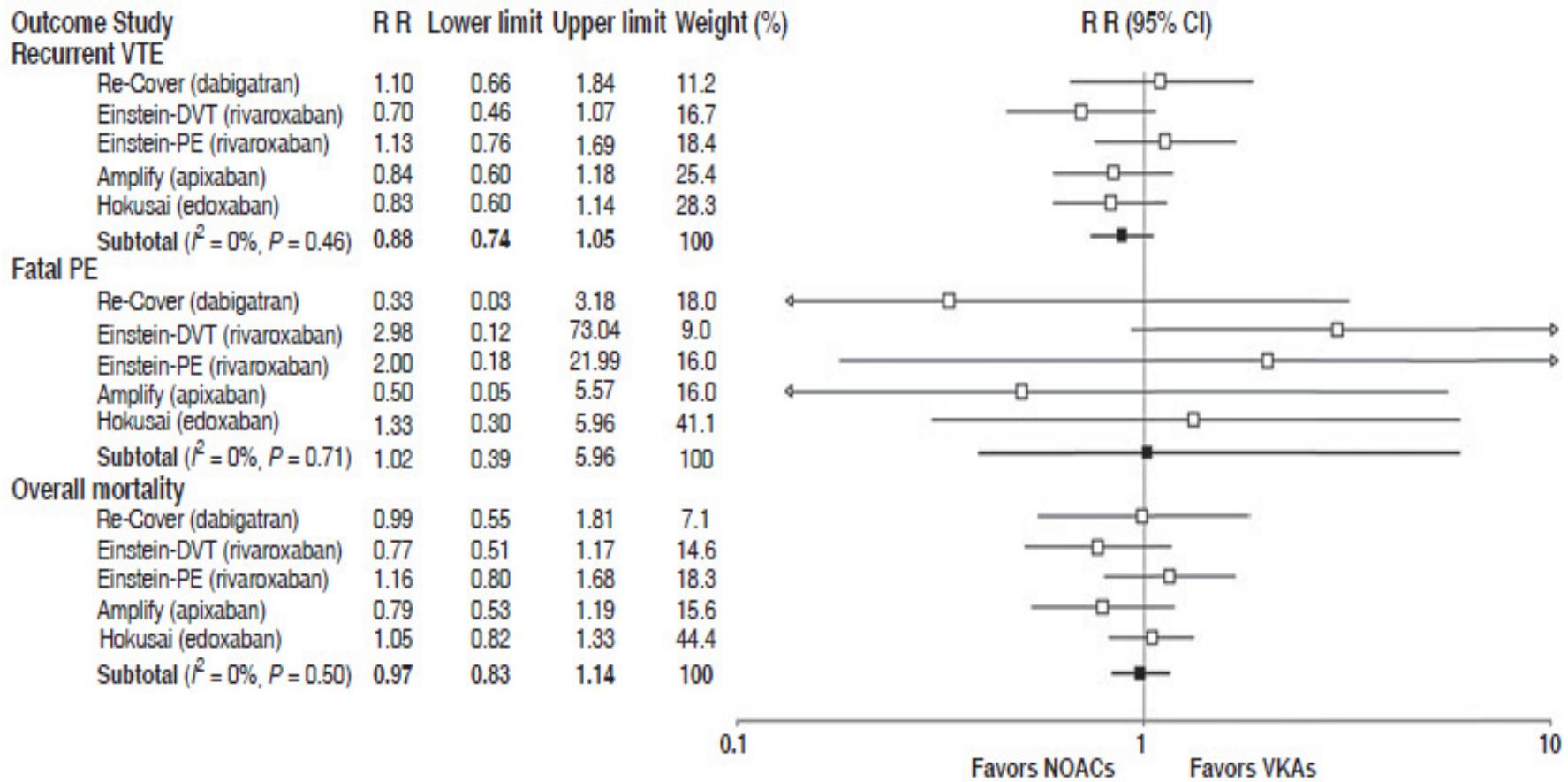
## Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis

T. VAN DER HULLE,\* J. KOOIMAN,\* P. L. DEN EXTER,\* O. M. DEKKERS,† F. A. KLOK\*  
and M. V. HUISMAN\*

\*Department of Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center; and †Departments of Clinical Epidemiology and Endocrinology and Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

# Gleiche Wirkung

## Venenthrombose/Lungenembolie



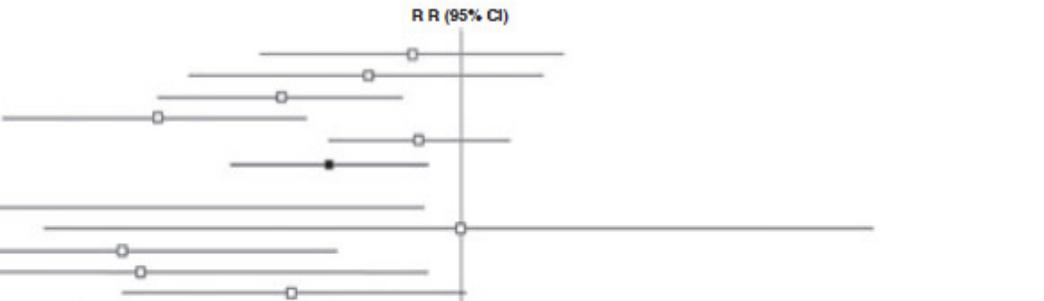
# Weniger Blutungen

## Venenthrombose/Lungenembolie

Outcome Study R R Lower limit Upper limit Weight (%)

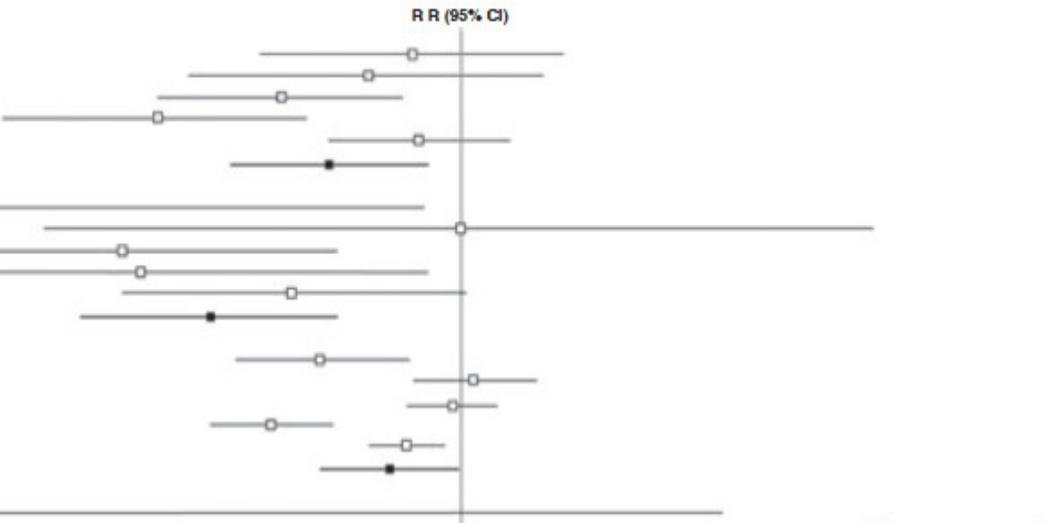
**Major bleeding**

Re-Cover (dabigatran)	0.83	0.46	1.49	18.2
Einstein-DVT (rivaroxaban)	0.70	0.35	1.38	15.9
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.50	0.31	0.80	21.8
Amplify (apixaban)	0.31	0.17	0.55	18.6
Hokusai (edoxaban)	0.85	0.60	1.21	25.5
<b>Subtotal (<math>I^2 = 62\%</math>, <math>P = 0.03</math>)</b>	<b>0.60</b>	<b>0.41</b>	<b>0.88</b>	<b>100</b>



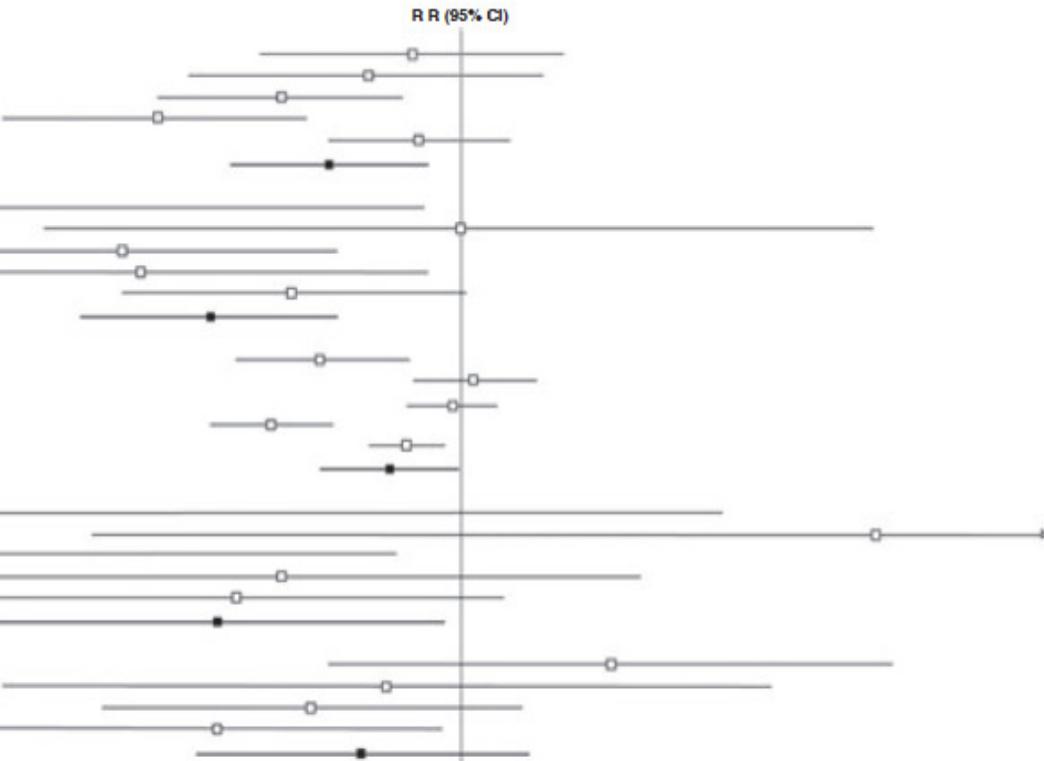
**Non-fatal bleeding at a critical site**

Re-Cover (dabigatran)	0.11	0.01	0.87	5.5
Einstein-DVT (rivaroxaban)	1.00	0.20	4.93	9.0
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.27	0.12	0.62	28.4
Amplify (apixaban)	0.29	0.09	0.87	17.4
Hokusai (edoxaban)	0.52	0.27	1.02	39.7
<b>Subtotal (<math>I^2 = 13\%</math>, <math>P = 0.33</math>)</b>	<b>0.38</b>	<b>0.23</b>	<b>0.62</b>	<b>100</b>



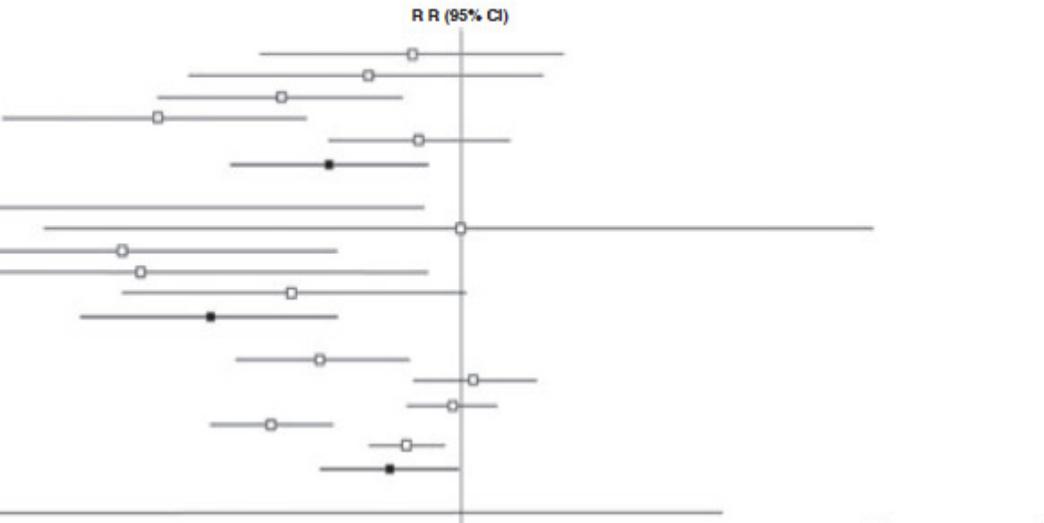
**Clinically relevant non-major bleeding**

Re-Cover (dabigatran)	0.58	0.42	0.82	17.1
Einstein-DVT (rivaroxaban)	1.05	0.83	1.34	19.7
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.97	0.81	1.15	21.3
Amplify (apixaban)	0.48	0.38	0.61	20.0
Hokusai (edoxaban)	0.81	0.70	0.94	21.9
<b>Subtotal (<math>I^2 = 88\%</math>, <math>P &lt; 0.01</math>)</b>	<b>0.76</b>	<b>0.58</b>	<b>0.99</b>	<b>100</b>



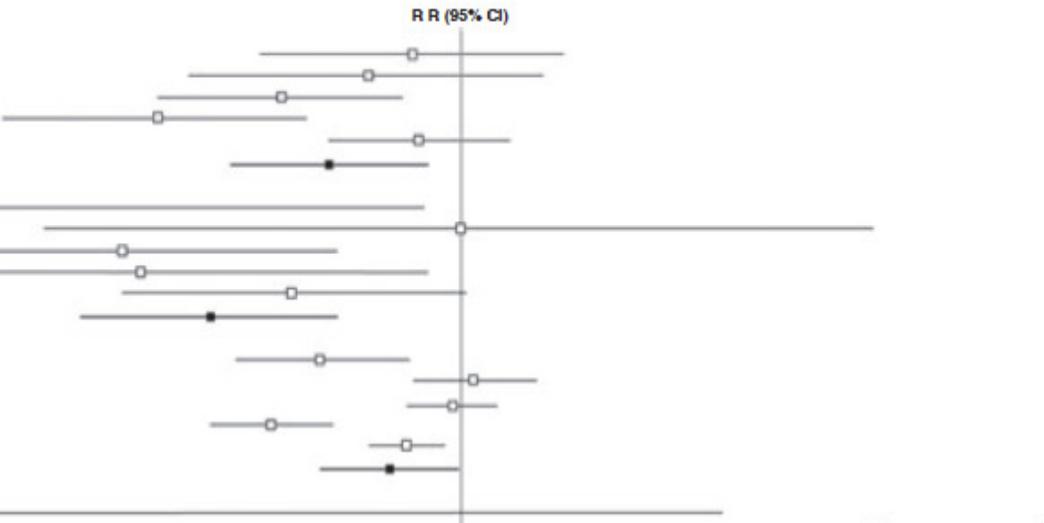
**Non-fatal intracranial bleeding**

Re-Cover (dabigatran)	0.14	0.01	2.75	8.0
Einstein-DVT (rivaroxaban)	4.98	0.24	103.65	7.7
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.10	0.01	0.78	15.3
Amplify (apixaban)	0.50	0.13	2.01	28.3
Hokusai (edoxaban)	0.42	0.15	1.18	40.8
<b>Subtotal (<math>I^2 = 20\%</math>, <math>P = 0.29</math>)</b>	<b>0.39</b>	<b>0.16</b>	<b>0.94</b>	<b>100</b>



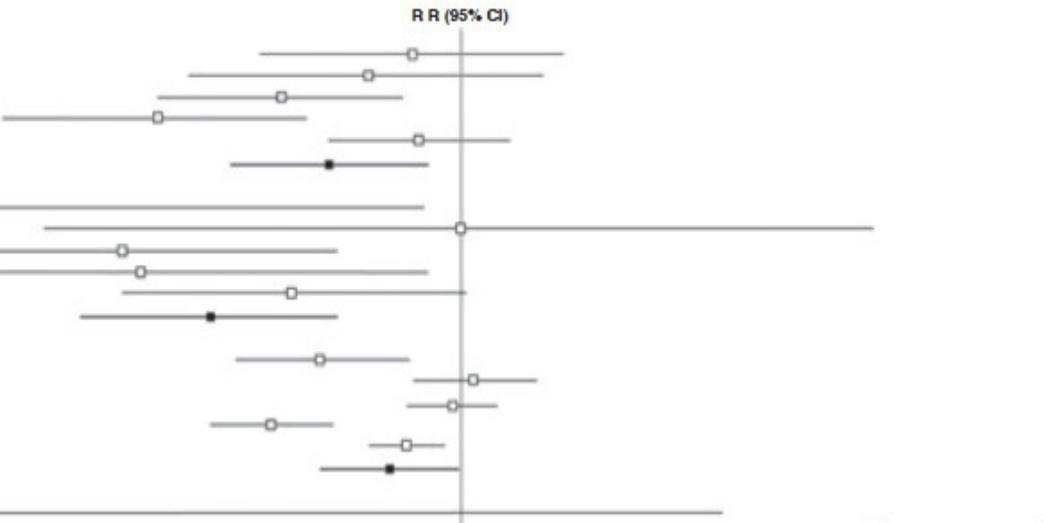
**Major gastrointestinal bleeding**

Re-Cover (dabigatran)	1.79	0.60	5.33	22.9
Einstein-DVT (rivaroxaban)	0.75	0.17	3.33	14.5
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.56	0.25	1.27	32.4
Amplify (apixaban)	0.39	0.16	0.93	30.1
<b>Subtotal (<math>I^2 = 37\%</math>, <math>P = 0.19</math>)</b>	<b>0.68</b>	<b>0.36</b>	<b>0.30</b>	<b>100</b>



**Fatal bleeding**

Re-Cover (dabigatran)	0.99	0.06	15.88	10.3
Einstein-DVT (rivaroxaban)	0.20	0.02	1.70	17.1
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.66	0.11	3.97	24.7
Amplify (apixaban)	0.50	0.05	5.54	13.7
Hokusai (edoxaban)	0.20	0.04	0.91	34.2
<b>Subtotal (<math>I^2 = 0\%</math>, <math>P = 0.75</math>)</b>	<b>0.36</b>	<b>0.15</b>	<b>0.87</b>	<b>100</b>



## Choice of Anticoagulant for Acute and Long-Term Therapy - *no cancer*

Kearon C, et al. Chest 2016

### 2016 – 10th Edition – ACCP

In patients with DVT of the leg or PE **and no cancer**, as long-term (first 3 months) anticoagulant therapy, we suggest dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban over vitamin K antagonist (VKA) therapy  
(*all Grade 2B*).



### *9th Edition:*

*We suggested VKA therapy or LMWH over the NOACs.*

## Vorhofflimmern

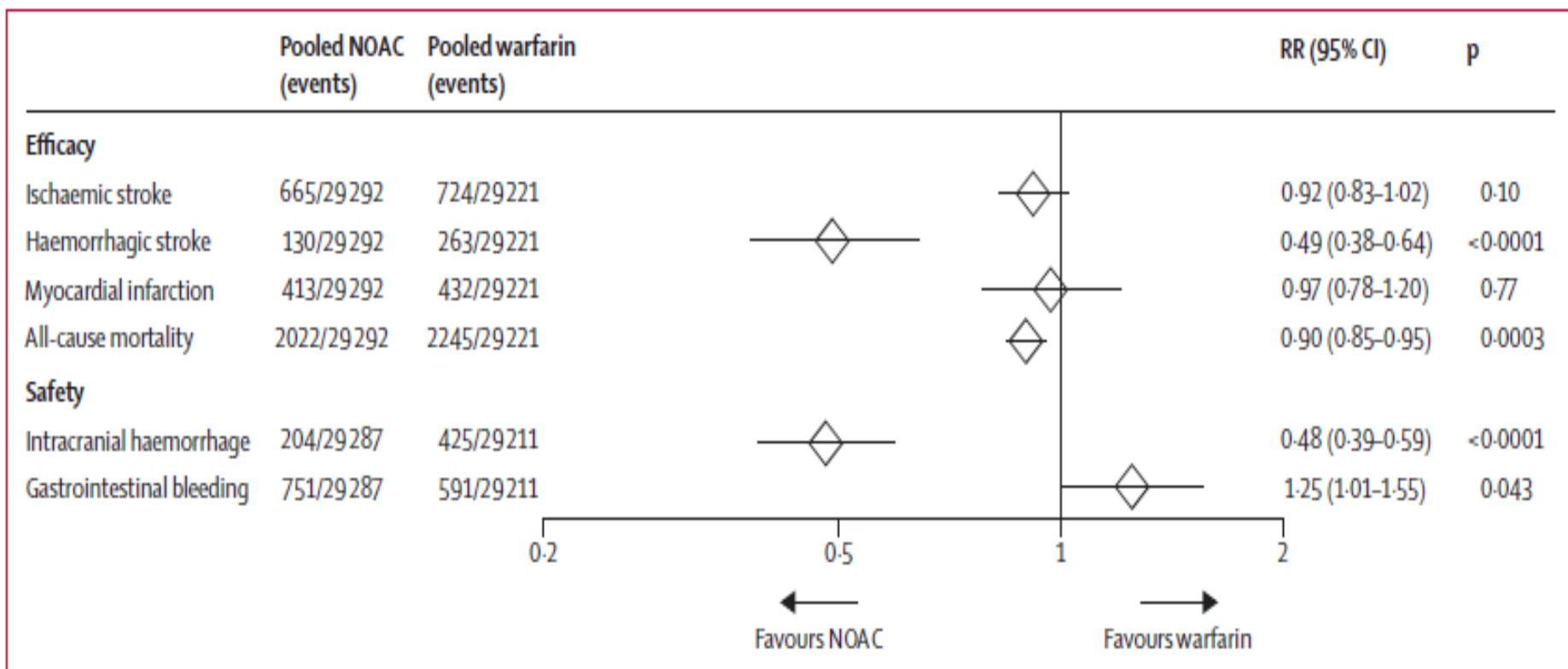
Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

*Lancet* 2014; 383: 955-62

# Weniger Blutungen Bessere Wirkung

## Vorhofflimmern



# Xarelto - Blutungen

ES Eerenberg. JTH 2015; 13: 1-7

- Vergleich mit Warfarin/Marcoumar:
  - Etwas häufiger leichte Blutungen
    - Menstruation, Hämorrhoiden
  - Weniger schwere Blutungen
  - Insbesondere weniger Hirnblutungen
  - Wenn eine Blutung, dann
    - ist der Verlauf günstiger
    - Sind die Folgen weniger schwer

# Studien ≠ richtiges Leben

---

- Studien führen meistens zur Auswahl von Patienten die nicht zwingend dem «real life» entsprechen.
- Real life Daten erlauben den Vergleich mit den Studien: Wirksamkeit, Sicherheit
- Diese Daten zeigen bei mehr als 350'000 Patienten die gleichen guten Resultate.

TTR  
80%

# PS-OAK besser?

als die normale Antikoagulation  
in den Studien

TTR  
60%



1

2

weniger Blutungen?  
weniger Thromboembolien?

3

# PS-OAK - INR gut

## Thromboembolien? Blutungen ?

Heneghan C et al. Cochrane 2016

- Meta-Analyse, über 8000 Patienten
  - Verglichen mit «normaler» INR Kontrolle
- Resultate:
  - Thromboembolien: nur die Hälfte
  - Blutungen: gleich viele



V.a. mechanische Herzklappe

# **INRswiss Tag**

**DOAK**

-  
**Aktueller Stand**

**Tipps und Tricks**

# DOAK

Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®	Rivaroxaban Xarelto®	Dabigatran Pradaxa®
Tablette 5/10 mm	Tablette 11 mm	Tablette 6 mm	Kapseln 18 mm

Was machen bei:  
**Tablette vergessen**  
**Durchfall**  
**Erbrechen**



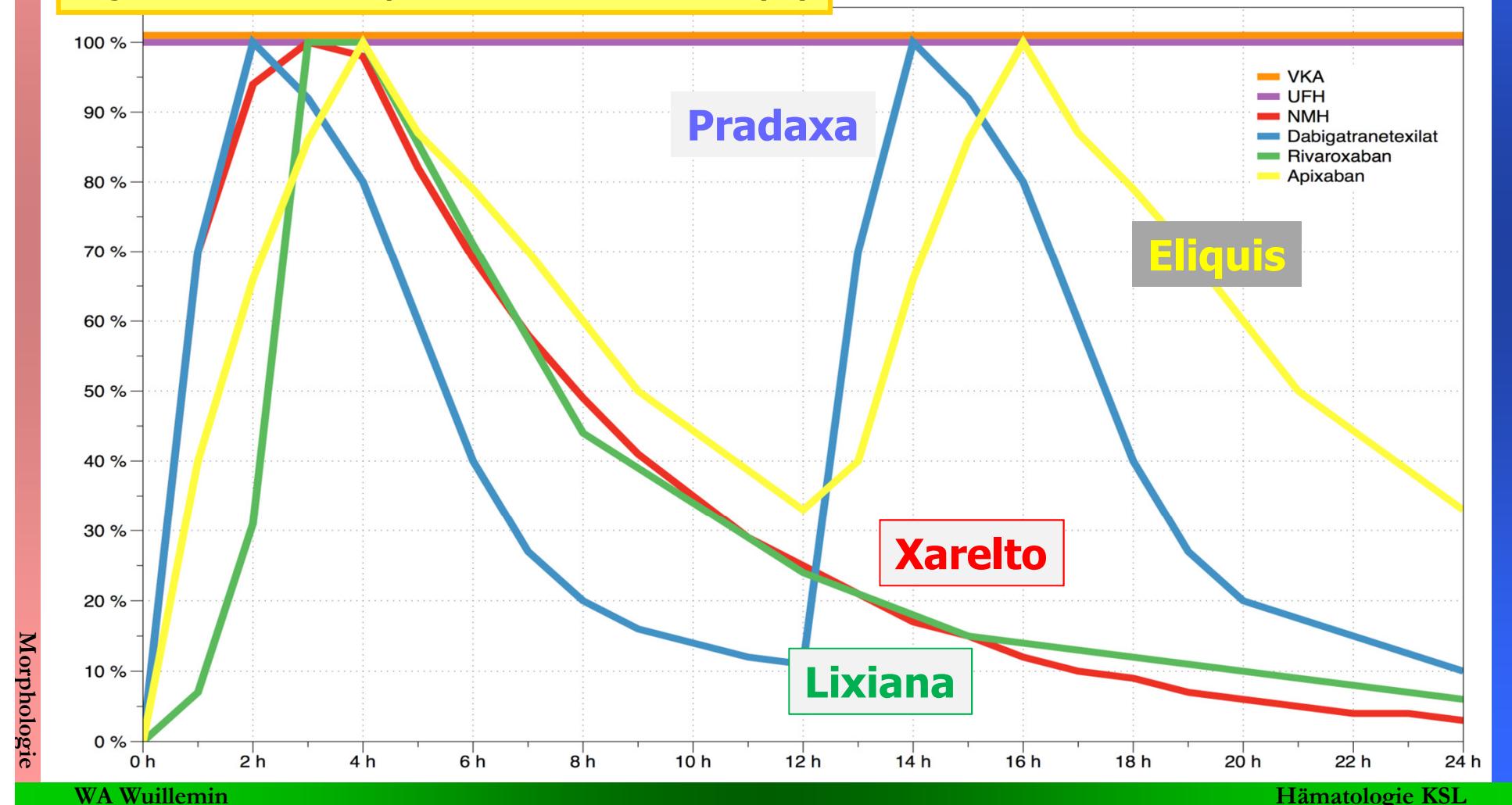
28 6 10 11 12



Hämatologie KSL

# Medikamentenspiegel 24 h

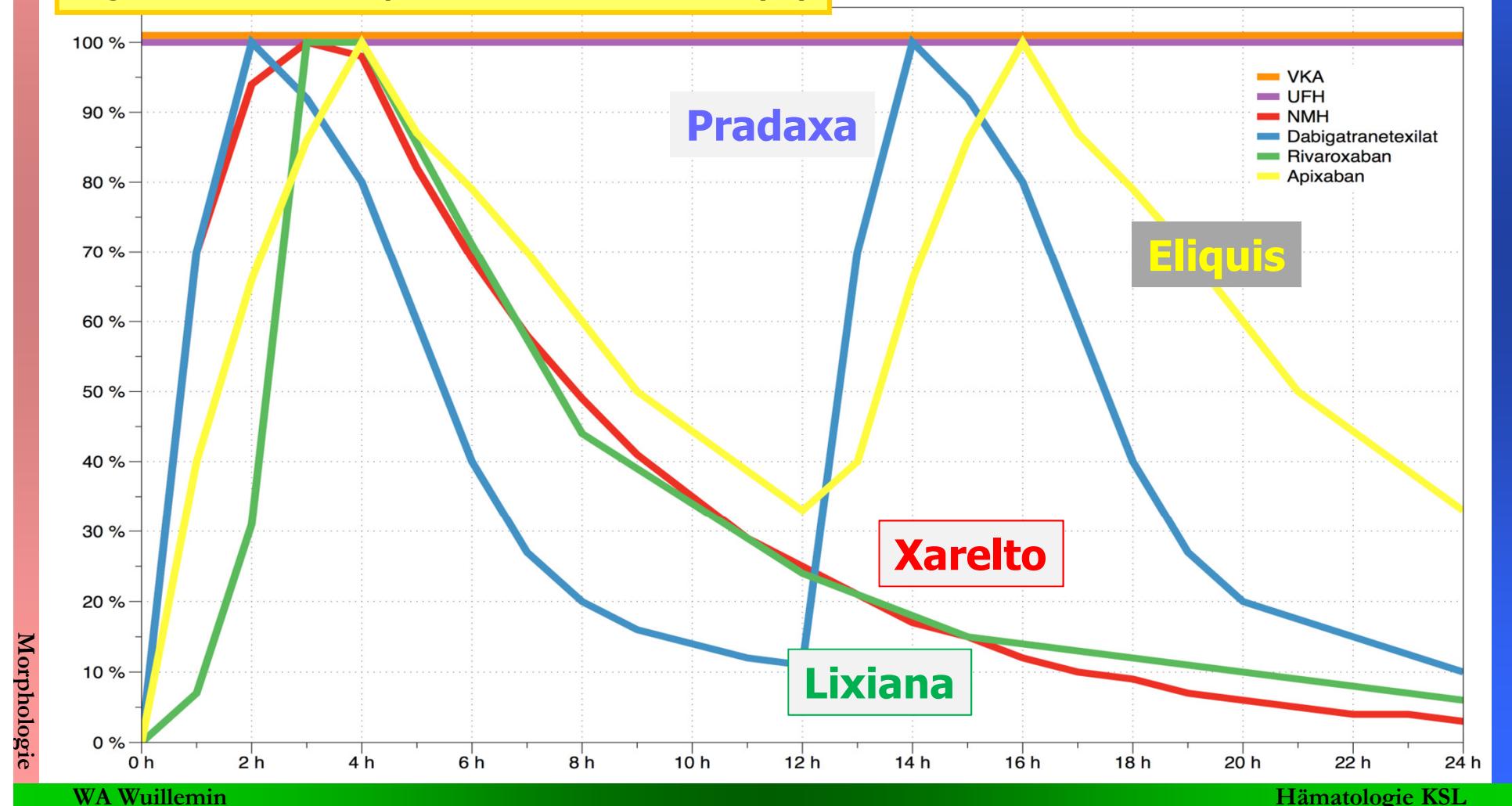
Nagler, Wuillemin. Therapeutische Umschau 2012; 69 (11)



# Wirkung über 24 h ??

## Antithrombotisch vs Blutungsneigung

Nagler, Wuillemin. Therapeutische Umschau 2012; 69 (11)



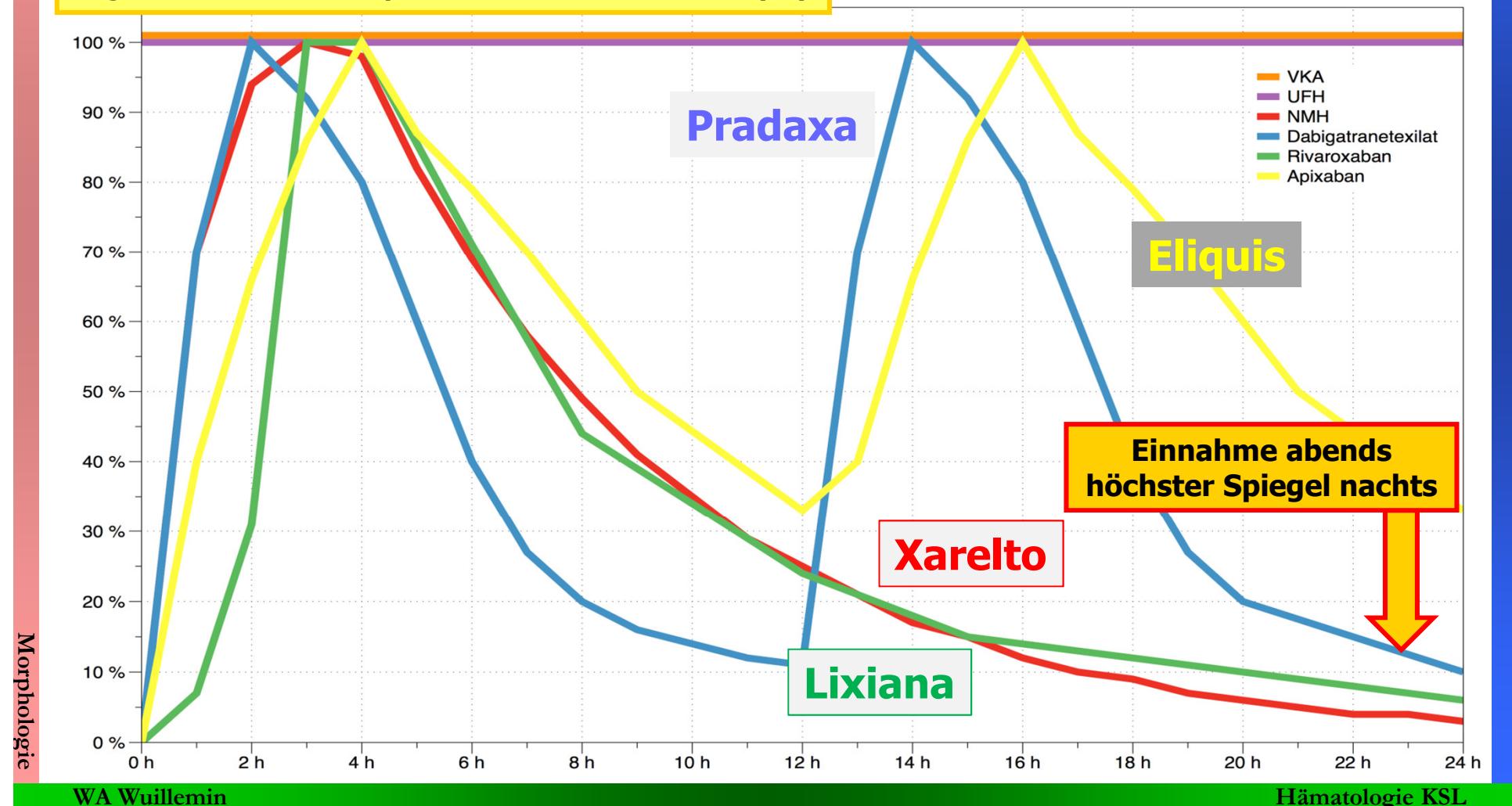
# Möglichkeiten bei kleineren Blutungen

- Menstruation (v.a. VTE Patientinnen)
  - Dosis Reduktion
  - eine Dosis weglassen
- Kleinere Blutungen
  - Dosis Reduktion
  - eine Dosis weglassen
- „Gefährliche Aktivitäten“
  - Dosis Reduktion
  - Dosis am Abend einnehmen

# Wirkung über 24 h ??

## Antithrombotisch vs Blutungsneigung

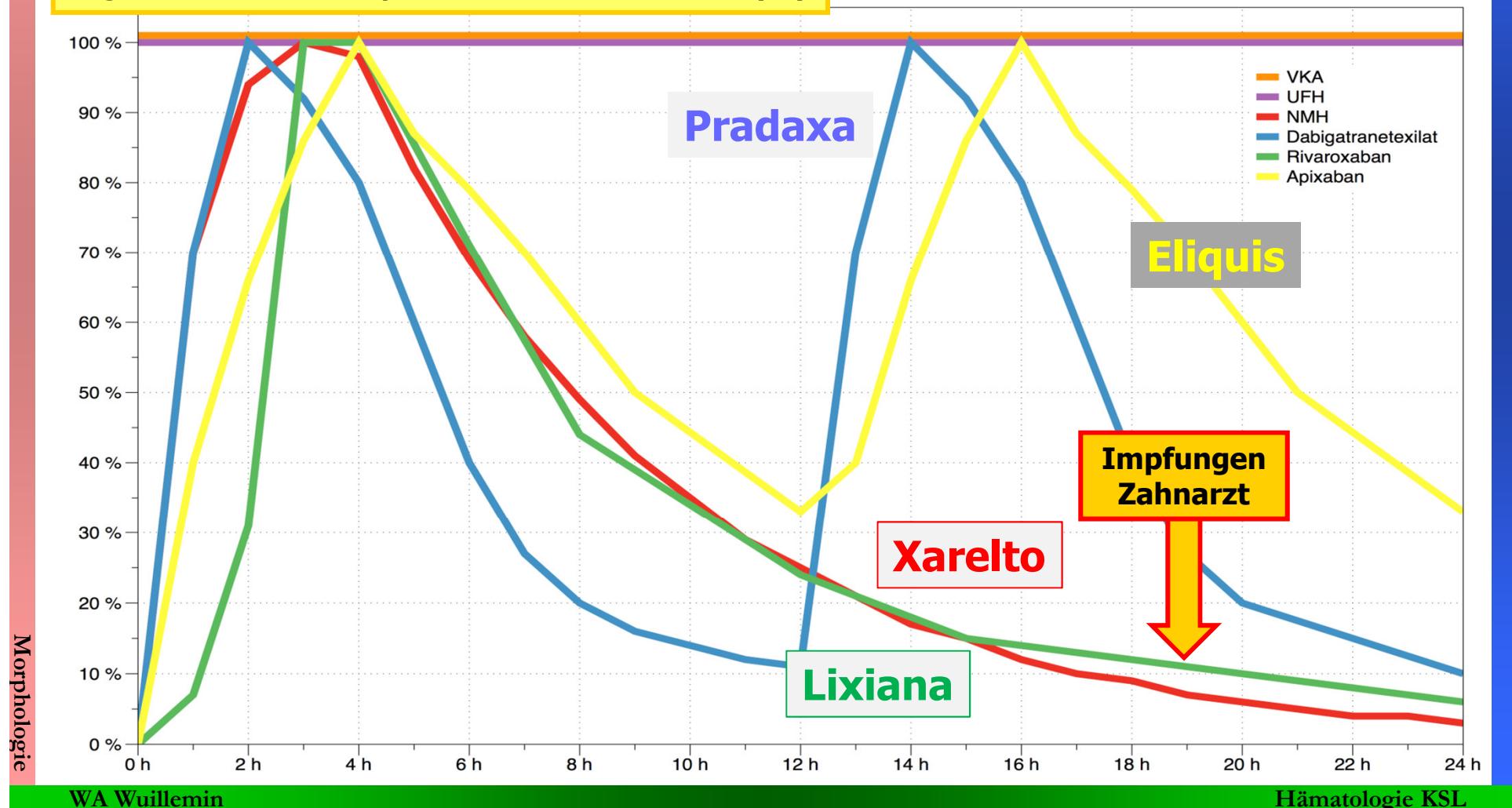
Nagler, Wuillemin. Therapeutische Umschau 2012; 69 (11)



# Wirkung über 24 h ??

## Antithrombotisch vs Blutungsneigung

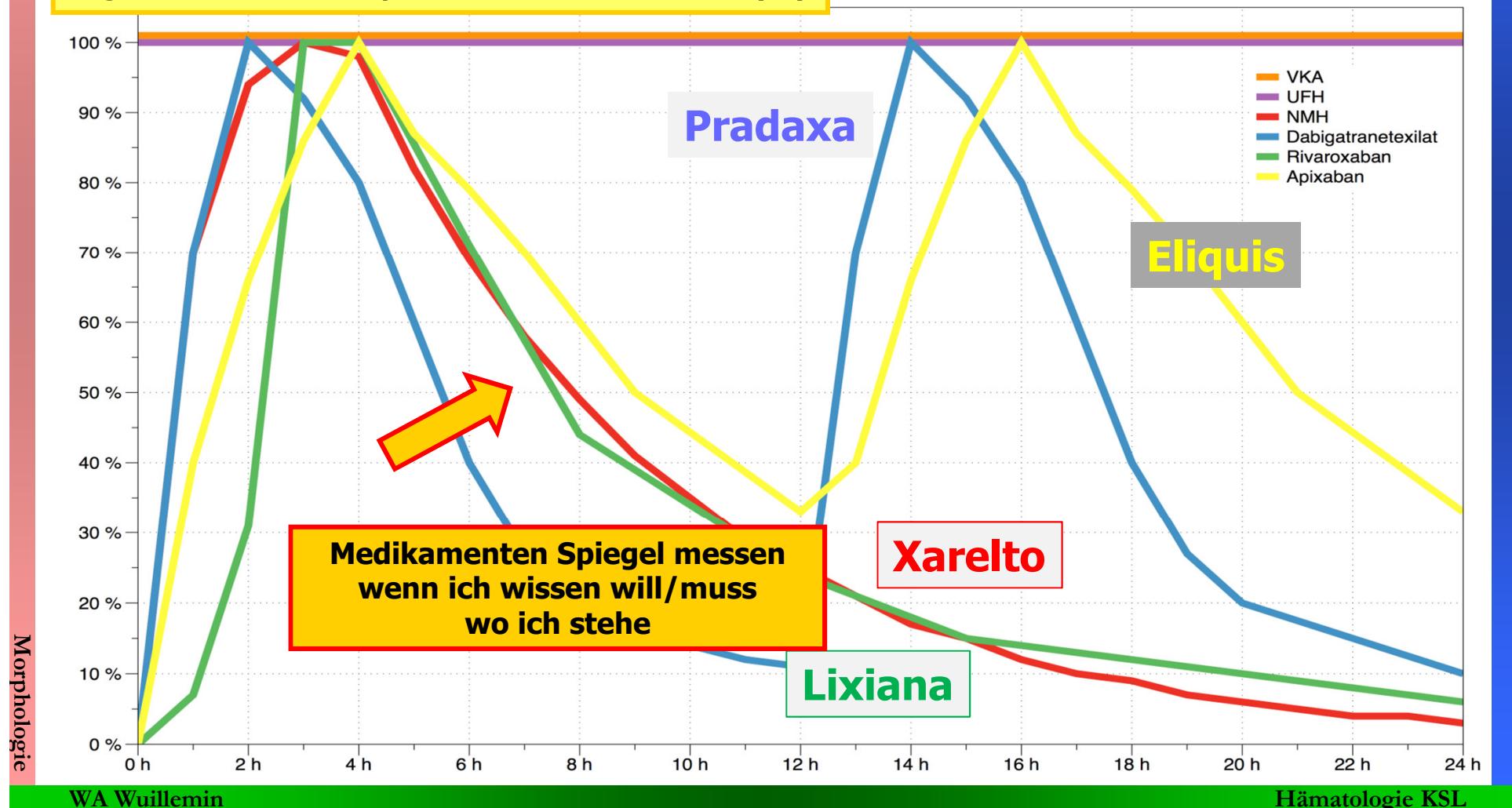
Nagler, Wuillemin. Therapeutische Umschau 2012; 69 (11)



# Wirkung über 24 h ??

## Antithrombotisch vs Blutungsneigung

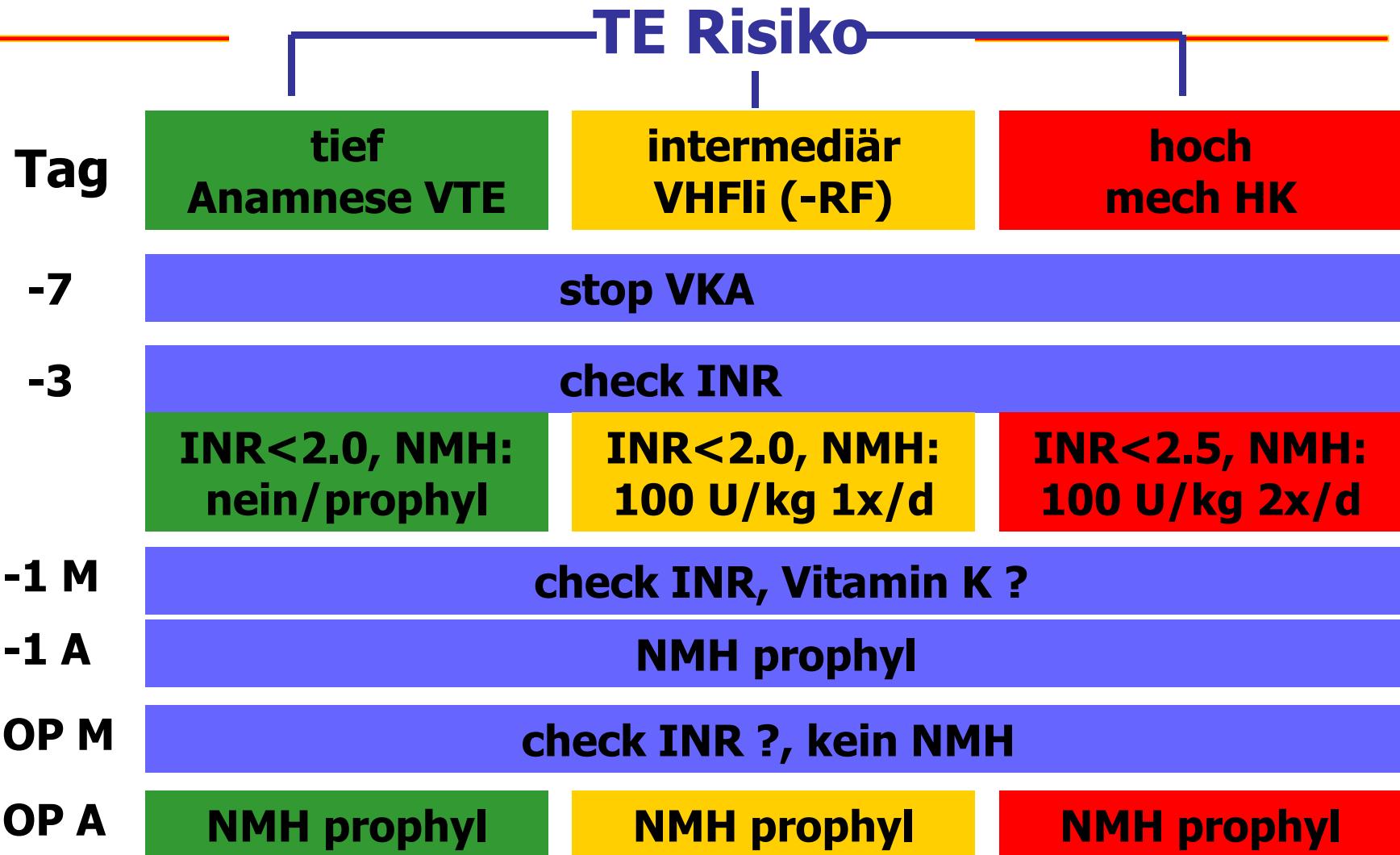
Nagler, Wuillemin. Therapeutische Umschau 2012; 69 (11)



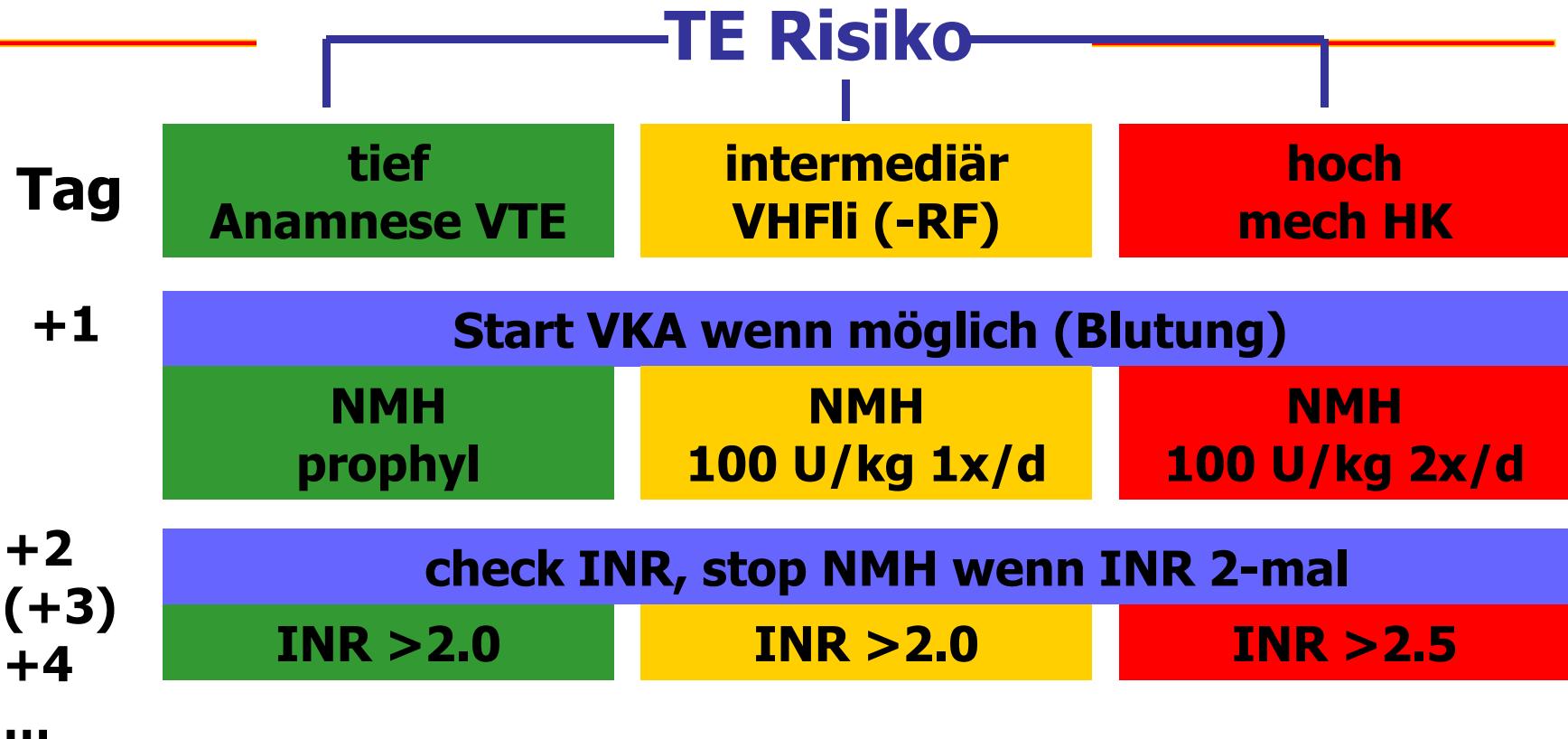


Bridging

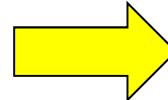
# Bridging Marcoumar



# Bridging Marcoumar



# peri-interventionell

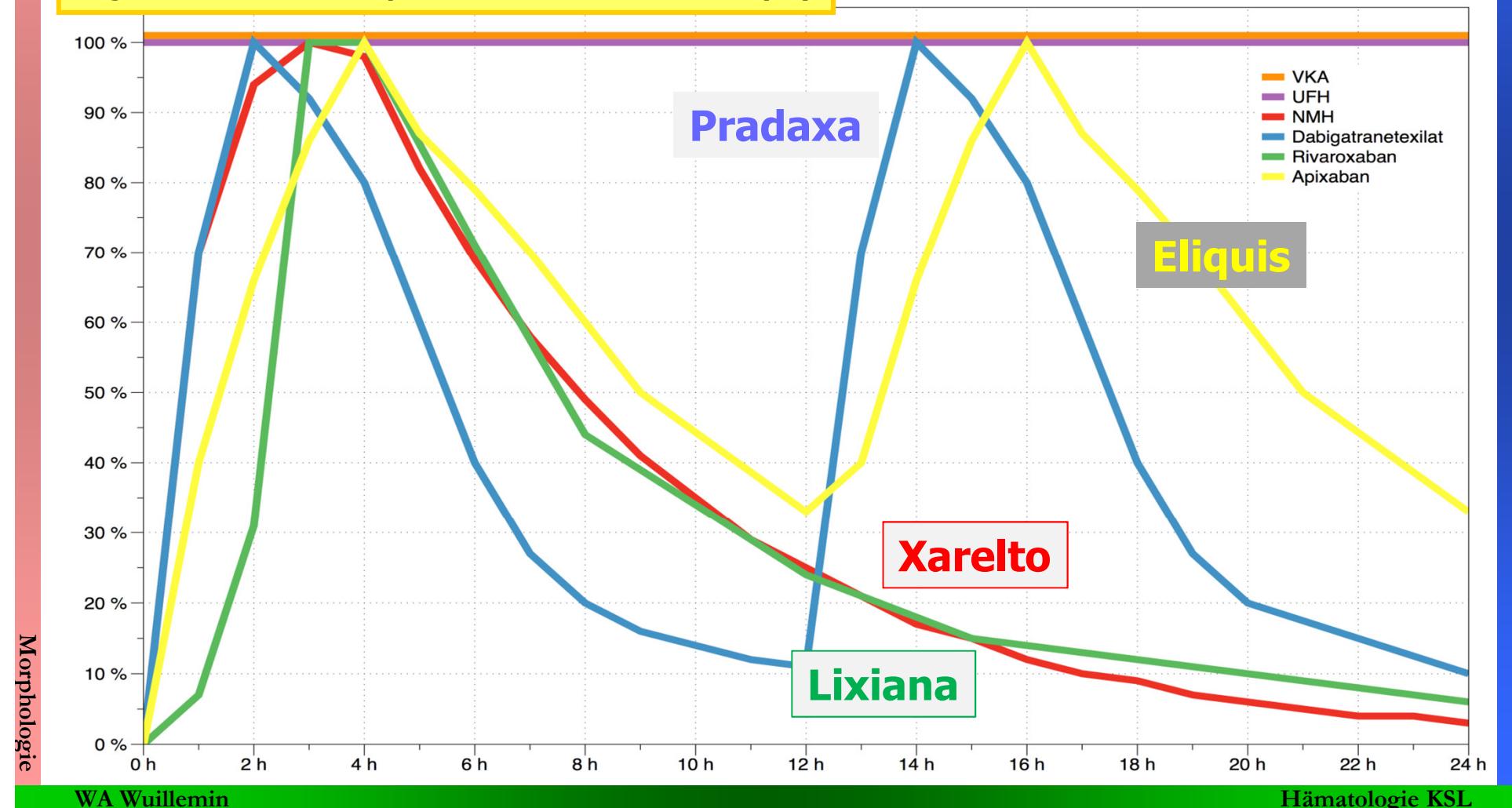


VKA

DOAK

# Medikamentenspiegel 24 h

Nagler, Wuillemin. Therapeutische Umschau 2012; 69 (11)



# Dosierung der "Neuen"

nach  
Indikationen  
Kontraindikationen

nicht nach  
Labortest/Quick

# Gefahr, wenn ich kein Monitoring habe ?



**Marcoumar**

**DOAK**