

Heart Rhythm Conference

כנס משותף לחוג של קרדיולוגיה קלינית בקהילה והחוג לקיצוב ואלקטרופיזיולוגיה, האיגוד הקרדיולוגי בישראל

10-12 בינואר 2013, מלון פסטורל, כפר בלום

השוואה בין מחקרי NOACs

למניעת תסחיפים / אירועים מוחיים בחולי פרפור פרזדורים לא מסתמי

RE-LY - ROCKET AF – ARISTOTLE / AVERROES



בחירת הטיפול נוגד הקרישה המתאים לחולה שלי
NOACs or NoNOACs -> which NOAC

פרופ' עמוס כץ המערך הקרדיולוגי
המרכז הרפואי ע"ש ברזילי, אשקלון
THE BARZILAI MEDICAL CENTER ASHKELON

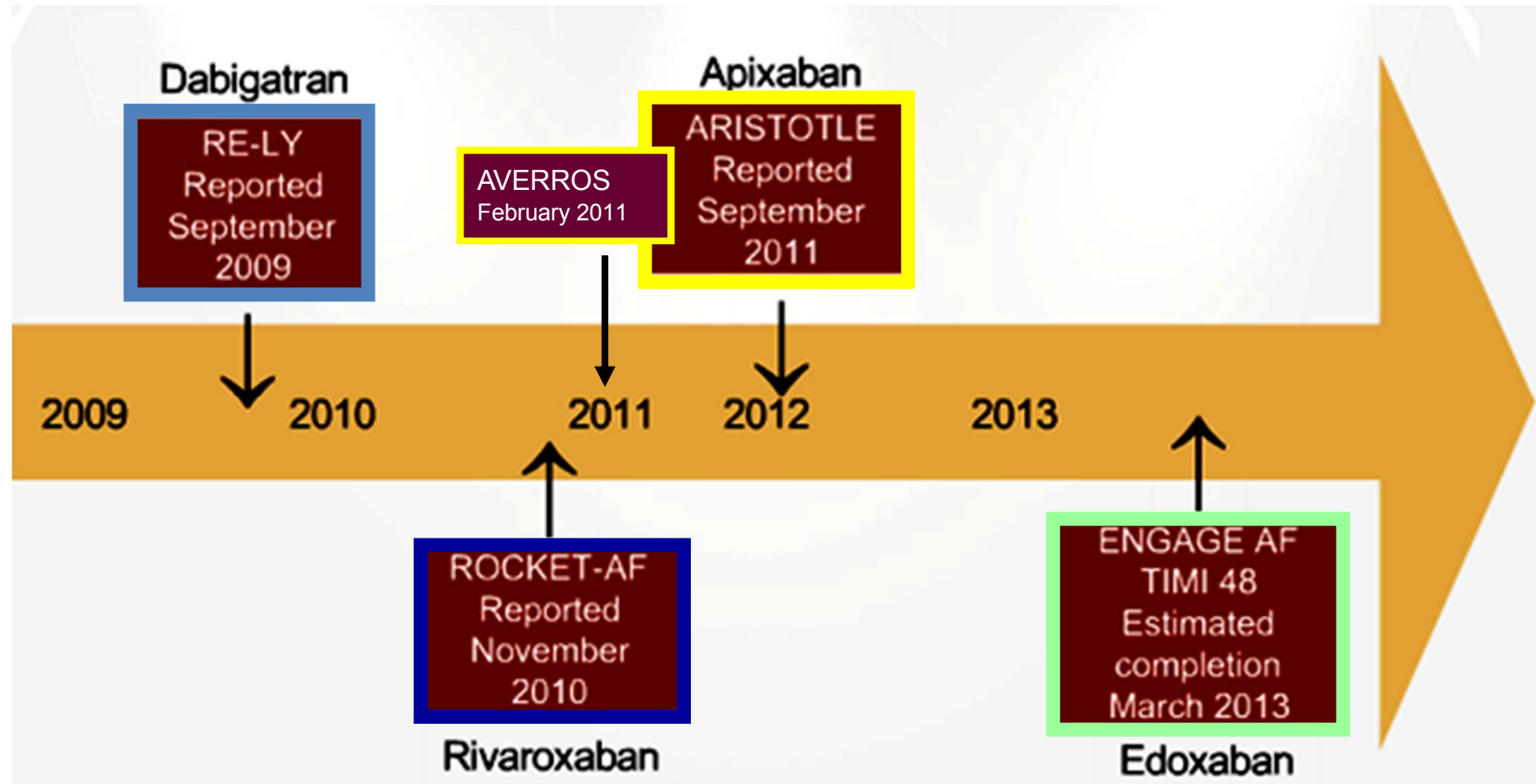
מדינת ישראל
משרד הבריאות

affiliated to the Faculty of Health Sciences
Ben-Gurion University of The Negev

מסנף לפקולטה למדעי הבריאות
אוניברסיטת בן-גוריון בנגב



NOAC for Stroke Prevention in AF, Phase III Trials Timelines



שחר חדש

• מיליונים של חולים עם AF ייהנו מהפחתת תסחיפים



השוואה בין מחקרי NOACs

למניעת תסחיפים / אירועים מוחיים בחולי פרפור פרוזדורים לא מסתמי

RE-LY - ROCKET AF – ARISTOTLE / AVERROES



מאפייני המחקר

Pharmacological Characteristics and Rx dose of NOAC in Phase III Trials

	RELY (Dabigatran)	ROCKET (Rivaroxaban)	ARISTOTLE (Apixaban)	ENGAGE-AF (Edoxaban)
Mechanism of action	Selective direct FIIa inhibitor	Selective direct FXa inhibitor	Selective direct FXa inhibitor	Selective direct FXa inhibitor
Oral bioavailability, %	6.5	80-100	50	62
Half-life, h	12-17	5-13	8-15	6-11
Renal elimination %	85	66 (36 unchanged & 30 inactive)	27	50
Time to maximal inhibition, h	0,5-2	1-4	1-4	1-2
Potential for drug-drug interactions	P-gp inhibitor	CYP3A4 substrate and P-gp inhibitor	CYP3A4 substrate and P-gp inhibitor	
Study treatment	Dabigatran 110mg BID Dabigatran 150mg BID	Rivaroxaban 20mg (15 in pts with eGFR 30-49 ml/min) QD	Apixaban 5mg 2.5 mg in age ≥ 80 Y, weight ≤ 60 kg, creat ≤ 1.5mg/dl BID	Edoxaban 30mg QD Edoxaban 60mg QD

CRNM-clinically relevant non-mjor

Connolly S et al NEJM 2009; Patel M et al NEJM 2011; Granger C et al NEJM 2011; ENGAGE- AF Study Investigators. AHJ 2010

Phase III trials vs warfarin (aim INR 2.0-3.0)

	RELY (Dabigatran)	ROCKET (Rivaroxaban)	ARISTOTLE (Apixaban)	ENGAGE-AF (Edoxaban)
Sample size	18,113	14,266	18,201	21,107
Design	Non-inferiority PROBE	Non-inferiority Double-blind	Non-inferiority Double-blind	Non-inferiority Double-blind
Patients	AF + CHADS2 ≥ 1	AF + CHADS2 ≥ 2	AF + CHADS2 ≥ 1	AF + CHADS2 ≥ 2
Primary outcome	Stroke (ischemic or hemorrhagic) or systemic embolism	Stroke (ischemic or hemorrhagic) or systemic embolism	Stroke (ischemic or hemorrhagic) or systemic embolism	Stroke (ischemic or hemorrhagic) or systemic embolism
Safety outcome	Primary: Major Bleeding Secondary: Major Bleeding + CRNM	Primary: Major Bleeding Secondary: Major Bleeding + CRNM	Primary: Major Bleeding Secondary: Major Bleeding + CRNM	Primary: Major Bleeding Secondary: Major Bleeding + CRNM

CRNM-clinically relevant non-mjor

Connolly S et al NEJM 2009; Patel M et al NEJM 2011; Granger C et al NEJM 2011; ENGAGE- AF Study Investigators. AHJ 2010

Trial design comparing NOAC in patients with AF

- Double blind, double dummy or

PROBE (Prospective Randomized Open Blinded End-point)

- This design is compared to the classical double-blind design.
 - Advantages
 - lower cost
 - Greater similarity to standard clinical practice - the results more easily applicable in routine medical care
 - Disadvantage – bias?
 - End-points are evaluated by a blinded end-point committee there should be no difference between the two types of trials.

End Points

- Primary efficacy endpoint - “all stroke and systemic embolism,”
- Primary safety endpoint:
 - RE-LY & ARISTOTLE - major bleeding by International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria
 - ROCKET-AF - composite of “major and clinically relevant non-major bleeding,” (were not reported in RE-LY)
 - “Life-threatening bleeding” was not reported in the ARISTOTLE trial
 - “Major or clinical relevant non major bleeding” was not reported in RE-LY, but included in ARISTOTLE
 - The combined endpoint “ischemic or uncertain type of stroke” was not reported for ROCKET-AF

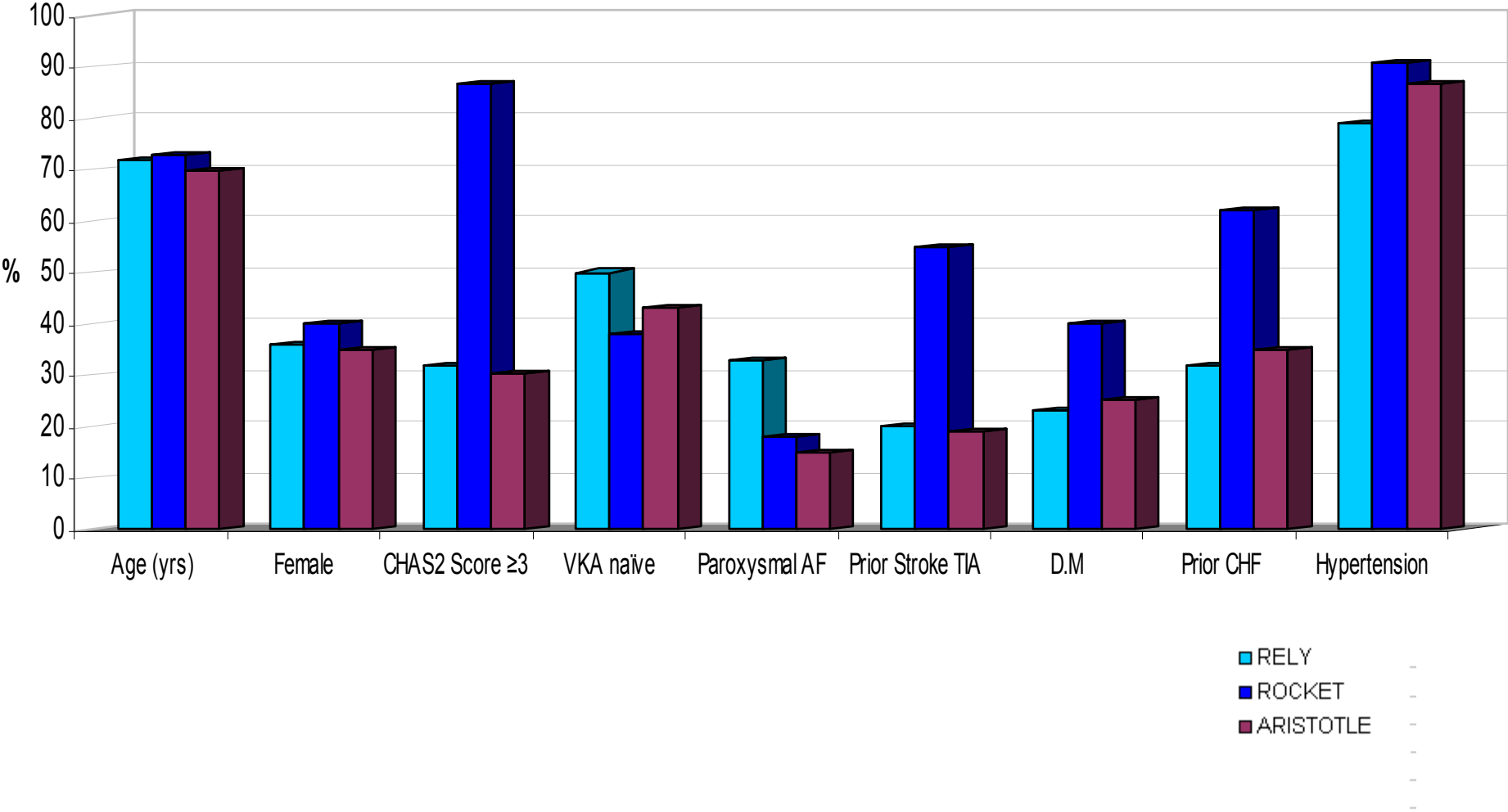
Baseline Characteristic in 3 NOAC trials for AF

	RELY (Dabigatran)	ROCKET (Rivaroxaban)	ARISTOTLE (Apixaban)	ENGAGE-AF (Edoxaban)
Sample size	18,113	14,266	18,201	20,500
Age (yrs)	72 ± 9	73 [65-78]	70 [63-76]	72[64-77]
Female	36%	40%	35%	38%
CHAS2 Score ≥3	32%	87%	30%	52%
VKA naïve	50%	38%	43%	41%
Paroxysmal AF	33%	18%	15%	25%
Prior Stroke TIA	20%	55%	19%	18%
D.M	23%	40%	25%	36%
Prior CHF	32%	62%	35%	56%
Hypertension	79%	91%	87%	90%
eGFR ml/min	>30	67(52-87)	>80;41%, 51-80;42%, 31-50;15%,<30;1.5%	>30

Values for RE-LY: mean SD; for ROCKET-AF and ARISTOTLE: median [interquartile range].

Connolly S et al NEJM 2009; Patel M et al NEJM 2011; Granger C et al NEJM 2011; ENGAGE- AF Study Investigators. AHJ 2010

Baseline Characteristic in 3 NOAC trials for AF



Connolly S et al NEJM 2009; Patel M et al NEJM 2011; Granger C et al NEJM 2011; ENGAGE- AF Study Investigators. AHJ 2010

השוואה בין מחקרי NOACs

למניעת תסחיפים / אירועים מוחיים בחולי פרפור פרוזדורים לא מסתמי

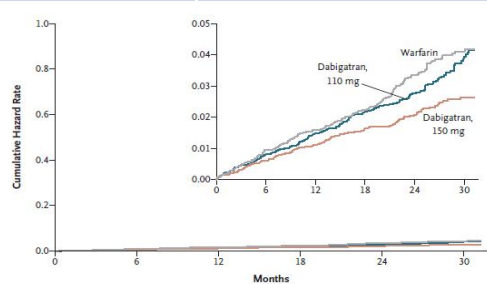
RE-LY - ROCKET AF – ARISTOTLE / AVERROES



תוצאות

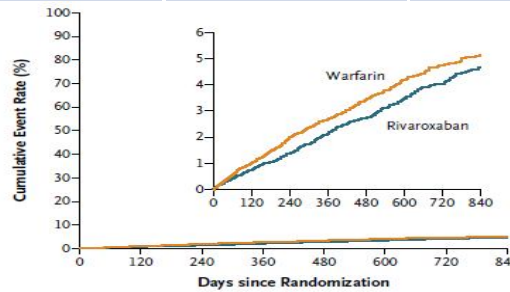
Primary End-points – Stroke & Systemic Emboli

Study	Medication	Study medication N (%/yr)	Warfarin N (%/yr)	HR (±CI)	P Non- inferiority	P Superiority
RE-LY	Dabigatran 110 mg BID	182 (1.53)	199 (1.69)	0.91 (0.74-1.11)	<0.001	0.34
	Dabigatran 150 mg BID	134 (1.11)		0,66 (0.53-0.82)	<0.001	<0.001
ROCKET-AF ITT	Rivaroxaban 20 mg (15 mg) QD	269 (2.1*)	306 (2.4*)	0.88 (0.75-1.03)	<0.001	
	Per protocol, As Treated		188 (1.7*)	241 (2.2*)	0.79 0.66-0.96)	<0.001
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg (2.5 mg) BID	212 (1.27)	265 (1.60)	0.79 (0.66-0.95)	<0.001	0.01



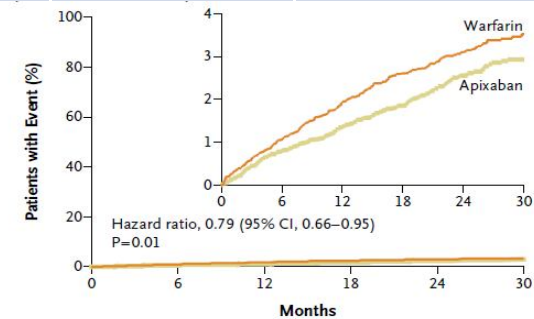
No. at Risk	0	6	12	18	24	30
Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

Figure 1. Cumulative Hazard Rates for the Primary Outcome of Stroke or Systemic Embolism, According to Treatment Group.



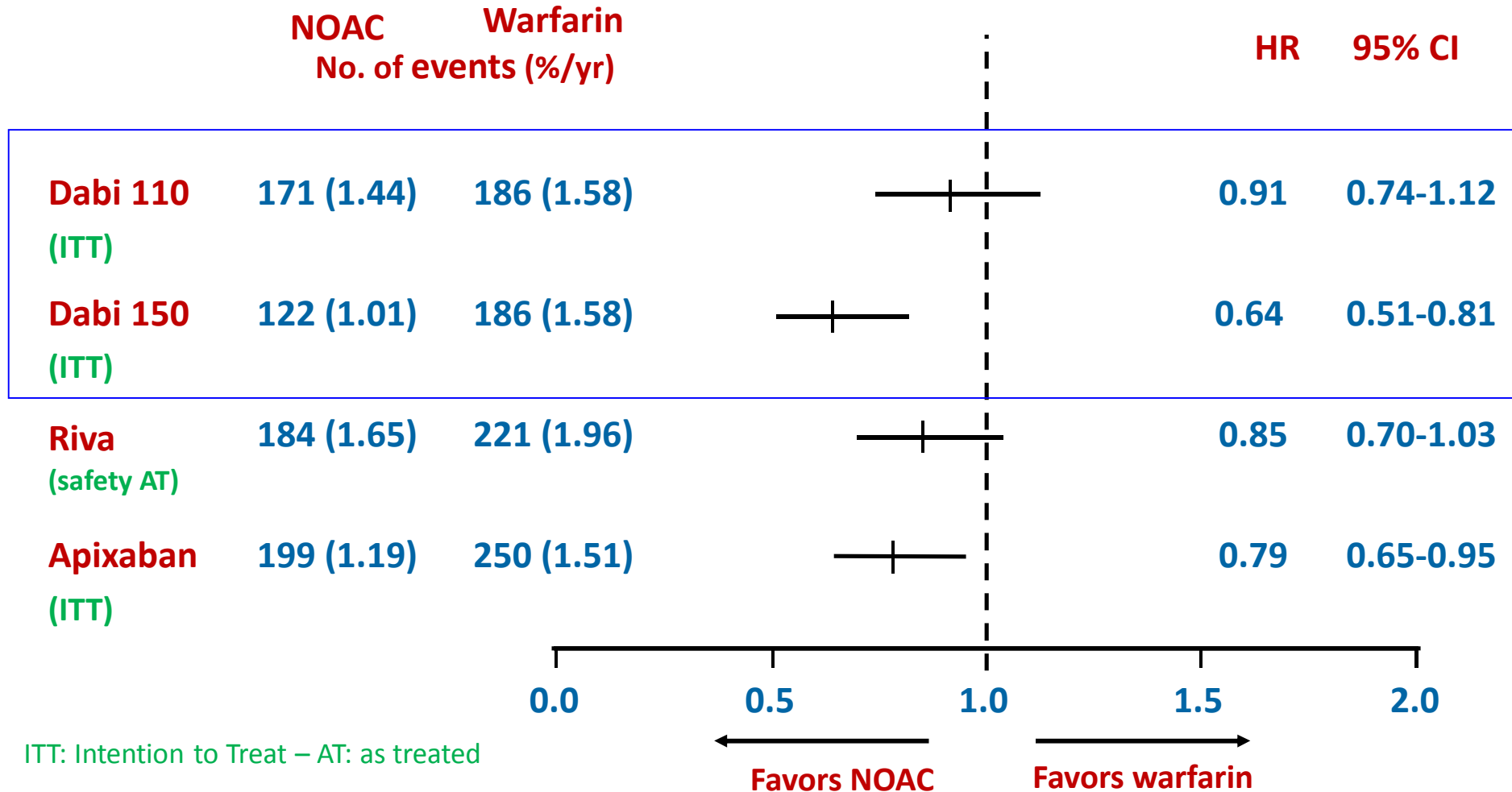
No. at Risk	0	120	240	360	480	600	720	840
Rivaroxaban	7081	6879	6683	6470	5264	4105	2951	1785
Warfarin	7090	6871	6656	6440	5225	4087	2944	1783

Figure 1. Cumulative Rates of the Primary End Point (Stroke or Systemic Embolism) in the Per-Protocol Population and in the Intention-to-Treat Population.



No. at Risk	0	6	12	18	24	30
Apixaban	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarin	9081	8620	8301	5972	3405	1768

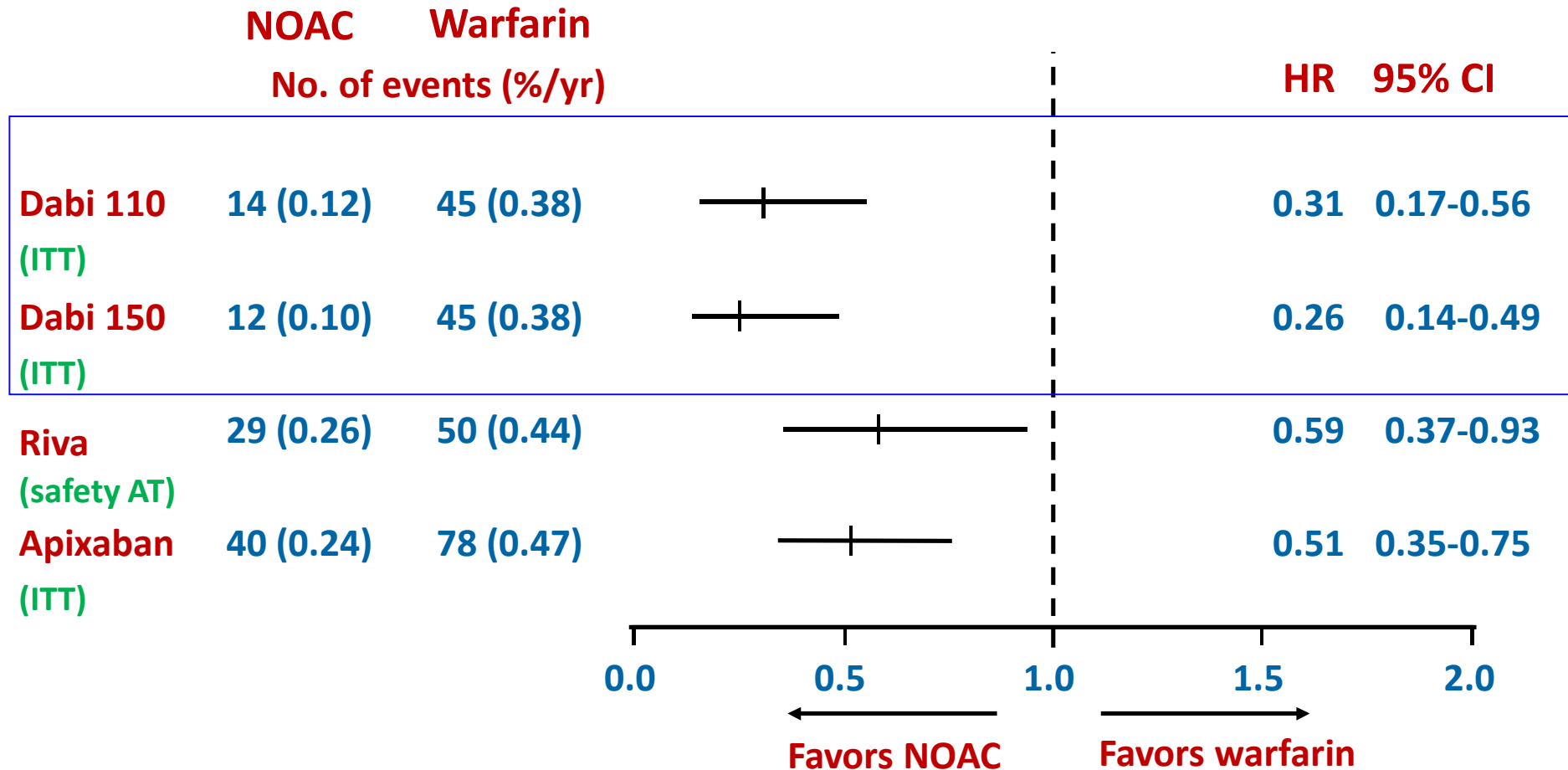
Stroke or Systemic Embolism



Not head to head comparison – For illustrative purposes only – adapted from references 1-4

1. Connolly et al. NEJM 2009; 361: 1139-51.
2. Connolly et al. NEJM 2010; 363: 1875-6.
3. Patel et al. NEJM 2011; 365: 883-91.
4. Granger et al. NEJM 2011; 365: 981-92.

Hemorrhagic Stroke

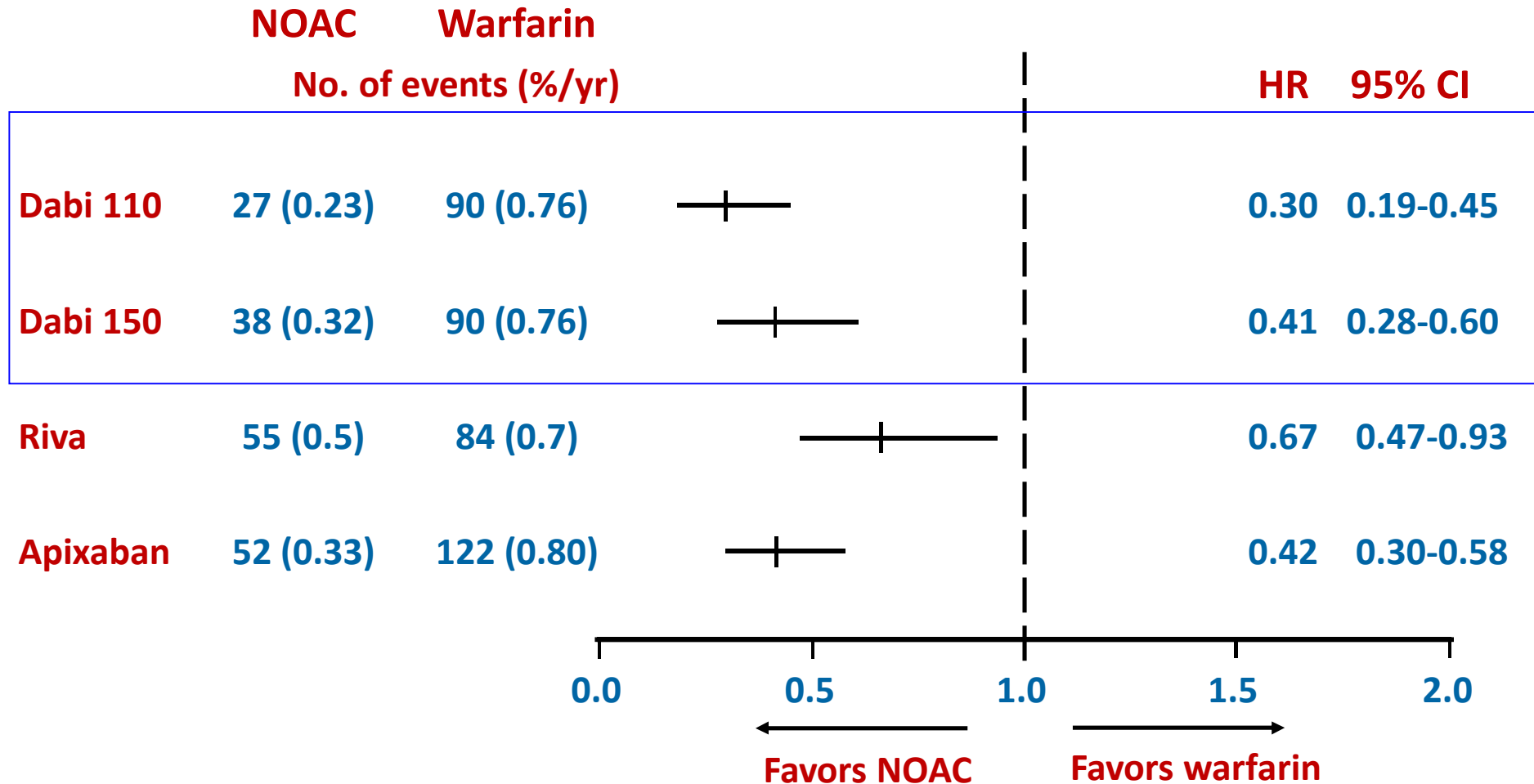


ITT: Intention to Treat – AT: as treated.

Not head to head comparison – For illustrative purpose only – adapted from references 1-4

1. Connolly et al. NEJM 2009; 361: 1139-51.
2. Connolly et al. NEJM 2010; 363: 1875-6.
3. Patel et al. NEJM 2011; 365: 883-91.
4. Granger et al. NEJM 2011; 365: 981-92.

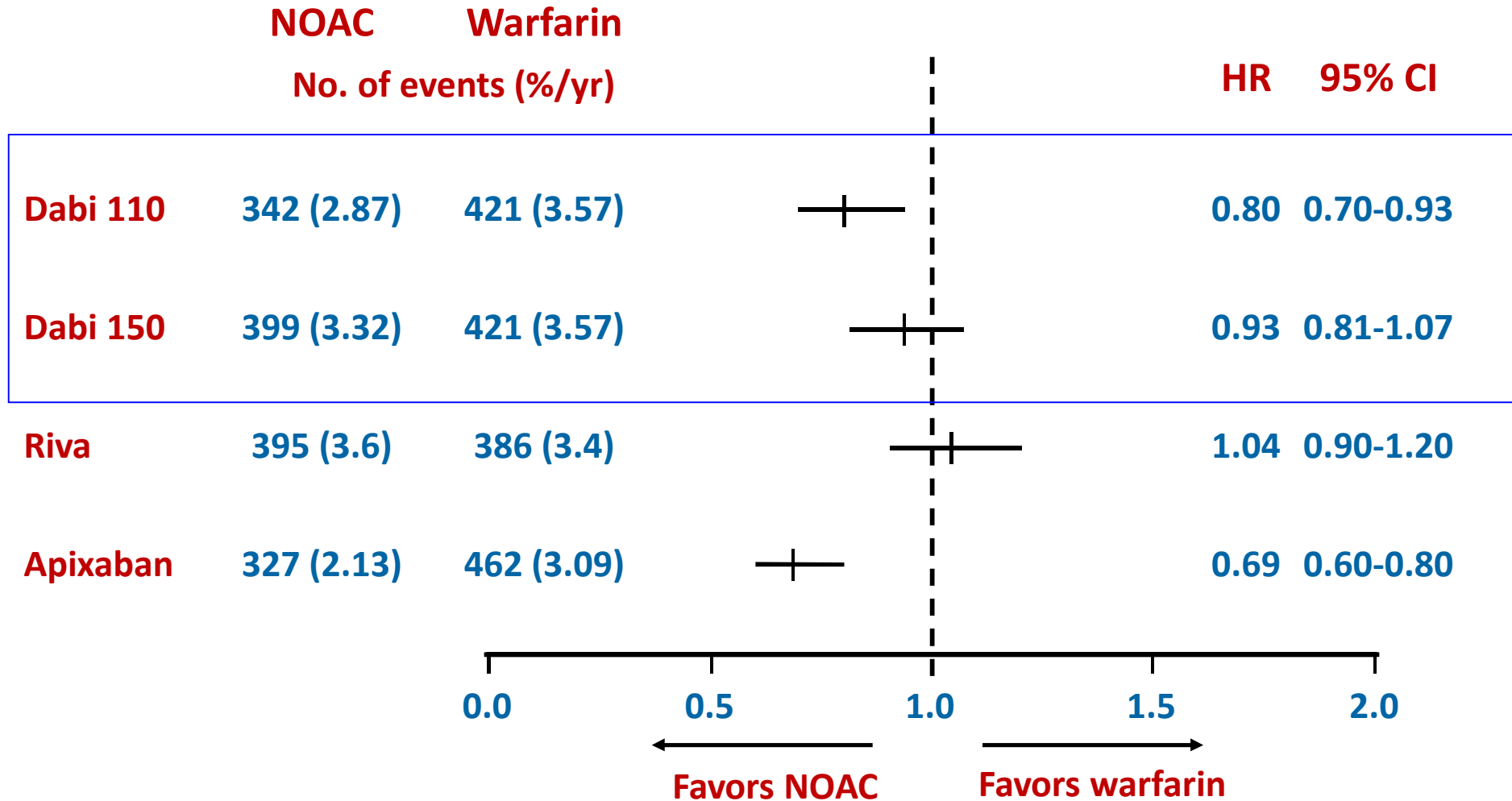
Intracranial Bleeding



Not head to head comparison – For illustrative purpose only – adapted from references 1-4

1. Connolly et al. NEJM 2009; 361: 1139-51.
2. Connolly et al. NEJM 2010; 363: 1875-6.
3. Patel et al. NEJM 2011; 365: 883-91.
4. Granger et al. NEJM 2011; 365: 981-92.

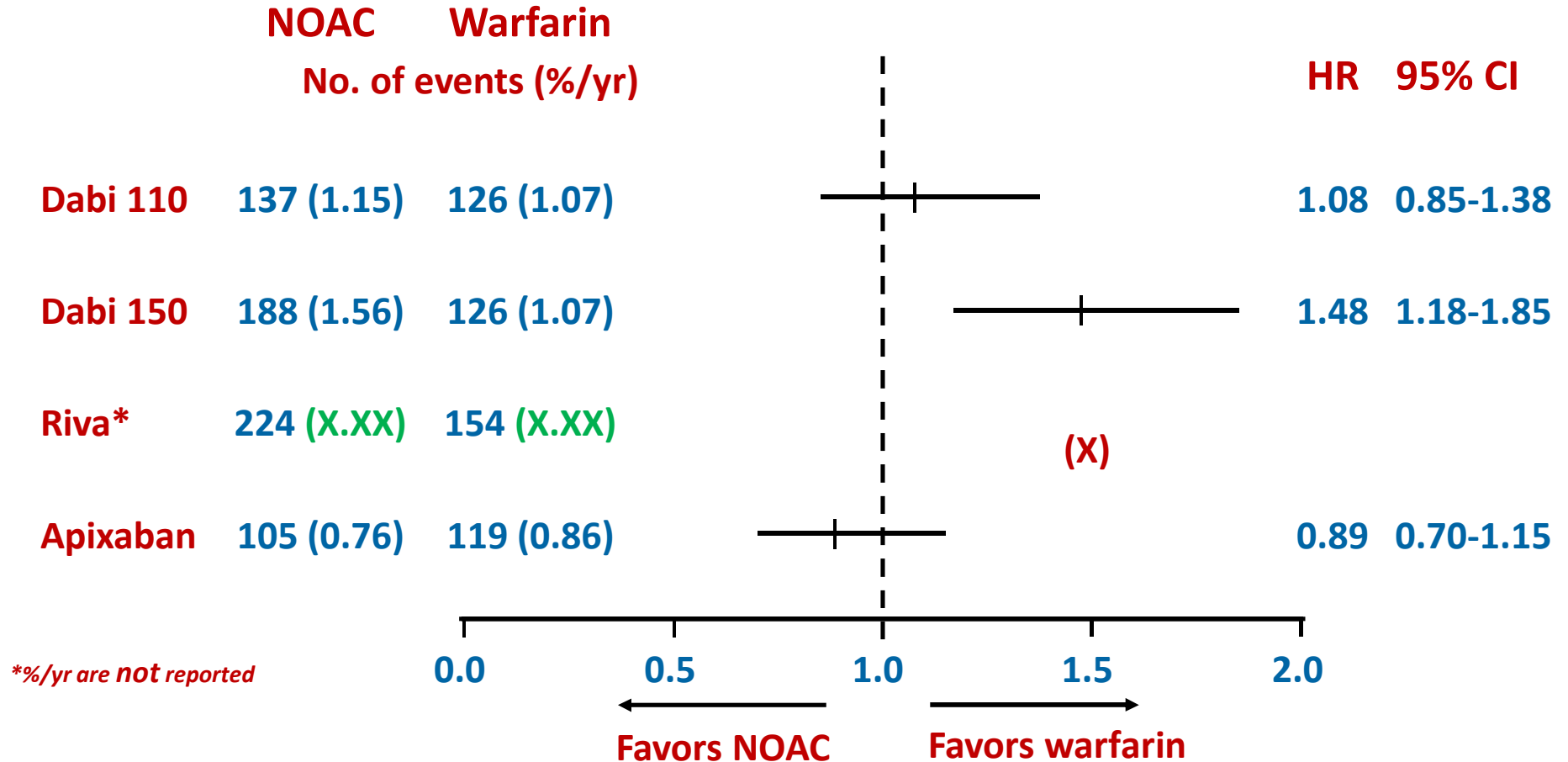
Major Bleeding



Not head to head comparison – For illustrative purpose only – adapted from references 1-4

1. Connolly et al. NEJM 2009; 361: 1139-51.
2. Connolly et al. NEJM 2010; 363: 1875-6.
3. Patel et al. NEJM 2011; 365: 883-91.
4. Granger et al. NEJM 2011; 365: 981-92.

Major Gastro-intestinal Bleeding

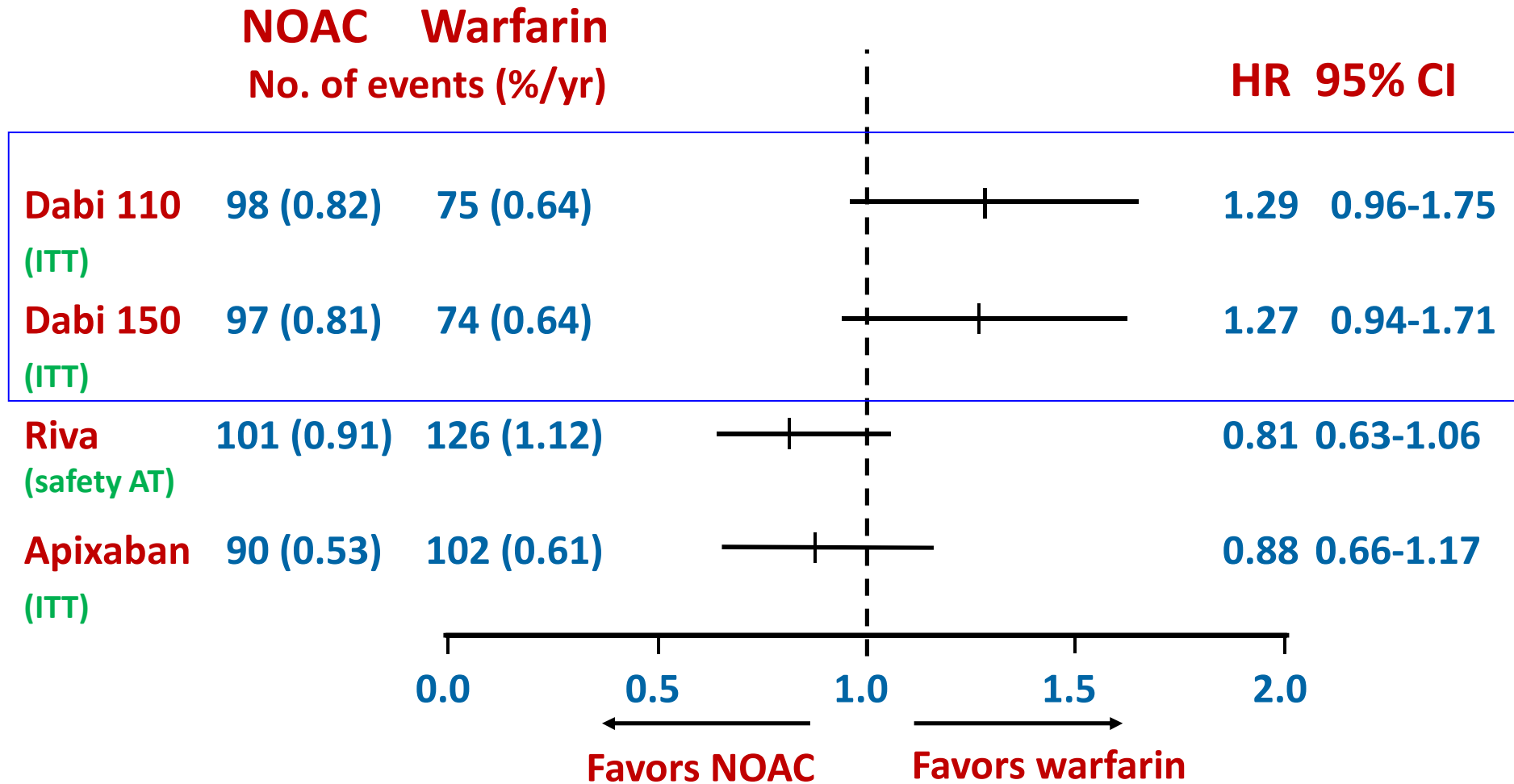


*p value given in the NEJM; HR not reported;

Not head to head comparison – For illustrative purpose only – adapted from references 1-4

1. Connolly et al. NEJM 2009; 361: 1139-51.
2. Connolly et al. NEJM 2010; 363: 1875-6.
3. Patel et al. NEJM 2011; 365: 883-91.
4. Granger et al. NEJM 2011; 365: 981-92.

Myocardial Infarction

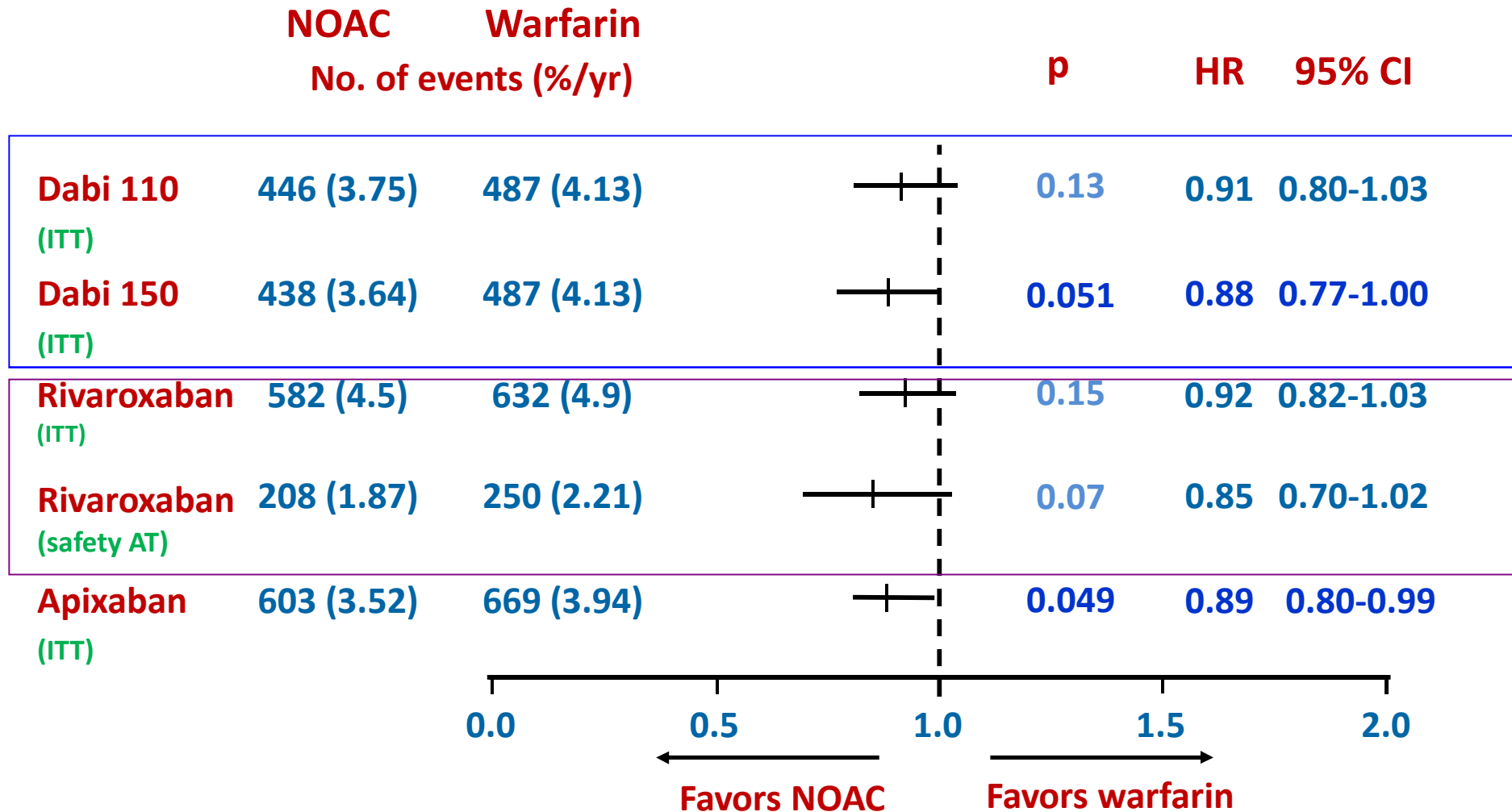


ITT: Intention to Treat – AT: as treated.

Not head to head comparison – For illustrative purpose only – adapted from references 1-4

1. Connolly et al. NEJM 2009; 361: 1139-51.
2. Connolly et al. NEJM 2010; 363: 1875-6.
3. Patel et al. NEJM 2011; 365: 883-91.
4. Granger et al. NEJM 2011; 365: 981-92.

Death From Any Cause – Total Mortality



Not head to head comparison – For illustrative purpose only – adapted from references 1-4

1. Connolly et al. NEJM 2009; 361: 1139-51. 2. Connolly et al. NEJM 2010; 363: 1875-6.
3. Patel et al. NEJM 2011; 365: 883-91. 4. Granger et al. NEJM 2011; 365: 981-92.

Effects Relative to Warfarin of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban

	RE-LY		ROCKET AF	ARISTOTLE
	Dabigatran 110 mg twice daily	Dabigatran 150 mg twice daily	Rivaroxaban 20 mg once daily	Apixaban 5 mg twice daily
Reduction in all stroke and systemic embolism (superior or noninferior)	X	X	X	X
Reduction in major bleeding	X			X
Reduction in intracranial bleeding	X	X	X	X
Reduction in ischemic stroke		X		
Reduction in fatal bleeding		X	X	
Increase in MI	±	±		
Reduction in all-cause mortality				X
Reduction in cardiovascular mortality				
Increase gastrointestinal bleeding		X	X	
Reduction in gastrointestinal bleeding				X

Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151; Patel MR, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891; Granger CB, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992.

AVERROES

Apixaban Versus ASA To Reduce the Risk Of Stroke

- DMC recommended early study termination at 1st analysis of efficacy – May 28, 2010
 - 4 SD x 2 in favour of apixaban
 - Long-term open-label apixaban follow-up*
- 94% patients received apixaban 5 mg BID
- 91% patients received aspirin ≤162 mg daily
- Median follow-up: 1.1 year

36 countries, 522 centres

AF and ≥1 risk factor, and demonstrated or expected unsuitable for VKA

Apixaban 5 mg BID
2.5 mg BID in selected patients

Double-Blind

R 5,600 patients

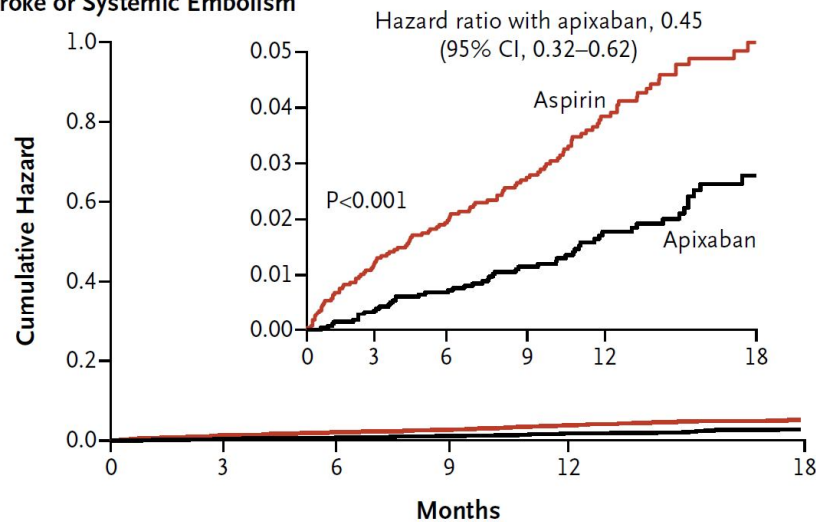
ASA (81-324 mg/d)

Primary Outcome: Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)

3

NEJM February 10, 2011

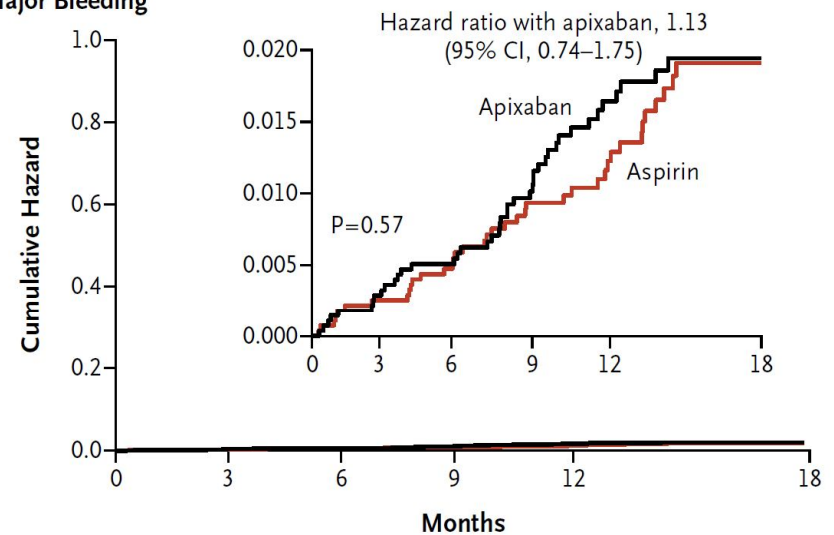
A Stroke or Systemic Embolism



No. at Risk

Aspirin	2791	2716	2530	2112	1543	628
Apixaban	2808	2758	2566	2125	1522	615

B Major Bleeding



No. at Risk

Aspirin	2791	2738	2557	2140	1571	642
Apixaban	2808	2759	2566	2120	1521	622

השוואה בין מחקרי NOACs

למניעת תסחיפים / אירועים מוחיים בחולי פרפור פרזדורים לא מסתמי

RE-LY - ROCKET AF – ARISTOTLE / AVERROES



השוואות עקיפות בין התרופות

Indirect Comparisons of New Oral Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety When Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

Gregory Y. H. Lip, MD,*† Torben Bjerregaard Larsen, MD, PHD,†‡ Flemming Skjøth, PHD,†‡
Lars Hvilsted Rasmussen, MD, PHD†‡

This study sought to perform an indirect comparison analysis of

- dabigatran etexilate
- rivaroxaban
- apixaban

for their relative efficacy and safety against each other.

Statistical Methods

- HR_{AB} and HR_{CB} = hazard rate ratio of treatment A versus B and of treatment C versus B.
- Observing that B is the common reference comparator (warfarin)
- $HR_{AC} = HR_{AB}/HR_{CB}$.

Risk Differences and CI, In relation to the Study Population at Baseline

Baseline Characteristics	RE-LY vs. ARISTOTLE		ROCKET-AF vs. ARISTOTLE	
	RE-LY vs. ROCKET-AF	Percent Point (% Study 1; % Study 2)	Percent Point (% Study 1; % Study 2)	Percent Point (% Study 1; % Study 2)
Age, yrs*	—	—	—	—
Female, %	-3.3 (-4.3; -2.2)	1.1 (0.2; 2.2)	4.5 (3.3; 5.5)	
CHADS ₂ , mean	-1.26 (-1.28; -1.23)	0.1 (0.08; 0.12)	1.36 (1.34; 1.38)	
CHADS ₂ 3-6, %	-54.5 (-55.3; -53.6)	2.2 (1.3; 3.2)	56.7 (55.9; 57.6)	
Paroxysmal AF, %	15.2 (14.3; 16.1)	17.5 (16.6; 18.4)	2.3 (1.5; 3.1)	
Prior stroke, TIA, or systemic embolism, %	-34.8 (-35.8; -33.8)	0.6 (-0.03; 1.4)	35.3 (43.3; 36.3)	
Heart failure, %	-30.5 (-31.5; -29.4)	-3.5 (-4.4; -2.5)	27.0 (26.0; 28.1)	
Prior myocardial infarction, %	-0.7 (-1.5; 0.1)	2.4 (1.6; 3.1)	3.1 (2.3; 3.9)	
Diabetes, %	-16.6 (-17.6; -15.6)	-1.7 (-2.6; -0.8)	14.9 (13.9;16.0)	
Hypertension, %	-11.7 (-12.4; -10.9)	-8.6 (-9.4; -7.8)	3.1 (2.9; 3.7)	
Medication				
Aspirin, %	3.3 (2.2; 4.3)	8.8 (7.8; 9.8)	5.5 (4.5; 6.6)	
Vitamin K antagonist, %	-12.8 (-13.9; -11.7)	-7.5 (-8.5; -6.5)	5.3 (4.2; 6.3)	

EXPEDITED PUBLICATION

**Indirect Comparisons of New Oral
Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety
When Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation**

- **We found no profound significant differences in efficacy between apixaban and dabigatran etexilate (both doses) or rivaroxaban**
- **Dabigatran 150 mg BID was superior to rivaroxaban for some efficacy endpoints**
- **Major bleeding was significantly lower with dabigatran 110 mg BID or apixaban**
- **Only a head-to-head direct comparison of the different new OACs would fully answer the question of efficacy/safety differences between the new drugs for stroke prevention in AF.**

STATE-OF-THE-ART PAPER

New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes

ESC Working Group on Thrombosis—Task Force
on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper

Coordinating Committee: Raffaele De Caterina, MD, PHD,* Steen Husted, MD, DSc,†
Lars Wallentin, MD, PHD,‡

Task Force Members: Raffaele De Caterina, MD, PHD,* Steen Husted, MD, DSc,†
Lars Wallentin, MD, PHD,‡ Felicita Andreotti, MD, PHD,§ Harald Arnesen, MD,||

Fedor Bachmann, MD,¶ Colin Baigent, MD,# Kurt Huber, MD,** Jørgen Jespersen, MD, DSc,††
Steen Dalby Kristensen, MD,‡ Gregor Y. H. Lip, MD,‡‡ João Morais, MD,§§

Lars Hvilsted Rasmussen, MD, PHD,|||| Agneta Siegbahn, MD, PHD,‡ Freek W. A. Verheugt, MD,¶¶
Jeffrey I. Weitz, MD##

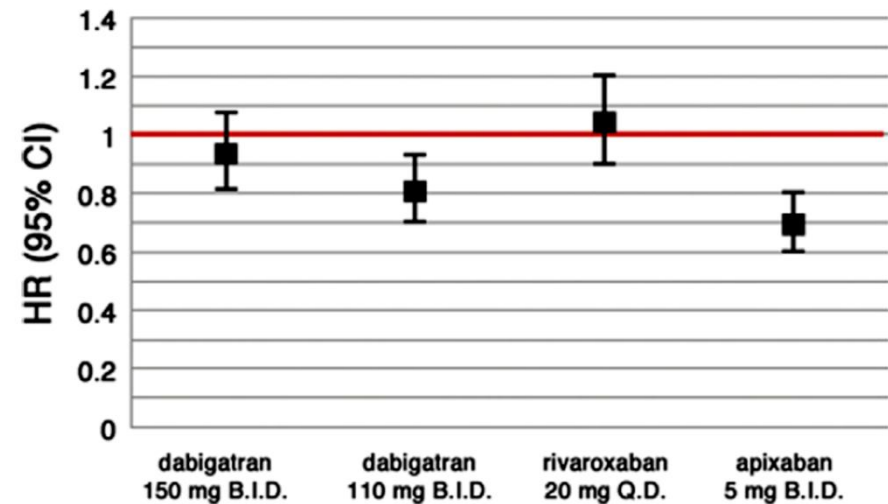
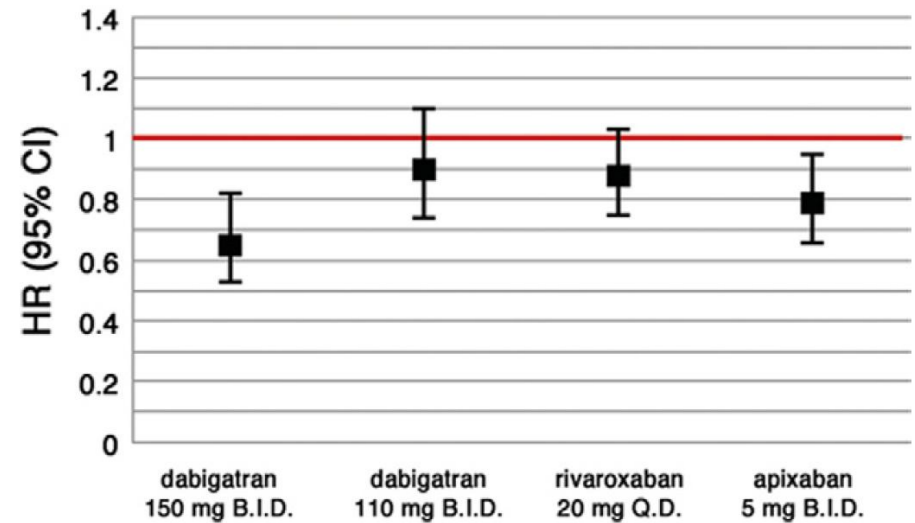
STATE-OF-THE-ART PAPER

New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes

ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper

Comparable Primary Efficacy Endpoints of Stroke or Systemic Embolism

Comparable Primary Safety Endpoints of Major Bleeding



Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: A modelling analysis based on a nationwide cohort study

Amitava Banerjee¹; Deirdre A. Lane¹; Christian Torp-Pedersen²; Gregory Y. H. Lip¹

The net clinical benefit ischaemic stroke vs intracranial haemorrhage

- CHA2DS2-VASc score=0 - **Negative** for warfarin
- CHADS2=0 + high bleeding risk **Positive** for apixaban and dabigatran 110 mg bid
- CHA2DS2-VASc=1 **Positive** for apixaban and both doses of dabigatran (110 mg and 150 mg bid)
- CHADS2 score \geq 1 or CHA2DS2-VASc \geq 2, regardless of risk of bleeding – the three new OACs (dabigatran, rivaroxaban and apixaban) appear superior to warfarin for net clinical benefit
- When risk of bleeding and stroke are both high all three new drugs appear to have a greater net clinical benefit than warfarin.

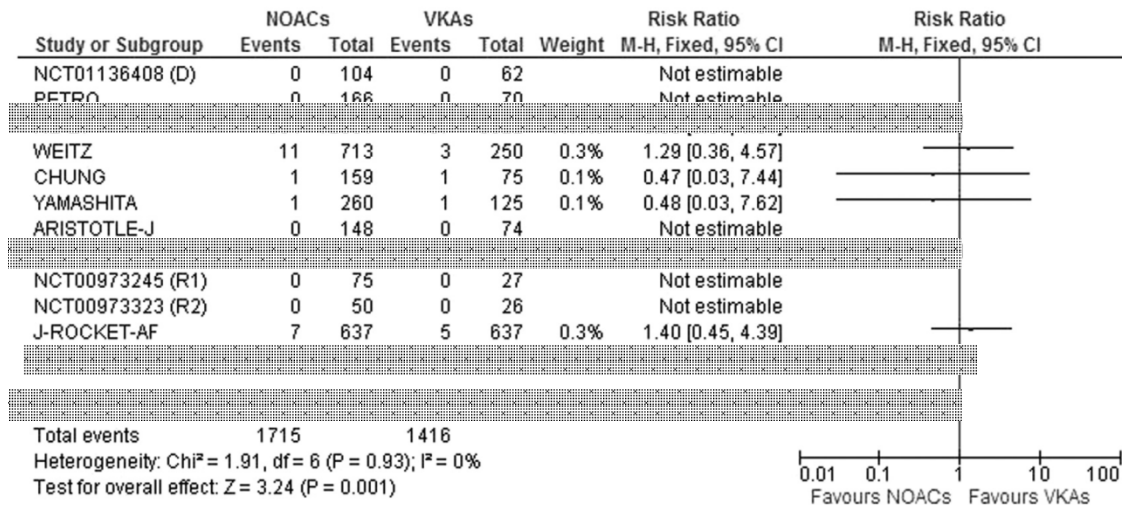
Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation

(Circulation. 2012;126:2381-2391)

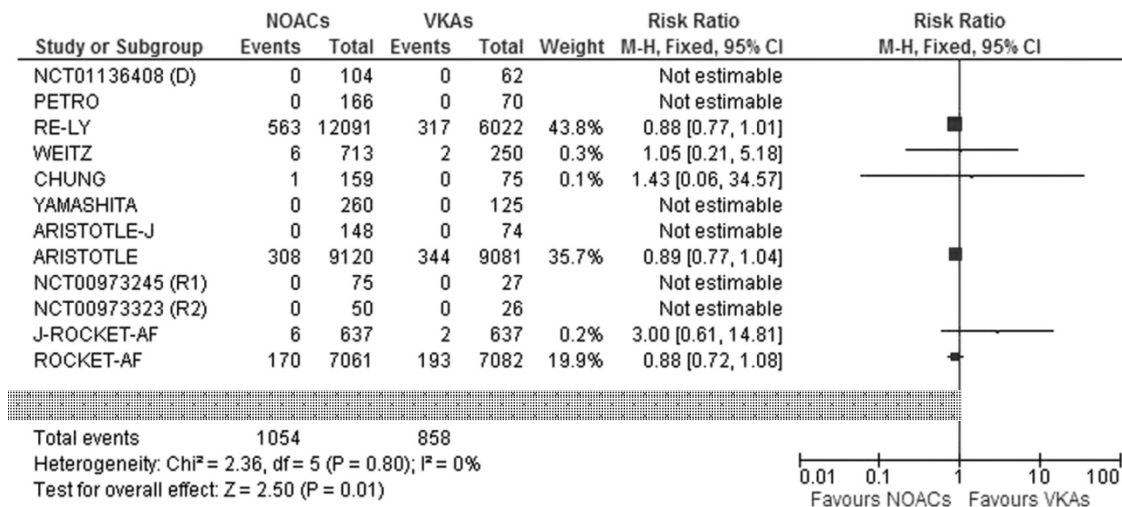
A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature

Francesco Dentali, MD; Nicoletta Riva, MD; Mark Crowther, MD; Alexander G.G. Turpie, MD; Gregory Y.H. Lip, MD; Walter Ageno, MD

A Total mortality



B Cardiovascular mortality



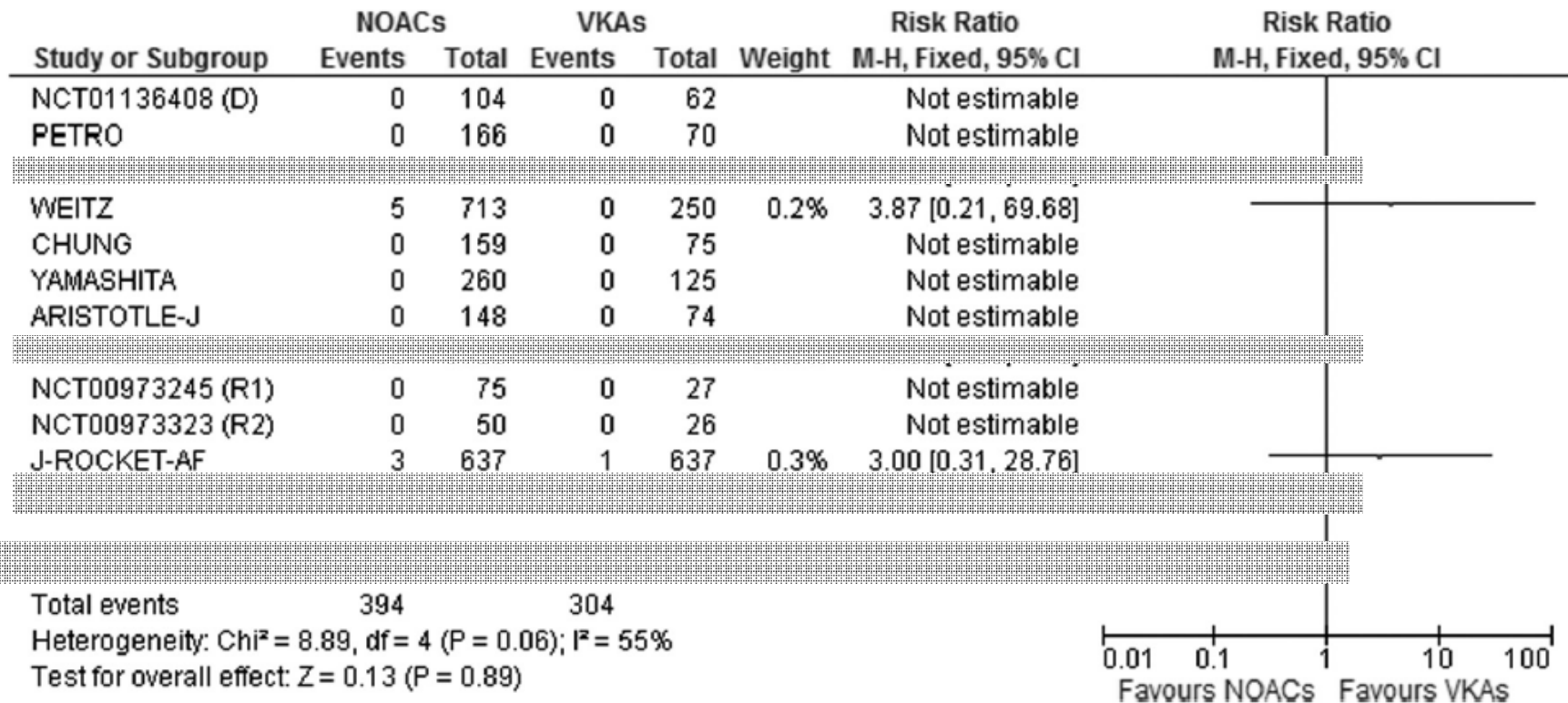
Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation

(*Circulation*. 2012;126:2381-2391)

A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature

Francesco Dentali, MD; Nicoletta Riva, MD; Mark Crowther, MD; Alexander G.G. Turpie, MD; Gregory Y.H. Lip, MD; Walter Ageno, MD

Myocardial infarction during oral anticoagulant treatment.



כניסה איטית לשימוש?!?



2011

9,936	2,305	מניעת שבץ ותסחיף סיסטמי בחולים עם פרפור עליות: א. חולים עם AF שסופלו ב-Warfarin וחוו CVA או TIA עם ביטוי קליני במהלך השנה האחרונה. ב. חולי AF המסופלים ב-Warfarin שתועד אצלם INR גבוה מ-5 לפחות פעמיים במהלך השנה האחרונה.	Dabigatran	Pradaxa
-------	-------	--	------------	---------



2012

CHADS2 SCORE ≥ 4	
-----------------------	--



2013

CHADS2 SCORE ≥ 4	
-----------------------	--



בסל 2013 לא הורחבו ההתוויות בשל תת ניצול של התקציב – נוצל ב 1/3 מן התקציב שיועד לשימוש זה - !!??



סיכון דמם – העדר אנטידוט

פרוטוקול לטיפול במצבי חירום בחולים המגיעים למלר"ד כשהם מטופלים בדביגטראן (Pradaxa) Dabigatran (אוגוסט 2012)



האיל ואין אנטידוט פרמקולוגי ההופך את פעילות הדביגטראן יש לפעול כדלקמן:
יש לטפול את הדימום על פי חומרתו:

ד.1 דימום קל:

- דחיית המנה הבאה של דביגטראן, או
- התאמת טיפול, או
- השויה זמנית של הטיפול

ד.2 דימום בינוני:

- בנוסף לטיפול תוך ביתאם לטפול במלר"ד כולל:
- שפירה על diluents אך הימנעות ממתן עורף של קריסטלואידים כדי למנוע dilutional coagulopathy
- מתן של מוצרי דם כגון rFVIIa, FFP, pRBC, טסיות, cryoprecipitate בתור תמיכה המדינית
- התייחסות לאוזון אלקטרוליטים, רמת pH (7.2), וחום גוף
- מתן tranexamic acid (הקסקפון) לפי הצורך
- פחם פעיל: לשקול מתן של פחם פעיל במידה והמטופל מגיע למיון תוך 8 שעות מהנטיה האחרונה
- שטיפת קיבה: ניתן לשקול ביצוע עד שעה מסועד הנטיה האחרונה

ד.3 דימום קשה/מסכן חיים:

- במקביל לטיפול תוך ביתאם לטיפול קל יש לשקול את הפעולות הבאות:
- **המודיאליה** - לדביגטראן אפישית נמוכה לחלבוני פלסמה ולכן היא מתמנה בעילות בדיאלזה. יש לשקול המודיאליה גם בחולים שלא נמצאים ביי-פסיקה כליות. יש להדפיף הנגסת קטטר לעורף הפטרולי תחת אולטרא-סאונד עם הימנעות מסתן הפרין (או שימוש בדיאלזה ורידית-ורידית).
- הערה: יש להדפיף המודיאליה על פני מתן פקטור ד רקומביננטי פעיל (וגם activated PCC אם המודיאליה זמינה באופן יעיל ומוזר. אם הדיאלזה מתעכבת יותר משעה לערך, יש לשקול מתן דחוף של אחת התרופות הר"ג.
- **rFVIIa (פקטור ד רקומביננטי פעיל / Novoseven):**
- לאדם במשקל גוף סטנדרטי של פ"ג ק"ג המיוגן התחלתי המומלץ יהיו 5 מ"ג עם אוסציה להוספת עוד 2 מ"ג בהתאם לצורך, על מנת להגיע לתינון כולל של 100 µg/kg (מבוסס על משקל גוף אידיאלי).
- הערה: יש לציין שניתול אפקט נוגד-קרישה של דביגטראן בחולים עם דימום לא נבדק בניסויים קליניים, ושימוש זה רקומביננטי פעיל הנו off-label.
- מתן **aPCC = activated prothrombin complex concentrate (FEIBA):**
- במינון של בין 500 ל-1000 יחידות. במידה ולא מתקבלת תגובה מספקת ניתן לחזור על מנה זו.
- הערה: יש לציין שניתול אפקט נוגד-קרישה של דביגטראן בחולים עם דימום לא נבדק בניסויים קליניים, ושימוש זה ב-aPCC הנו off-label.

הערה: בחולה עם דם חסר סוצרין מרצודה דחופה, יש לשקול מתן off-label מטרופס פועדות קרישה **לצב המרצודה**. נכון לתביעת פרוטוקול זה (יולי 2012) לא ניתן להמליץ על שימוש ב-**Octaplex non-activated PCC**.
נכון לתביעת פרוטוקול זה (יולי 2012) לא נמצא התייחסות בנושא ב-**AHRQ, NICE, Cochrane**.

*הגדרת חומרת הדימום על פי פרוטוקול ווי-זילנד:

- **Moderate to severe bleeding** - reduction of Hb >2g/dl, transfusion of >2 units of RBC, symptomatic bleeding in critical area or organ.
- **Life-threatening bleeding** - symptomatic intracranial bleed, reduction in Hb >4 units of RBC, hypotension requiring inotropic agents or bleeding requiring surgical intervention.

מטרה:

להגדיר פרוטוקול למלר"דים לטיפול במצבי חירום דימוסיים וקריטיים בחולים המטופלים בדביגטראן (Pradaxa) Dabigatran.

שיטה:

פרוטוקול זה הינו תוצאה של כנס הסכמה שנערך בתאריך 14.5.2012 בהשתתפות נציגי החברה הישראלית לקרישה דם והאיגוד הישראלי לרפואה דחופה.

רקע: דביגטראן היא תרופה חדשה המפוצה יותר ויותר לטיפול אנטיקואולנטי כרוני. בניגוד לקוסדיין, השפעת התרופה נמשכת כיסמה, כי זמן מחצית החיים בחולה עם תפקוד כלייתי תקין הינו כ-14 שעות. בחולים עם לקות בתפקוד הכלייתי זמן מחצית החיים יתארך. עוצמת האנטיקואולנציה תלויה ברמת התרופה בדם, והשפעתה הפיכה לחלוטין עם ירידת רמת התרופה בדם מתחת לרמה טיפולית. הפרוטוקול כולל הנהיית למדידת השפעת דביגטראן על הקרישה, הנהיית לבני ביצוע פרוצדורות דחופות בחולים המטופלים את התרופה והנהיית לטיפול בדימוסיים בחולים המטופלים את התרופה.

א. מדידת הפעילות נוגדת הקרישה:

- נטילת דביגטראן כשלעצמה אינה מחייבת ניטור שרתי. עם זאת, קיימות 3 קבוצות חולים המצריכות במלר"ד הערכה של ההשפעה נוגדת הקרישה של דביגטראן:
- (1) חולים עם דימום פעיל
- (2) חולים הוקעים להליך כירורגי/פרוצדוראלי דחוף
- (3) חולים עם אירוע תרומבוטי (בגון שבץ איסכמי, PE, DVT)

ב. בדיקות מעבדה:

- 1) **diluted Thrombin Time**: קיים קיט מסחרי (Hemoclot) המיועד להערכה נגזרת של רמות דביגטראן בדם. הבדיקה אינה זמינה 24/7 בכל מעבדות הקרישה / בני החולים בארץ.
- 2) **aPTT + TT**: מיועדות להערכה חצי כמותית לשעולות התרופה.

יש לבצע מדידת בדיקת TT (Thrombin Time) ובדיקת aPTT במקביל.

TT	aPTT	פענוח
בטוח הנרמה	בטוח הנרמה	אין אפקט נוגד קרישה משמעותי
מאריך	בטוח הנרמה	אפקט נוגד קרישה מינימלי
מאריך	מאריך	<ul style="list-style-type: none"> ■ ערך aPTT של עד 2x מעל הנרמה מצביע על פעילות נוגדת קרישה בטוחה הטיפול. ■ ערך aPTT הגבוה יותר מ-2x מעל הנרמה מצביע על פעילות נוגדת קרישה יתרה.

ג. פרוצדורות/ניתוחים דחופים:

- במידה והחולה זקוק לפרוצדורה או ניתוח חירום, עדיף במידת האפשר להמתין לפחות 12 שעות מסתן המנה האחרונה של דביגטראן או עד לקבלת ערך TT בטוח הנרמה.
- אין אנטידוט פרמקולוגי שהופך את פעילות הדביגטראן ולכן לא ניתן להמתין יש להתייעץ עם יחידת הקרישה או המטולוג. אין להכניס קטטר ספירלי/אסידורלי אלא אם כן ערך ה-TT בטוח הנרמה.
- יש להיזהר בהכנסת צנתרים מרכזיים וכן מומלץ להימנע במידת האפשר מהורקת תרופות לשיריר בשל הסכנה לדימום.

ד. טיפול במצבי דימום:

- אין הבדל בהתייחסות בין מצבי דימום ספונטני למצבי דימום טראומטי.
- הערכת מצב החולה (לפני, תוך כדי ואחרי טיפול) תעשה על פי המצב הקליני של החולה ולא על פי בדיקות המעבדה.
- ניטור, בדיקות מעבדה*, עצירת ש"ד"ים וטיפול תוך ביתאם ומרכיבי דם ייתנו **במקביל** במלר"ד לבני דימום מכל סוגה.

*הערה: דביגטראן יכול לגרום לחייה של חומצת בדיקת מירובינגן על פי שיטת Clauss המבוצעת עם הריאגנטים הבאים: Multifibrin U-4 Fibrinogen C ויפן ערבים ומנוגים. אין interference עם הריאגנטים: Dade thrombin, Fibr-Prest, STA-fibrinogen.

The Long Term Data



The Long Term Multi-center Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-ABLE®) study Nov-2012

Event	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg
Randomized to dabigatran in RE-LY®	6015	6076
Completed RE-LY® alive, still receiving dabigatran	4492 (75%)	4519 (74%)
Followed at site participating in RELY-ABLE®	3395 (76%)	3397 (75%)

- During 2.3 years of additional treatment after RE-LY® (total mean follow-up 4.3 years), rates of stroke and major bleeding remain low on dabigatran and are consistent with those seen during RE-LY®
- Dabigatran 150 vs dabigatran 110
 - Both doses have very low rates of haemorrhagic stroke over 4+ years
 - With dabigatran 150, there is a lower rate of ischaemic stroke but a higher rate of major bleeding
 - Both doses have similar mortality



Drugs

Home Drugs Drug Safety and Availability

Drug Safety and Availability

Drug Alerts and Statements

Importing Prescription Drugs

Medication Guides

Drug Safety Communications

Drug Shortages

Postmarket Drug Safety

FDA Drug Safety Communication: Update on the risk for serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran)

This update is a follow-up to the FDA Drug Safety Communication of 12/7/2011: Safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate)

Safety Announcement

Additional Information for Patients

Additional Information for Healthcare Professionals

Data Summary

References

Safety Announcement

- ICH and GIH events per 100,000 days at risk was 1.8 to 2.6 times higher for new users of warfarin than for new users of Pradaxa.
- The results indicate that the observed bleeding rates associated with new use of Pradaxa do not appear to be higher than the bleeding rates associated with new use of warfarin.

19 Management and Outcomes of Major Bleeding On Dabigatran or Warfarin

Program: Oral and Poster Abstracts
Type: Oral
Session: 332. Antithrombotic Therapy I

Saturday, December 8, 2012: 12:00 PM
 B405-B407, Level 4, Building B (Georgia World Congress Center)

Ammar Majeed^{1*}, Hun-Gyu Hwang^{2*}, Martina Brueckmann, MD^{3*}, Stuart Connolly, MD^{4*}, John Eikelboom^{4*}, Michael Ezekowitz, MB, ChB, DPhil^{5*}, Lars Wallentin, MD, PhD^{6*}, Salim Yusuf, FRCPC, DPhil^{4*} and Sam Schulman, MD, PhD^{4*}

¹Hematology Center, Karolinska University Hospital and Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

²Soon Chun Hyang University Hospital, Gumi, South Korea

³Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Germany

⁴Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

⁵Jefferson Medical College, Wynnewood, PA

⁶Uppsala Clinical Research Center, Uppsala, Sweden

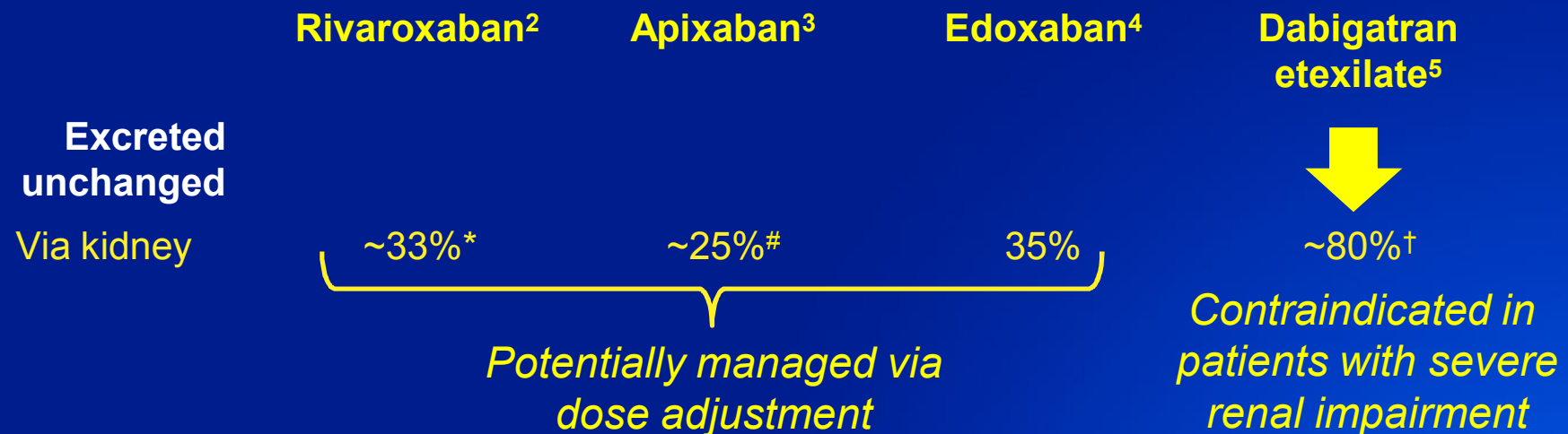
Conclusion. The prognosis after a major bleed on dabigatran was, despite lack of a specific antidote, better than with warfarin. There was also a shorter stay in intensive care with dabigatran compared to warfarin.

Table

Resource utilization for major bleeds in the RE-LY study	Dabigatran N=741	Warfarin N=421	P-value
Major bleeds transfused with red cells, n (%)	439 (59)	210 (50)	0.0013
Major bleeds transfused with plasma, n (%)	147 (20)	127 (30)	<0.0001
Major bleeds treated with vitamin K, n (%)	70 (9)	115 (27)	<0.0001
Mean length of stay in intensive care, days (SD)	1.9	3.2	0.03
Bleeds requiring invasive procedure, n (%)	79 (9)	59 (14)	0.09
Outcomes based on event reports from 5 phase III trials	Dabigatran N=696	Warfarin N=425	P-value
30-day mortality after the 1 st major bleed, n/N (%)	57/627 (9.1)	53/407 (13.0)	0.044
Efficacy of management of bleed:			
good /moderate /poor			

OAC therapy in patients with renal impairment

- ◆ Newer anticoagulants are partially cleared via the renal route¹
- ◆ However, not all new anticoagulants rely on this route to the same extent¹



*Additional 33% cleared renally after metabolic degradation to inactive drug⁶

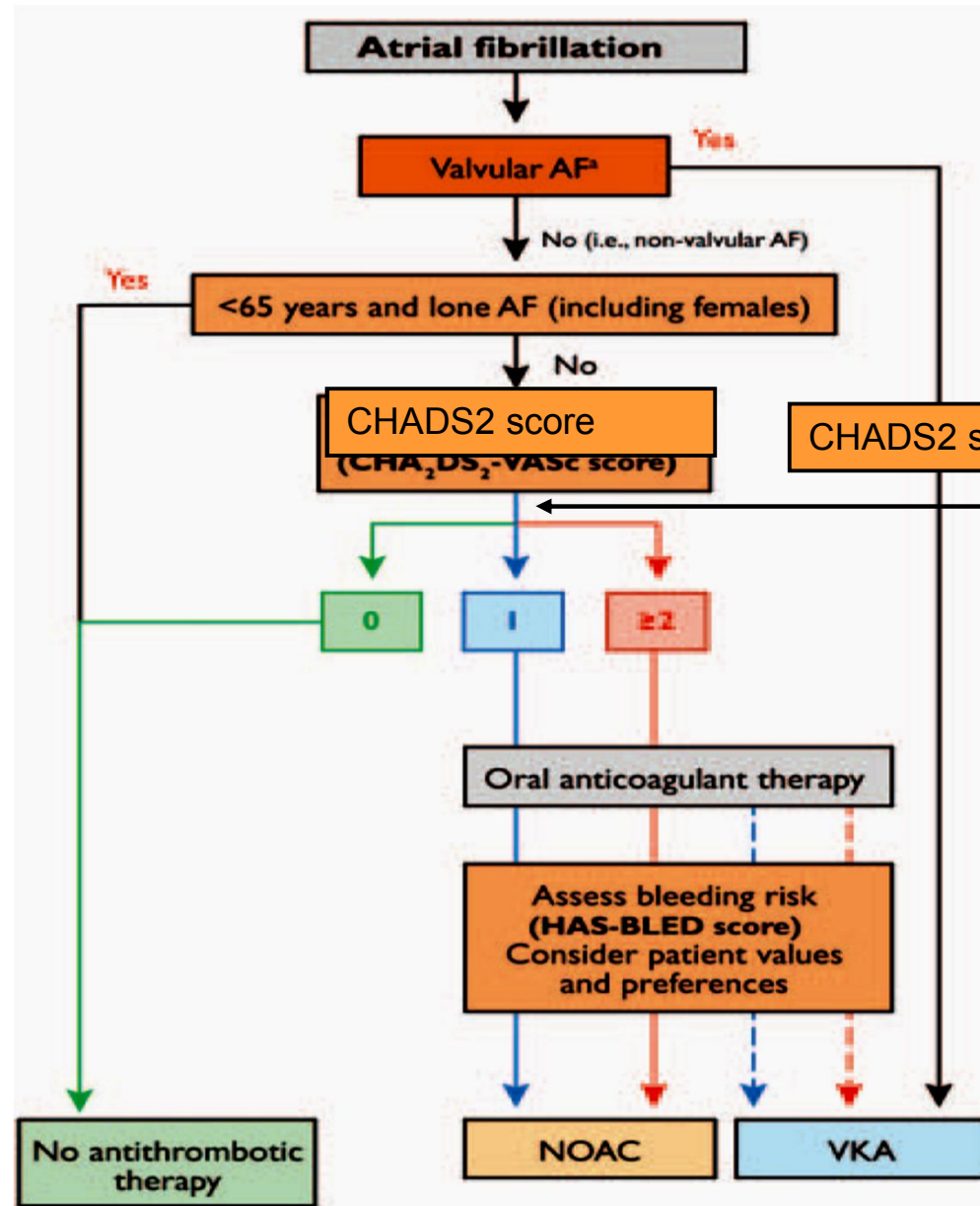
#Estimated percentage of the orally administered dose

†Mean percentage after intravenous administration within the first 24 hours of dosing

1. Eriksson BI *et al*, 2011; 2. Weinz C *et al*, 2009; 3. Raghavan N *et al*, 2008; 4. Ogata K *et al*, 2010; 5. Blech S *et al*, 2008; 6. Xarelto Summary of Product Characteristics 2011.

	Feel Better	Feel Same	Feel Worse
Live Longer		Anticoagulant	
Live Same	Ablation	Rate Control	
Live Shorter	Antiarrhythmic drugs		

בחירת הטיפול נוגד הקרישה המתאים לחולה שלי






CHADS₂ vs. CHA₂DS₂VASc

- CHADS₂ score 0: 1.4% events
- CHA₂DS₂-VASc 0: 0 events
- CHA₂DS₂-VASc score 1: 0.6% events
- CHA₂DS₂-VASc score 2: 1.6% events

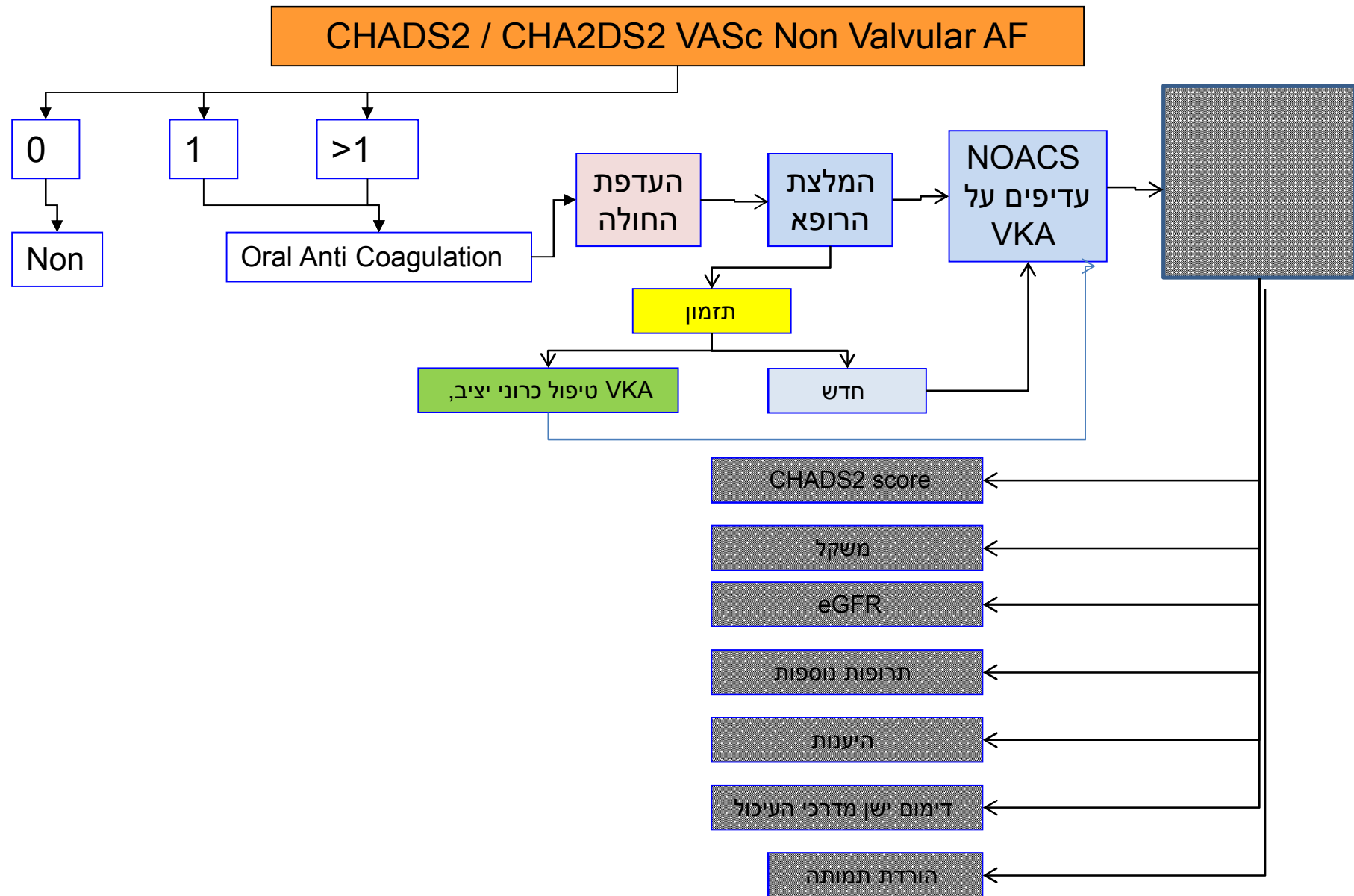
anticoagulation when
Isch stroke risk > 0.9%/year

NOACs

עקרונות פרקטיים מכוונים לבחירת טיפול

Eliquis (Apixaban) 	Xarelto (Rivaroxaban) 	Pradaxa (Dabigatran) 	התרופה
יתרון? APPRAISE-2	יתרון? ATLAS-2	?	מחלת לב כלילית / סיכון אוטם
אין מידע	אין מידע	אפשרי 110 מ"ג	שילוב עם ASA+ clopidogrel
פעמיים ביום	פעם ביום	פעמיים ביום	היענות (צורת מתן)
"סלחני ככל הנראה"	סיכון גבוה – אזהרה	"סלחני"	אירוע בהפסקת טיפול
אין – 2 מחקרים [גם מול אספירין]	מוגבל	רב	ניסיון קליני
אין - בפיתוח	אין – בפיתוח	אין	אנטידוט
מושפע פחות	מושפע מ GFR	לפי GFR	תיקון מינון
?30	30 in ROCKET – 15 PI	30	GFR מינימאלי
תיקון מינון	140 > זהירות > 50	60 <	משקל
תיקון מינון < 80	תיקון מינון < 780?	תיקון מינון < 80	גיל
זהירות	זהירות	הוראת נגד	Dronedarone
זהירות – הפחתת מינון*	זהירות – הפחתת מינון*	זהירות – הפחתת מינון*	Amiodarone / * verapmil
אין מידע	אין מידע	מתאים	הכנה להיפוך קצב
יתרון	לא רצוי	150 mg לא רצוי	דימום בעבר מ GI

בחירת הטיפול נוגד הקרישה המתאים לחולה שלי (ללא מגבלות הסל)



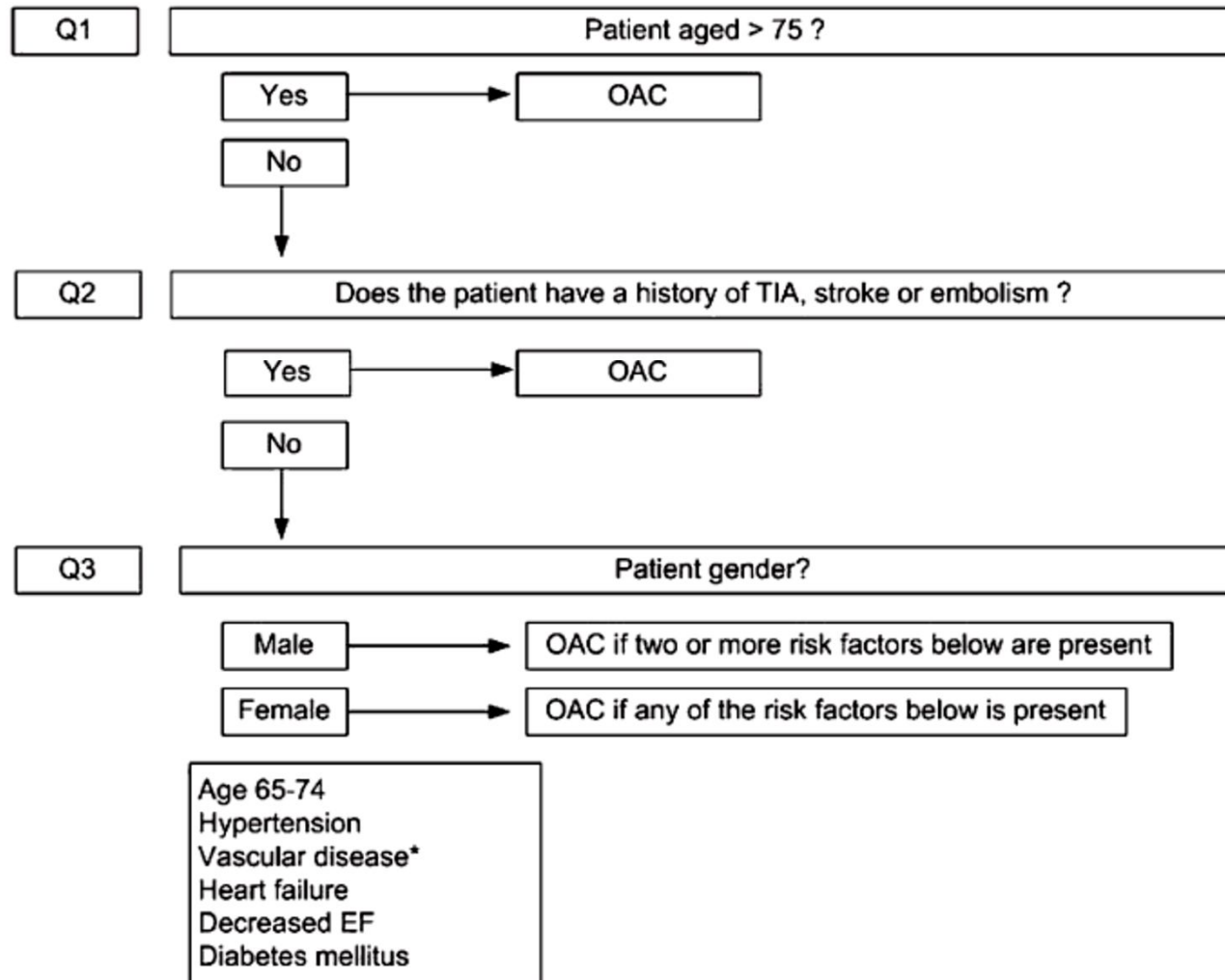
שחר חדש

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

 **Xarelto**[®]
rivaroxaban

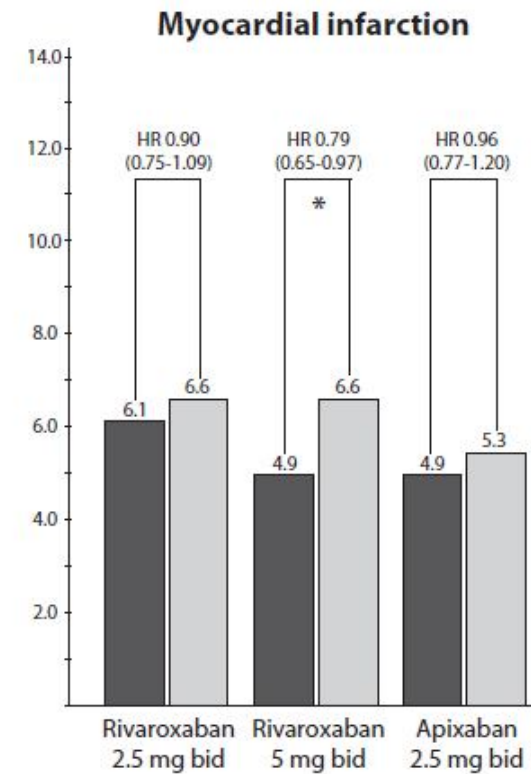
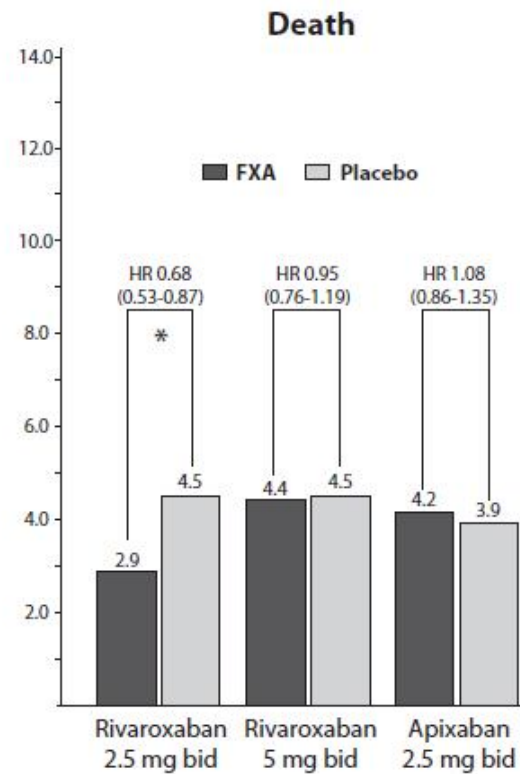
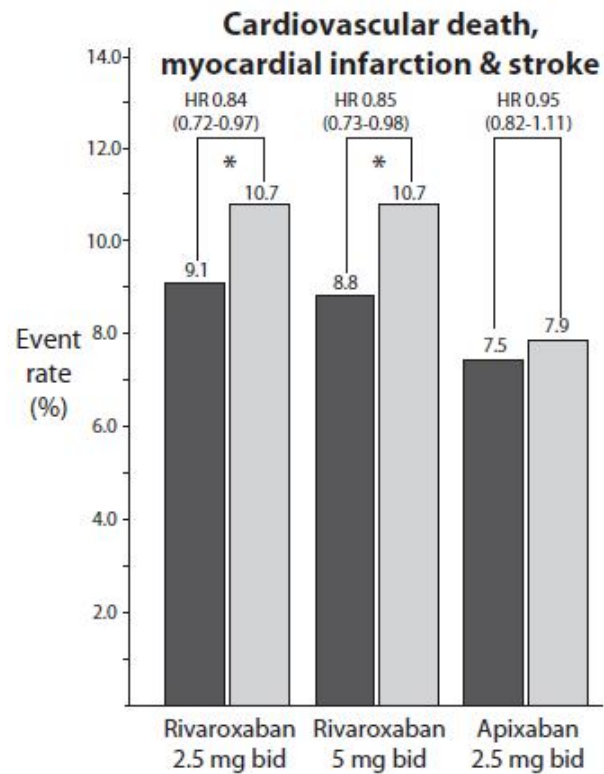
ELIQUIS[®]
apixaban

CHA₂DS₂-VAS_C



*Myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque

Event rates with factor Xa or placebo in ATLAS-2 and APPRAISE-2



New oral anticoagulant agents after ACS

Peter R Sinnaeve¹, Tom Adriaenssens¹,

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care
 1(1) 87-93
 © The European Society of Cardiology 2012
 Reprints and permission:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
 DOI: 10.1177/2048872612442914
acc.sagepub.com

ONLINE FIRST

Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events

Meta-analysis of Noninferiority Randomized Controlled Trials

Ken Uchino, MD; Adrian V. Hernandez, MD, PhD

Backg

ation o
gested
with t
tients
ated th
with th

Dabigatran compared to control (warfarin, enoxaparin, placebo)

Increased absolute risk of MI or ACS 0.27%

Increased relative risk of MI or ACS 33%

Method

We searched PubMed, Scopus, and the Web of Science for randomized controlled trials of dabigatran that reported on MI or ACS as secondary outcomes. The fixed-effects Mantel-Haenszel (M-H) test was used to evaluate the effect of dabigatran on MI or ACS. We expressed the associations as odds ratios (ORs) and their 95% CIs.

Results: Seven trials were selected (N=30 514), including 2 studies of stroke prophylaxis in atrial fibrillation, 1 in acute venous thromboembolism, 1 in ACS, and 3 of short-term prophylaxis of deep venous thrombosis. Control arms included warfarin, enoxaparin, or placebo ad-

heterogeneous for all analyses ($I^2=0\%$; $P \geq .30$) and were consistent using different methods and measures of association.

Conclusions: Dabigatran is associated with an increased risk of MI or ACS in a broad spectrum of patients when tested against different controls. Clinicians should consider the potential of these serious harmful cardiovascular effects with use of dabigatran.

Arch Intern Med.

Published online January 9, 2012.

doi:10.1001/archinternmed.2011.1666