

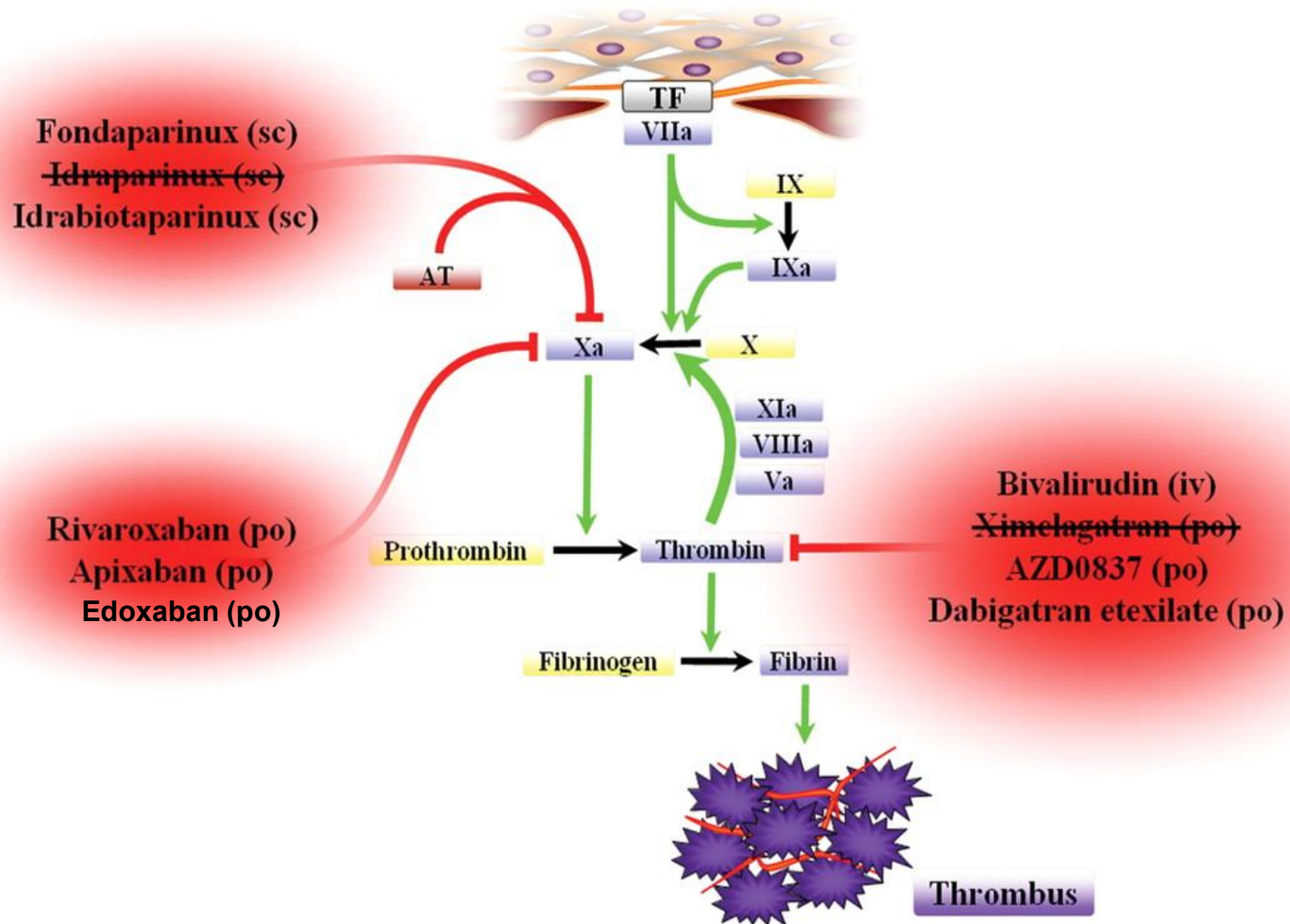
Novel oral anticoagulants (NOACs): novel problems and their solutions

Martin H. Ellis MD
Hematology Institute and Blood Bank
Meir Medical Center
January 2013

OVERVIEW

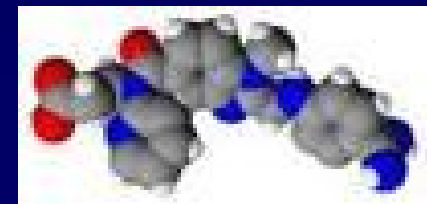
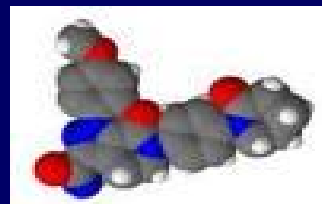
- NOACs in clinical use
- Review of pivotal clinical studies in AF
- Bleeding risk with NOACs
- Management of bleeding
- Things to consider

Coagulation cascade and novel anticoagulants.



NOAC pharmacology

	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Brand name	Eliquis	Xarelto	Pradaxa
Target	Factor Xa	Factor Xa	Factor IIa
T max, h	1-3	2-4	1.25-3
Half-life, h	8-15	9-13	12-14
Renal	25%	60%	80%
Food effect	Not Reported	Delays absorption	Delays absorption
Effect of age	Not Reported	Variable	None
Effect of body weight	Not Reported	None	None



Drug Interactions: Novel Anticoagulants

	Apixaban (Eliquis)	Rivaroxaban (Xarelto)	Dabigatran (Pradaxa)
CYP3A4	Y	Y	N
P-glycoprotein	Y	Y	Y
Means to monitor interaction	No	No	No

CYP3A4 Drug Interactions

<u>Inducers</u>	<u>Inhibitors</u>	
carbamazepine	amiodarone	grapefruit
efavirenz	amprenavir	indinavir
glucocorticoids	Aprepitant	itraconazole
nevitapine	atazanavir	ketoconazole
phenobarbital	cimetidine	lopinavir
phenytoin	clarithromycin	nefazodone
primidone	diltiazem	nelfinavir
Rifampin	erythromycin	nofluoxetine
rifapentine	fluconazole	ritonavir
rintonavir	fluoxetine	saquinavir
St John's Wort	fluvoxamine	synercid
	Cyclosporin	verapamil
	quinidine	voriconazole

P-Glycoprotein Drug Interactions

<u>Inducers</u>	<u>Inhibitors</u>	
clotrimazole	amiodarone	itraconazole
St John's Wort	cefoprazone	ketoconazole
midazolam	ceftriaxone	nicardipine
nifedipine	clarithromycin	nifedipine
phenobarbital	cyclosporine	propranolol
phenytoin	diltiazem	quinidine
rifampin	dipyridamole	quinine
	erythromycin	tacrolimus
	hydrocortisone	tamoxifen
	verapamil	

NOAC development pathway: Phase 3 clinical trials involving Rivaroxaban

	Comparator	No. (approx) of patients	Acronym
AF	VKA	14 000	ROCKET-AF
VTE primary prophylaxis			
Orthopedic	LMWH	8 500	RECORD 1-4
Medical	LMWH	8 000	MAGELLAN
VTE acute treatment	LMWH+VKA	6 200	EINSTEIN DVT PE
VTE secondary prevention	Placebo (before randomization, all patients received 6-12 months of anticoagulation)	1 300	EINSTEIN extension study
Acute coronary syndrome	Placebo	16 000	ATLAS ACS TIMI 51

NOAC STUDIES IN NON VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION



DABIGATRAN:
RIVAROXABAN:
APIXABAN:

RE-LY
ROCKET-AF
AVERROES
ARISTOTLE

COMPARISON OF STROKE PREVENTION IN AF TRIALS

	RE-LY	ROCKET	ARISTOTLE	ENGAGE-AF TIMI 48
Drug	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
N	18,113	14,266	18,206	20,500
Dose (mg) Freq	150,110 BID	20 (15) QD	5 (2.5) BID	60,30 QD
Renal dose adjustment	None	20→15	5→2.5	60→30 30→50
Design	Open	Double-blind		
Endpoint	Stroke/SEE			
Non-Inferiority HR boundary	1.46		1.38	

NOAC-related bleeding

- Defined incidence of major and clinically relevant non-major bleeding in **clinical trials**
- Uncertain incidence in **routine clinical practice**
- Management of bleeding hampered by lack of reversal **agent** and **evidence** – based algorithms

Apixaban Trial	Context	Major & CRNM bleeding (%)	All bleeding (%)
ADVANCE 2 (Lancet 2010)	THR	4	10.9
AVERROES (NEJM 2011)	AF	1.4	9.4
ARISTOTLE (NEJM 2011)	AF	2.13	4.07
APPRAISE II (NEJM 2012)	ACS	1.3**	18.5



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



מטרה:

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

שיטה:

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

רקע: דביגטראן היא תרופה חדשה הנפוצה יותר ויותר לטיפול אנטיקואגולנטי כרוני. בניגוד לקוסדין, השפעת התרופה נמשכת כיממה, כי זמן מחצית החיים בחולה עם תפקוד כלייתי תקין הינו כ-14 שעות. בחולים עם לקות בתפקוד הכלייתי זמן מחצית החיים יתארך. עוצמת האנטיקואגולציה תלויה ברמת התרופה בדם, והשפעתה הפיכה לחלוטין עם ירידת רמת התרופה בדם מתחת לרמה טיפולית. הפרוטוקול כולל הנחיות למדידת השפעת דביגטראן על הקרישה, הנחיות לגבי ביצוע פרוצדורות דחופות בחולים המקבלים את התרופה והנחיות לטיפול בדימומים בחולים המקבלים את התרופה.

א. מדידת הפעילות נוגדת הקרישה:

נטילת דביגטראן כשלעצמה אינה מחייבת ניטור שגרתי. עם זאת, קיימות 3 קבוצות חולים המצריכות במלר"ד הערכה של ההשפעה נוגדת הקרישה של דביגטראן:

- 1) חולים עם דימום פעיל
- 2) חולים הזקוקים להליך כירורגי/פרוצדוראלי דחוף
- 3) חולים עם אירוע תרומבוטי (בגן שכך איסכמי, PE, DVT)

ב. בדיקות מעבדה:

1) **diluted Thrombin Time (TT):** קיים קישור מסחרי (Hemoclot) המיועד להערכה כמותית של רמות דביגטראן בדם.

הבדיקה אינה זמינה 24/7 בכל מעבדות הקרישה / בתי החולים בארץ.

2) **aPTT + TT:** מיועדות להערכה חצי כמותית לפעילות התרופה.

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

פענוח	aPTT	TT
אין אפקט נוגד קרישה משמעותי	בטוח הנורמה	בטוח הנורמה
אפקט נוגד קרישה מינימלי	בטוח הנורמה	מאורך
■ ערך aPTT של עד 2x מעל הנורמה מצביע על פעילות נוגדת קרישה בטוח הטיפול. ■ ערך aPTT הגבוה יותר מ-2x מעל הנורמה מצביע על פעילות נוגדת קרישה יתרה.	מאורך	מאורך

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 הנורמה.
- אין אנטידוט פרמקולוגי שהופך את פעילות הדביגטראן ולכן אם לא ניתן להמתין יש להתייעץ עם יחידת הקרישה או המטולוג.
- אין להכניס קטטר ספינלי/אפידורלי אלא אם כן ערך ה-TT בטוח הנורמה.
- יש להיזהר בהכנסת צנתרים מרכזיים וכן מומלץ להימנע במידת האפשר מהזרקת תרופות לשריר בשל הסכנה לדימום.

ד. טיטול 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 שט"דים וטיפול תומך בנחלים ומרכיבי דם ינתן **במקביל** במלר"ד לגבי דימום מכל סיבה.

*מקור: דביגטראן יכול לרום להגיע אל תצאת דקה מרביתו על פי שיטת Class המבוססת על ריכוזינתרין הבאים: Multifibrin Lin Fibrinogen C.

המיל ואין אנטידוט פרמקולוגי ההופך את פעילות הדביגטראן יש לפעול כדלקמן:
יש לטווח את הדימום על פי חומרתו*:

ד.1 דימום קל:

- דחיית המנה הבאה של דביגטראן, או
- התאמת מינון, או
- השהיה זמנית של הטיפול

ד.2 דימום בינוני:

- בנוסף לטיפול ד.1 יש לתת טיפול תומך בהתאם לנחלים המקובל במלר"ד כולל:
- שמירה על diuresis אך הימנעות מסתן עורף של קריסטלואידים כדי למנוע dilutional coagulopathy
- מתן של מוצרי דם כגון FFP, RBC, טסיית, cryoprecipitate בתור תמיכה המודינמית
- התייחסות לאיזון אלקטרוליטים, רמת pH (7.2-7.4), וחום גוף
- מתן tranexamic acid (הקסקפרון) לפי הצורך
- פחם פעיל: לשקול מתן של פחם פעיל במידה והמטופל מגיע לסיכון תוך 6 שעות מהנטילה האחרונה
- שטיפת קיבה: ניתן לשקול ביצוע עד שעה מסועד הנטילה האחרונה

ד.3 דימום קשה/מסכן חיים:

במקביל לטיפול תומך בהתאם לטיפול ד.1 יש לשקול את הפעולות הבאות:

- המודיאליזה** - לדביגטראן אפיניות נמוכה לחלבוני פלסמה ולכן היא מתפנה ביעילות בדיאליזה. יש לשקול המודיאליזה בחולים שלא נמצאים בא-ספיקת כליות. יש להעדיף הכנסת קטטר לעורק הפמורלי תחת אולטרא-סאונד עם הימנעות הפרין (או שימוש בדיאליזה ורידית-ורידית).
- הערה: יש להעדיף המודיאליזה על פני מתן פקטור 7 רקומביננטי פעיל (וגם activated PCC) אם המודיאליזה זמינה באי-עיל ומהיר. אם הדיאליזה מתעכבת יותר משעה לערך, יש לשקול מתן דחוף של אחת התרופות הר"מ.
- rFVIIa (פקטור 7 רקומביננטי פעיל / Novoseven):** לאדם במשקל גוף סטנדרטי של 70 ק"ג המינון ההתחלתי המומלץ הינו 9 מ"ג עם אופציה להוספת עוד 2 מ"ג בהתאם לצורך על מנת להגיע למינון כולל של 100 µg/kg (מבוסס על משקל גוף אידיאלי).
- הערה: יש לציין שניטרול אפקט נוגד-קרישה של דביגטראן בחולים עם דימום לא נבדק בניסויים קליניים, ושימוש זה בפקטור רקומביננטי פעיל הינו 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 שניטרול אפקט נוגד-קרישה של דביגטראן בחולים עם דימום לא נבדק בניסויים קליניים, ושימוש ב-aPCC הינו off-label.

הערה: בחולה עם דם חמור שצריך פרוצדורה דחופה, יש לשקול מתן off-label של תרופות מעודדות קרישה **לפני** הפרוצדורה נכון לכתיבת פרוטוקול זה (יולי 2012) לא ניתן להמליץ על שימוש ב- (Octaplex) non-activated PCC.
נכון לכתיבת פרוטוקול זה (יולי 2012) לא נמצאו הנחיות בנושא ב- AHRQ, NICE, Cochrane.

*הגדרת חומרת הדימום על פי פרוטוקול ניו-זילנד:

- Moderate to severe bleeding - reduction of Hb > 2g/L, transfusion of > 2 units of RBC, symptomatic bleeding in critical area or organ.
- Life-threatening bleeding - symptomatic intracranial bleed, reduction in Hb > 5g/L, transfusion of > 4 units of RBC.

Israeli Recommendations

- Monitoring
- Emergency procedures
- Acute bleeding
 - Mild
 - Moderate
 - Severe

General approach to severe NOAC bleeding

Major or life-threatening bleeding

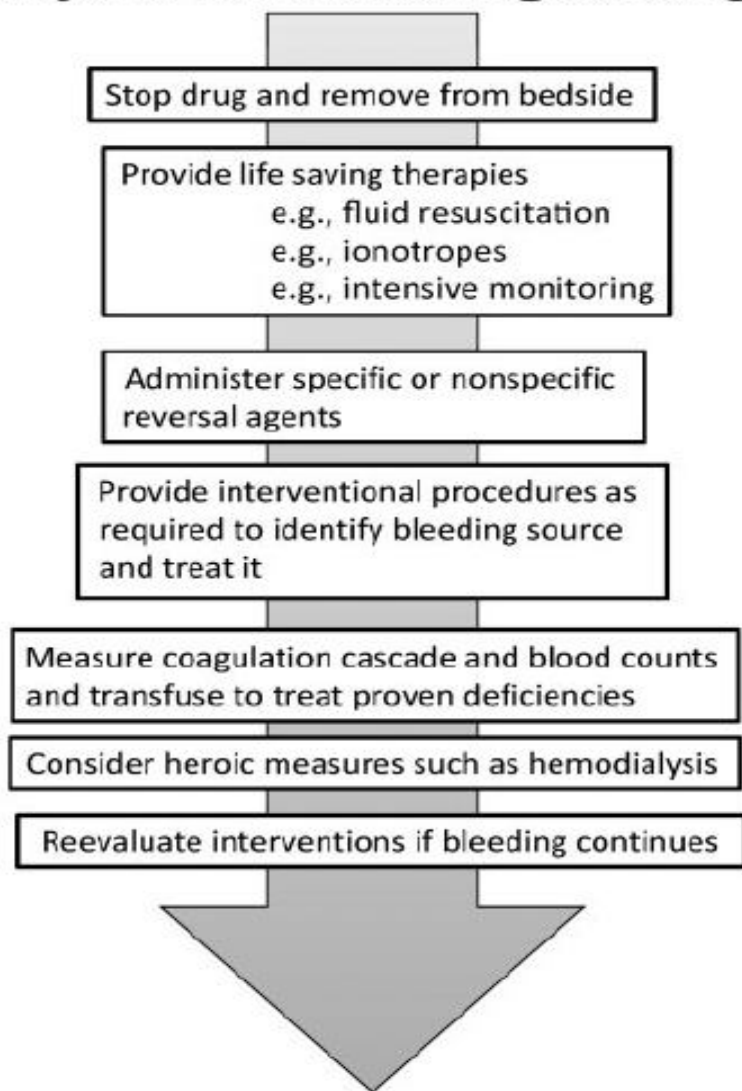


Fig. 1 Management of anticoagulant-related bleeding.

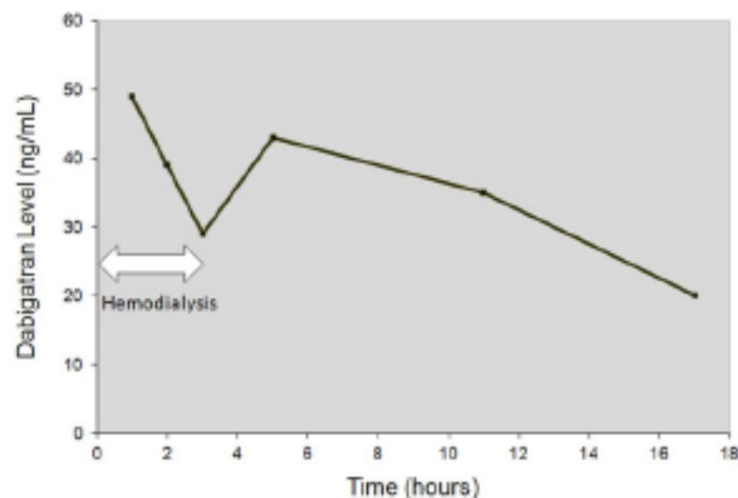


Figure 1. Decrease in dabigatran levels during hemodialysis and rebound after treatment.

Am J Kidney Dis. 2012;xx(x):xxx

Pharmacologic Management of Bleeding (Bauer, AJH 2012)

- **aPCC (FEIBA)**
 - Animal studies and in vitro human studies with rivaroxaban
 - PT, bleeding time, clot initiation time reduced
- **F VIIa**
 - In vitro and animal studies with rivaroxaban
 - Shortened bleeding times, decreased ETP
- **PCC**
 - Animal and healthy human studies with rivaroxaban
 - PT and ETP restored, bleeding not universally reduced

2316 The Successful Reversal of Dabigatran-Induced Bleeding by Coagulation Factor Concentrates in a Rat Tail Bleeding Model Do Not Correlate with Ex Vivo Markers of Anticoagulation

Program: Oral and Poster Abstracts

Session: 332. Antithrombotic Therapy: Poster II

Sunday, December 11, 2011, 6:00 PM-8:00 PM

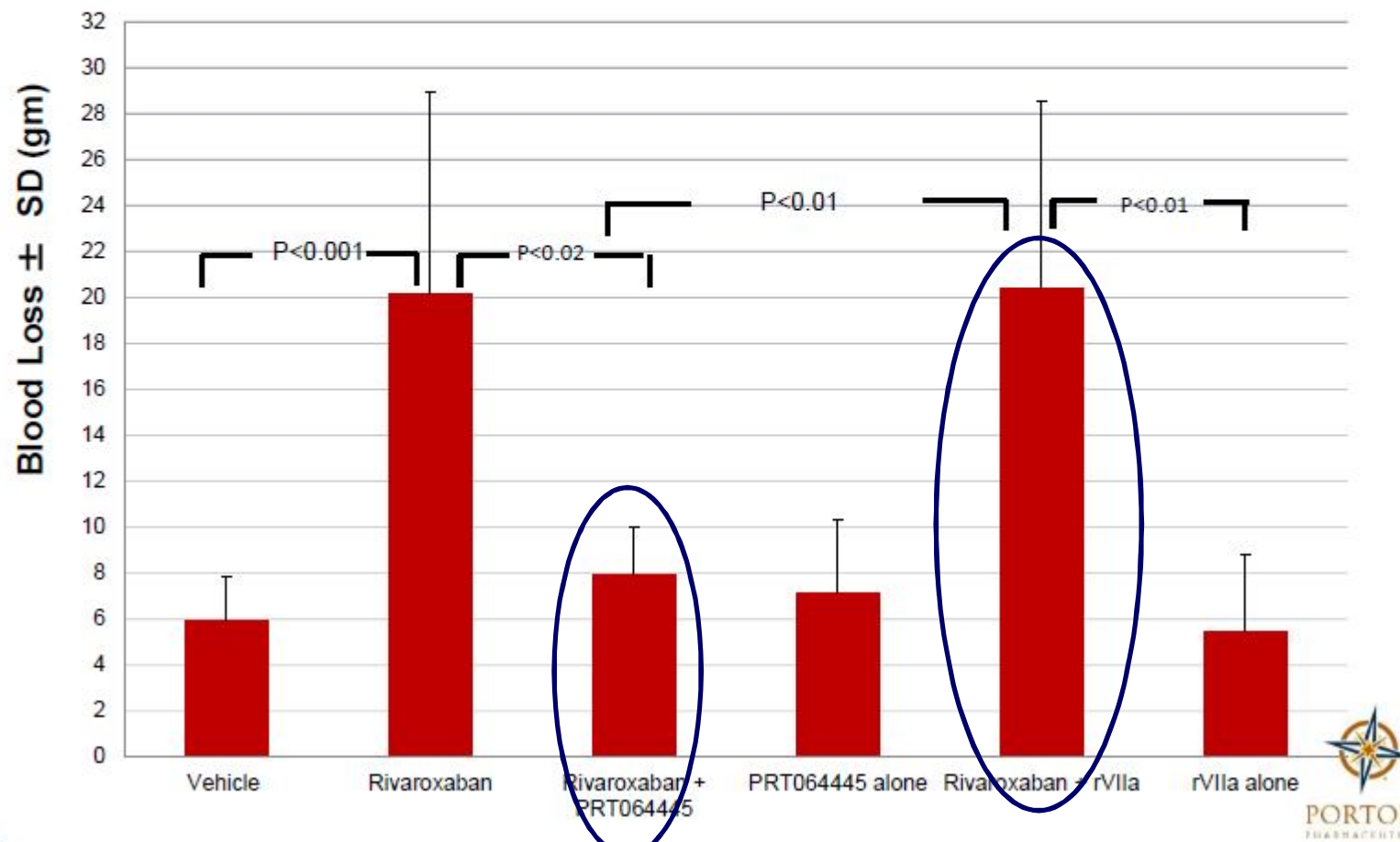
- **Methods:** Rats (Hann:Wistar, 220 g BW) were given 30 mg/kg DE or vehicle by gavage and 20 min later were anesthetized for surgical preparation. Catheters for i.v. administration of reversal agent and blood sampling were placed and 45 min after oral DE a reversal agent (**Beriplex[®]**, **Octaplex[®]**, **Feiba[®]** and **NovoSeven[®]**) or vehicle was administered intravenously at clinically recommended doses. Bleeding was tested at 5, 15, 30 and 120 min (n=3-6/group) post i.v. dosing. Bleeding was induced using a **rat tail cut model**, where standardized incisions are made in the rat tail and the time to hemostasis recorded. Blood samples were taken at the same time points as bleeding above to allow correlation between ex vivo clotting and bleeding times. Clotting was performed using aPTT, TT, PT, ECT and diluted TT on a laboratory coagulometer and dabigatran plasma levels were determined by Hemoclot.

Results: Beriplex[®] 35 U/kg, Octaplex[®] 40 U/kg, Feiba[®] 100 U/kg and NovoSeven[®] 0.5 µg/kg **all completely reversed the DE-induced prolonged bleeding time to baseline levels within 5 min of i.v. administration. This effect was maintained over the 2 hr measurement period.**

Pharmacologic Management of Bleeding (Bauer, AJH 2012)

- FXa (recombinant or plasma derived)
 - Modified to lack catalytic and membrane-binding activities; maintain high affinity for Xa inhibitors
 - Reverse anticoagulant effect of rivaroxaban and apixaban in vitro
- (Monoclonal antibodies)

Reduction of Blood Loss in Rivaroxaban Anticoagulated Rabbits with PRT064445 but not rFVIIa using Rabbit Liver Laceration Model



Novel OACs: Things to consider

- Safety in thrombolysis
- Safety with DAPT
- Unexpected safety signals ([Archives Int Med](#) and [LA Times](#))
- Peri-procedure management
- Laboratory monitoring
 - Thrombin time, anti-Factor Xa
- Short half-life
 - Convenient in event of [bleeding](#)
 - Need for strict [compliance](#)



Search



Blood-thinning drug linked to heart attack risk

Taking the recently approved medicine dabigatran could mean a slightly higher risk compared with the drug warfarin, a study suggests.

Comments 1 Share 141 +1 0 Tweet 71 Recommend 17

By Shari Roan, Los Angeles Times
January 10, 2012

People who take the recently approved blood-thinning medication dabigatran could have a slightly increased risk of heart attack compared with people who use the old standby drug warfarin, new research suggests.

Recommended on Facebook

Sign Up Create an account or **log in** to see what your friends are recommending.

Woman offered sexual favors for Chicken McNuggets, police say
1,943 people recommend this.

Wikipedia blackout to protest SOPA

advertisement

RE-LY, ROCKET AF, and ARISTOTLE

Incidence of AMI: hazard ratios

RE-LY	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin	P
MI	0.72%	0.74%	0.53%	.07
ROCKET AF	Rivaroxaban		Warfarin	P
MI	0.9%		1.1%	.12
ARISTOTLE	Apixaban		Warfarin	P
MI	0.53		0.61	.37

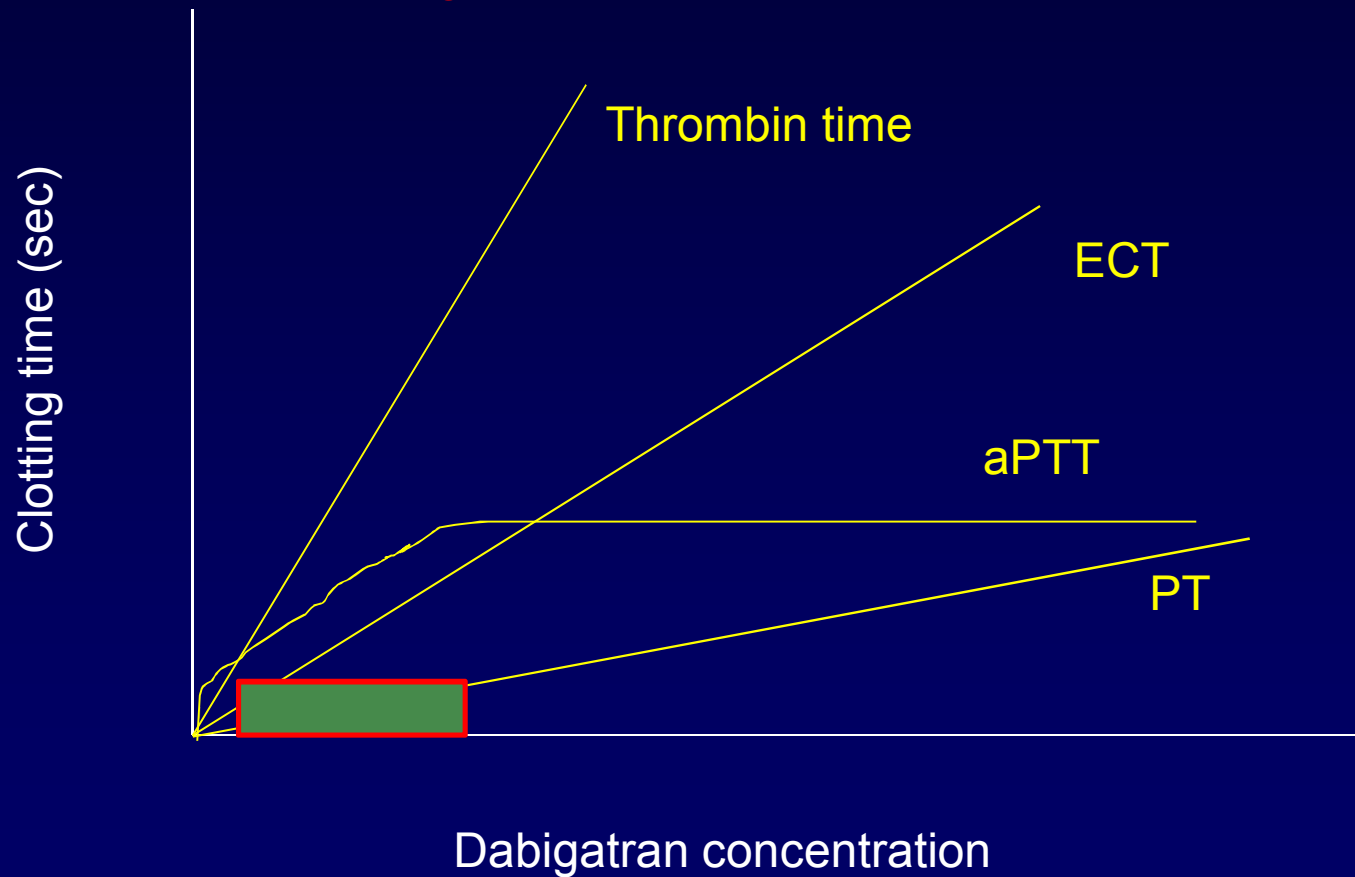
Peri-Procedural Management

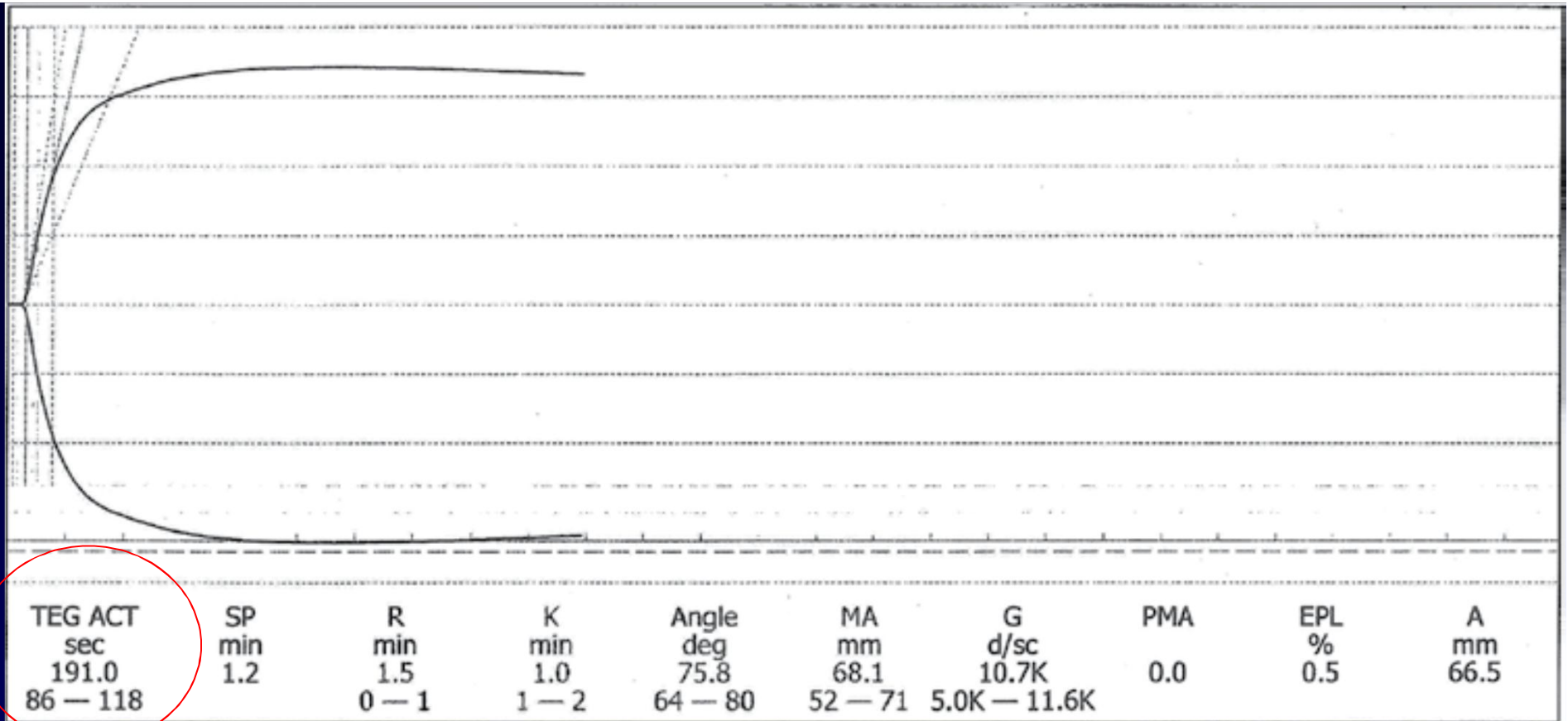
	Half-life (range) hrs	Low Bleeding Risk Procedures (Average of 2-3 drug Half-Lives Separate Last Dose Surgery)	Moderate High Bleeding Risk * (Average of 4-5 drug Half-Lives Separate Last Dose Surgery)
<u>DABIGATRAN</u> <u>Crcl > 50</u> <u>Crcl 30-50</u> <u>Crcl < 30</u>	14 (11-24) 18 (13-23) 27 (22-35)	Skip 2 doses (one day) Skip 4 doses (two days) Skip 4-10 doses (2-5d)	Skip 4 doses (2 days) Skip 6-8 doses (3-4 days) Skip > 10 doses (> 5days)
<u>RIVAROXABAN</u> Crcl > 50 Crcl < 50	8 9-10	Skip 1 dose (one day) Skip 2 doses (two days)	Skip 2 dose (2 days) Skip 3-4 doses (3-4 days)
<u>APIXABAN</u>	9	Skip 1 dose (one day)	Skip 2 doses (2 days)

Post-Procedure: Delay re-initiation until hemostasis is certain (24-72 hours) and epidural removed

Dabigatran: clotting assay summary

Median therapeutic drug concentration





As dabigatran and other similar therapeutic agents move into the marketplace, we urge the Food and Drug Administration to consider the generalizability of study findings and to support **more pragmatic trials**. As such, we strongly urge that hemorrhagic complications and death resulting from **trauma** be included as part of the routine surveillance of all newly approved oral anticoagulants

Details of Episodes of Bleeding in 44 Patients Taking Dabigatran.

Table 1. Details of Episodes of Bleeding in 44 Patients Taking Dabigatran.*

Patient No.	Age yr	Sex	Weight kg	Daily Dose† mg	Site of Bleeding	Degree of Renal Impairment‡	Required Blood Products§
1	65	M	129	300	Mucosal	Severe	No
2¶	71	M	NA	300	Hematuria	Moderate	No
3	77	M	60	300	Rectal	Moderate	Yes
4	78	F	NA	220	Rectal	Moderate	No
5	40	M	94	220	Rectal	Mild	Yes
6	65	F	79	300	Postoperative	Mild	Yes
7	71	M	75	300	Hematuria	Mild	No
8	74	M	100	220	Hematuria	Mild	No
9	75	F	NA	220	Rectal	Mild	Yes
10	67	M	69	220	Subdural hematoma	None	Yes
11¶	70	M	82	300	Rectal	None	No
12	70	F	70	NA	Hemarthrosis	None	No
13	71	M	74	300	Hematuria	None	No
14	73	F	67	300	Rectal	None	No
15	77	F	89	NA	Rectal	None	Yes
16 **	82	M	50	220	Rectal	Severe	Yes
17	83	F	52	220	Hemoptysis	Severe	No
18	86	F	54	NA	Mucosal	Severe	No
19 ††	88	F	NA	300	Intracranial	Severe	No
20¶	92	M	49	300	Rectal	Severe	Yes
21	80	F	NA	NA	Subdural hematoma	Moderate	Yes
22	83	M	70	220	Rectal	Moderate	No
23	84	F	54	300	Rectal	Moderate	Yes
24	84	M	NA	300	Hip fracture	Moderate	Yes
25	85	F	66	150	Rectal	Moderate	Yes
26	86	M	67	220	Rectal	Moderate	Yes
27	86	F	59	220	Mucosal	Moderate	No
28	88	F	70	220	Rectal	Moderate	Yes
29	90	M	44	220	Rectal	Moderate	Yes
30	91	F	67	220	Rectal	Moderate	Yes
31	92	F	57	220	Vaginal	Moderate	No
32	92	M	NA	300	Hemoptysis	Moderate	No
33	80	F	NA	300	Mucosal	Mild	No
34	80	M	93	220	Rectal	Mild	No
35	82	M	78	300	Rectal	Mild	No
36	84	M	120	220	Rectal	Mild	No
37	88	M	NA	220	Rectal	Mild	Yes
38	89	F	57	NA	Hip fracture	Mild	Yes
39¶	80	F	NA	NA	Hematuria	None	No
40	80	M	NA	220	Rectal	None	No
41	85	F	NA	220	Rectal	None	No
42	87	M	NA	220	Hematemesis	None	No
43	87	M	NA	220	Hematuria	None	No
44	89	F	NA	NA	Rectal	None	No

* To convert kilograms to pounds, multiply by 2.2046. NA denotes not available.
† For most patients, dabigatran was administered in two daily doses of either 110 mg or 150 mg in the morning and the evening.
‡ Renal impairment was defined according to the level of creatinine clearance as follows: severe (<30 ml per minute), moderate (30 to <50 ml per minute), mild (50 to 80 ml per minute), or none (>80 ml per minute).
§ The use of blood products included one or more episodes of administration of red cells, fresh-frozen plasma, platelets, or prothrombin complex.
¶ In this patient, the protocol was not followed for the transition from warfarin to dabigatran.
|| This patient had a major bleeding episode, which was defined as a decrease of more than 2 g per liter in hemoglobin, or the need for transfusion of at least 2 units of red cells, or bleeding at a critical site.
** This patient had a mechanical aortic valve.
†† This patient died the day after presentation.

Outcomes of bleeding patients in Dabigatran studies ASH, Dec 2012

5 STUDIES, 26 000 PATIENTS
1034 MAJOR BLEEDS (D=637, W=407)

NO DIFFERENCE between the patients re:

- blood transfusion
- length of hospitalization
- neurologic function

DABIGATRAN patients:

- fewer days in ICU
- fewer surgeries for bleeding
- lower 30 day mortality (HR=0.55, 95% CI= 0.36-0.85)

Summary

- NOACs “as good as” or better than VKAs
- NOACs safer than VKAs in RCTs
- Possible relationship between dabigatran and AMI
- Lessons from real world use likely to be forthcoming
 - “Actual” efficacy and safety
 - Laboratory monitoring
 - Management of major hemorrhage
 - Novel antidotes in development