Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation – long term data

Lunch Session

Satellite Symposia

Sponsored by

Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation – long term data

Update lecture

- **NOACS from clinical studies to daily practice; A dream come true?**
  - **Amos Katz,** *Barzilai Medical Center, Ashkelon and Ben Gurion University of the Negev, Israe*

Panelists:

- **NOACs in the community – The Cardiologist perspective.**
  - **Idit Dobrecky-Mery,** Bnai Zion Medical Center and Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel
- **What's Novel in Bleeding Control in Patients Treated with NOACS – The Hematologist perspective**
  - **Batia Roth,** Hadassah Medical and Hebrew University, Jerusalem, Israel

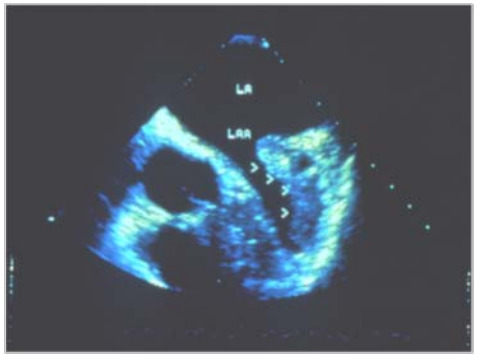
Novel Oral Anti Coagulants from clinical studies to daily practice; A dream come true?

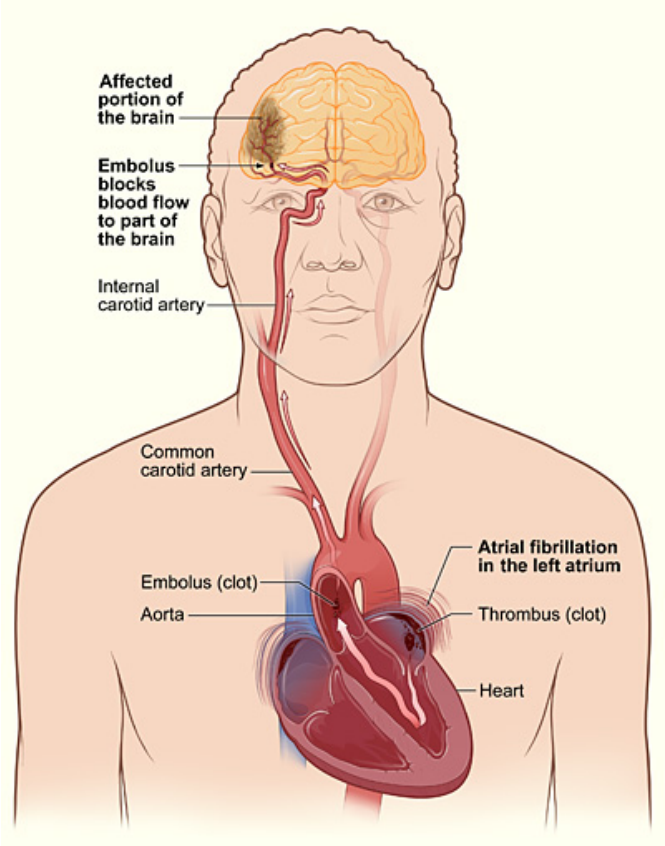
Satellite Symposia

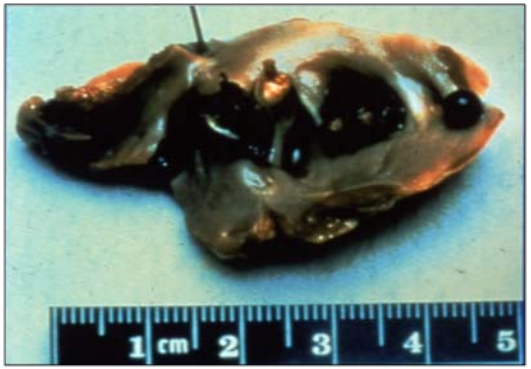
Prof. Amos Katz M.D
המרכז הרפואי ע"ש ברזילי, אשקלון
THE BARZILAI MEDICAL CENTER ASHKELON
מדינת ישראל
משרד הבריאות
affiliated to the Faculty of Health Sciences
Ben-Gurion University of The Negev
מסונף לפקולטה למדעי הבריאות
אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

Prime Directive in Management of Atrial Fibrillation

Preserve the Brained

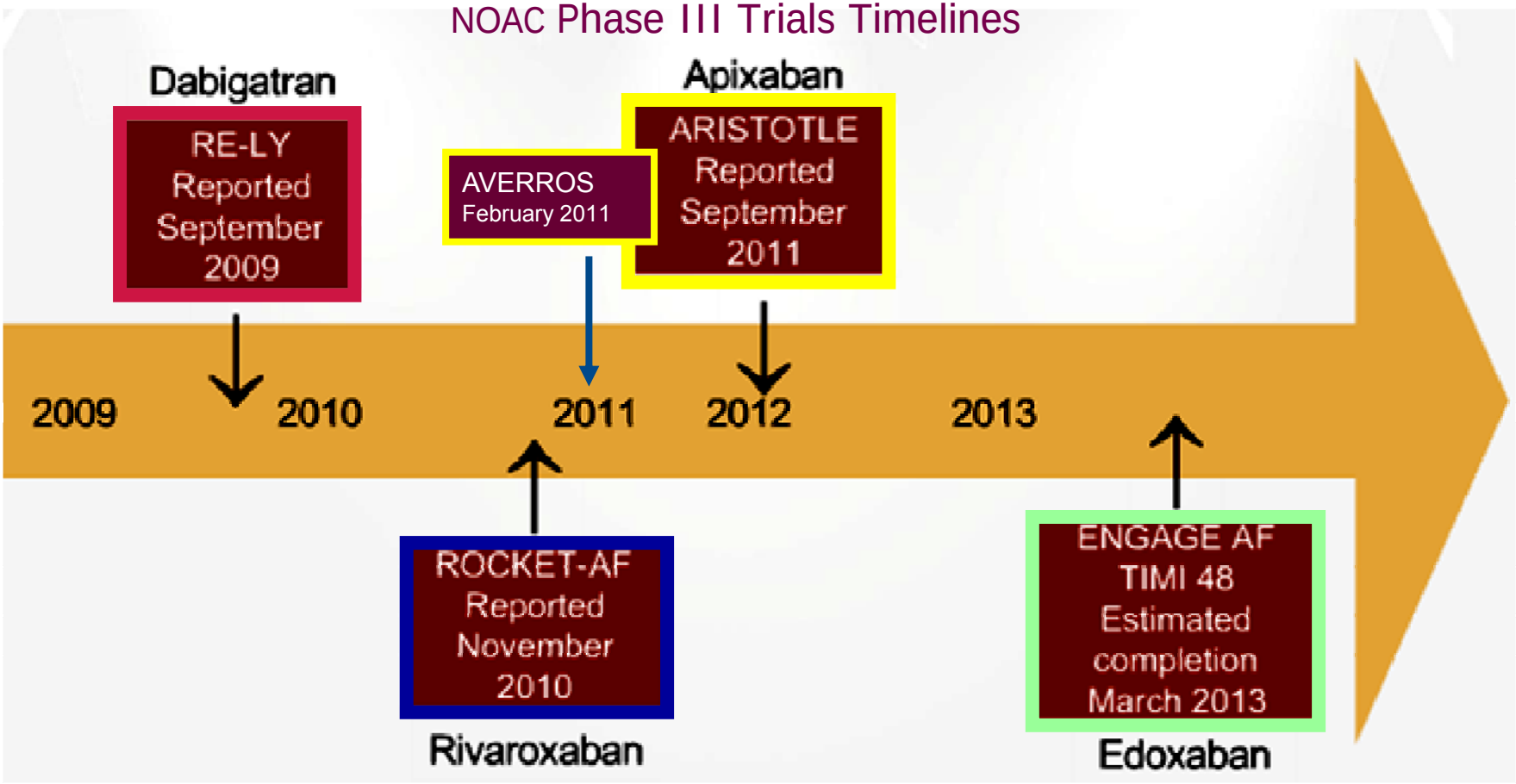






Novel Oral Anti Coagulants

from clinical studies to daily practice; A dream come true?



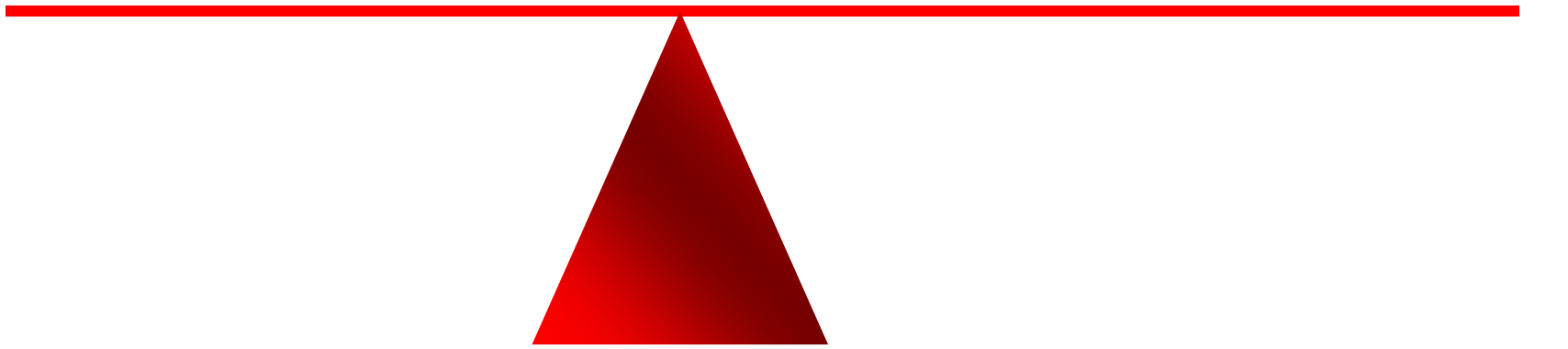
Clinical Trial gov. http:/clinical trials.gov

Novel Oral Anti Coagulants

from clinical studies to daily practice; A dream come true?

Efficacy:
All stroke (ischaemic + aemorrhagic)
& systemic embolism

Safety:
Bleeding events (major and minor)
Intracranial haemorrhage
MI, LFT, Death



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 eFGR 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

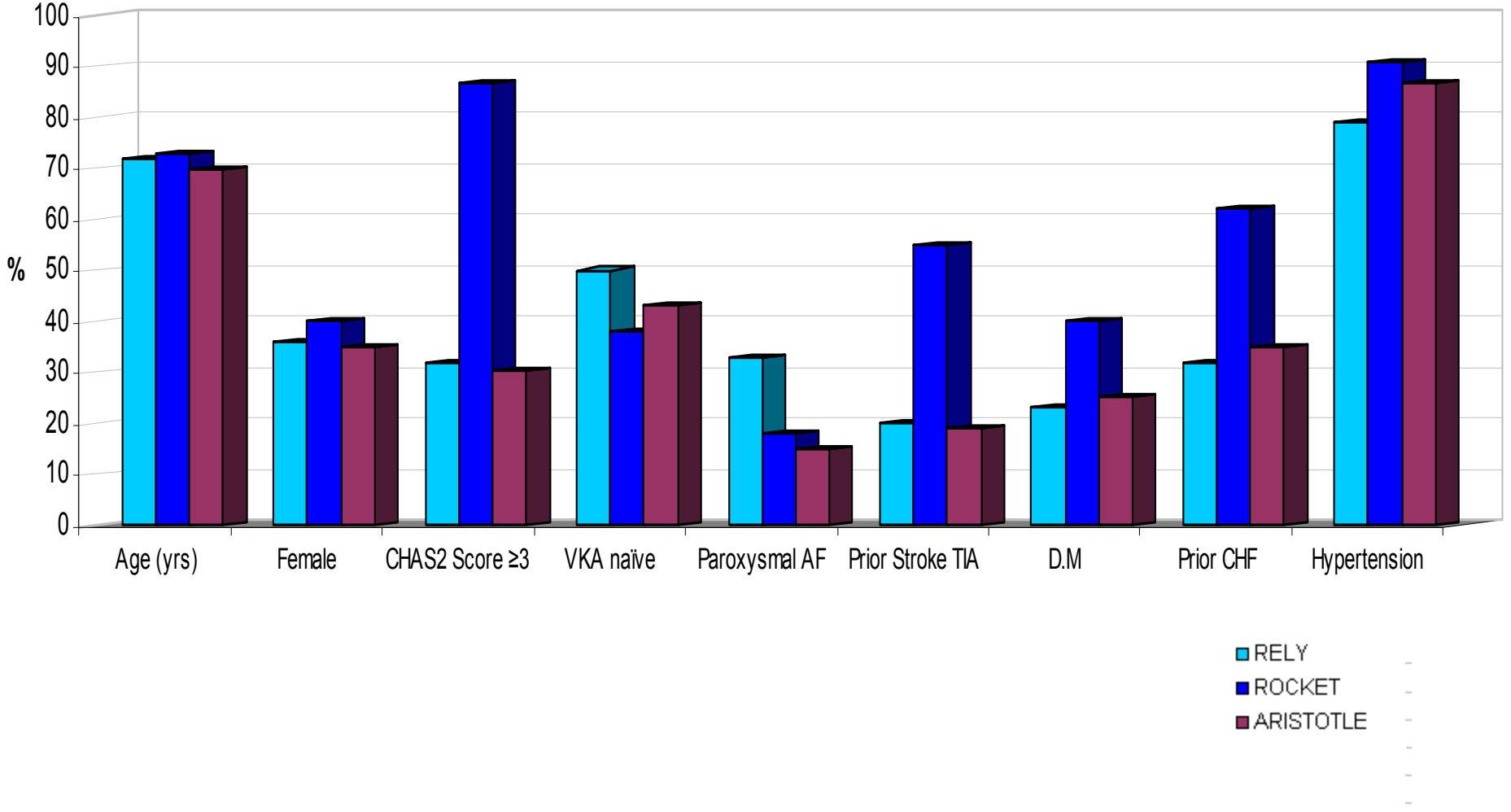
Phase III trials vs warfarin (aim INR 2.0-3.0)

	RELY (Dabigatran)	ROCKET (Rivaroxaban)	ARISTOTLE (Apixaban)	ENGAGE-AF (Edoxaban)
Sample size	18,113	14,266	18,201	21,107
Design	Non-inferiority PROBE_Prospective Randomized Open Blinded End-point	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

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

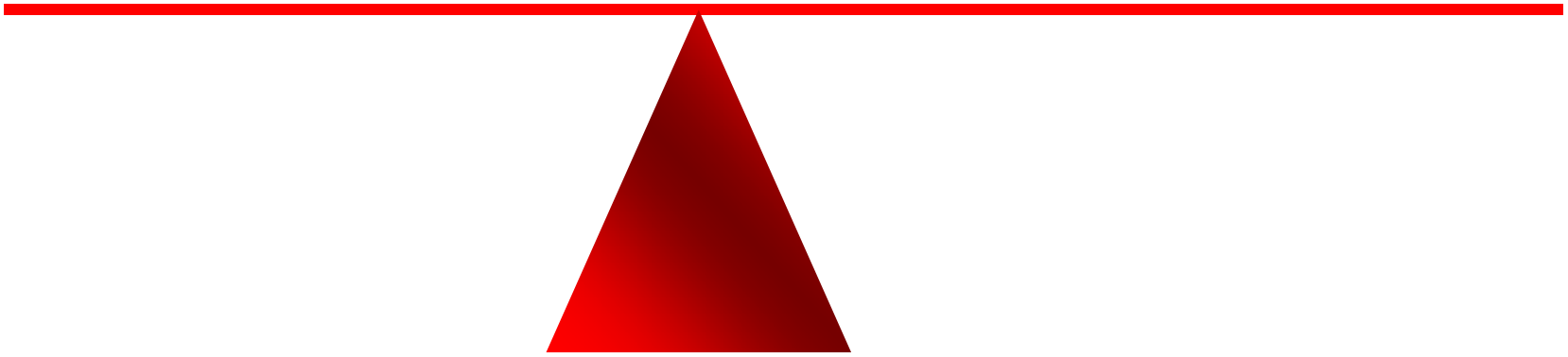
Novel Oral Anti Coagulants

from clinical studies to daily practice; A dream come true?

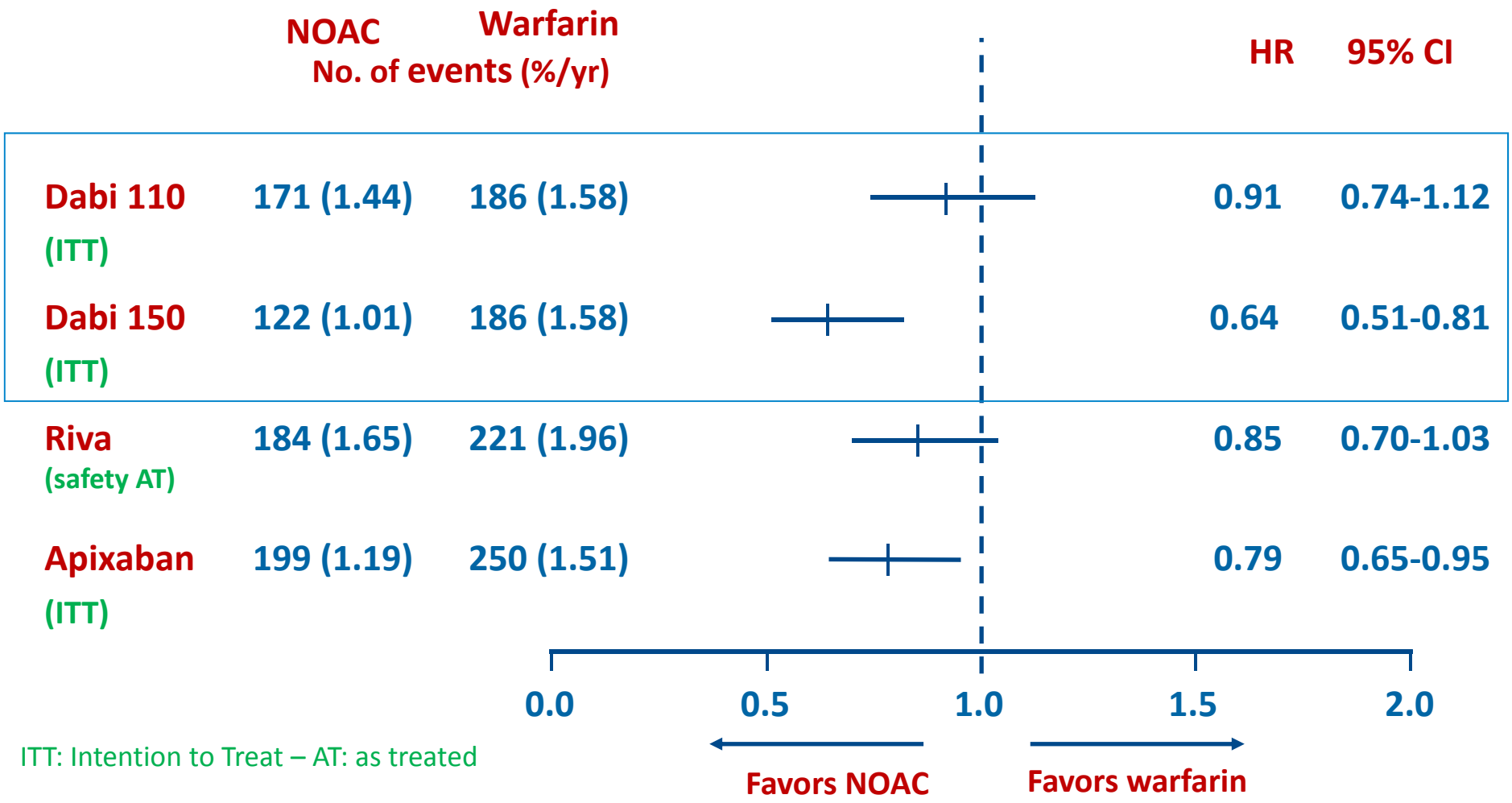
Efficacy:

All stroke (ischaemic + aemorrhagic)

& systemic embolism



Stroke or Systemic Embolism



ITT: Intention to Treat – AT: as treated

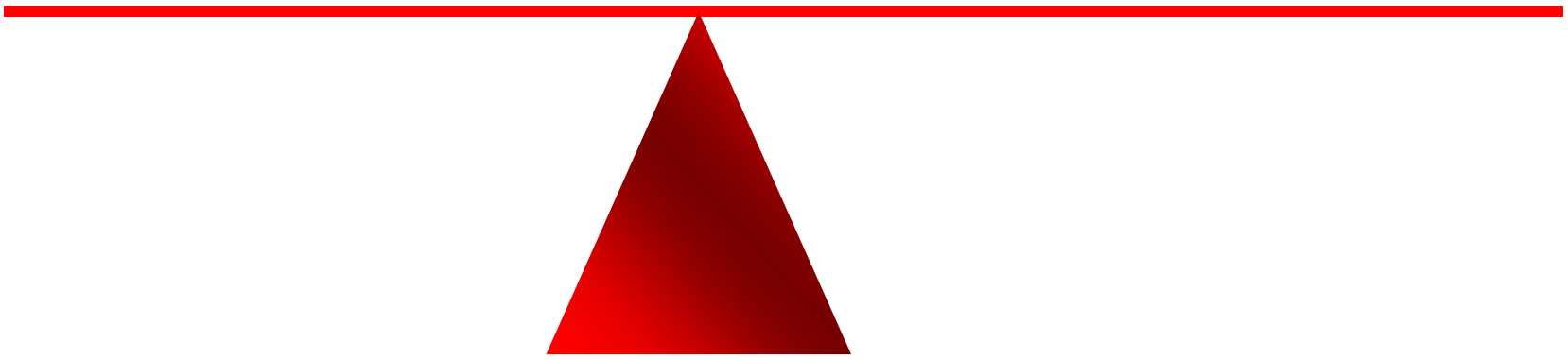
Not head to head comparison – For illustrative purposes only – adapted from references 1-4

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.

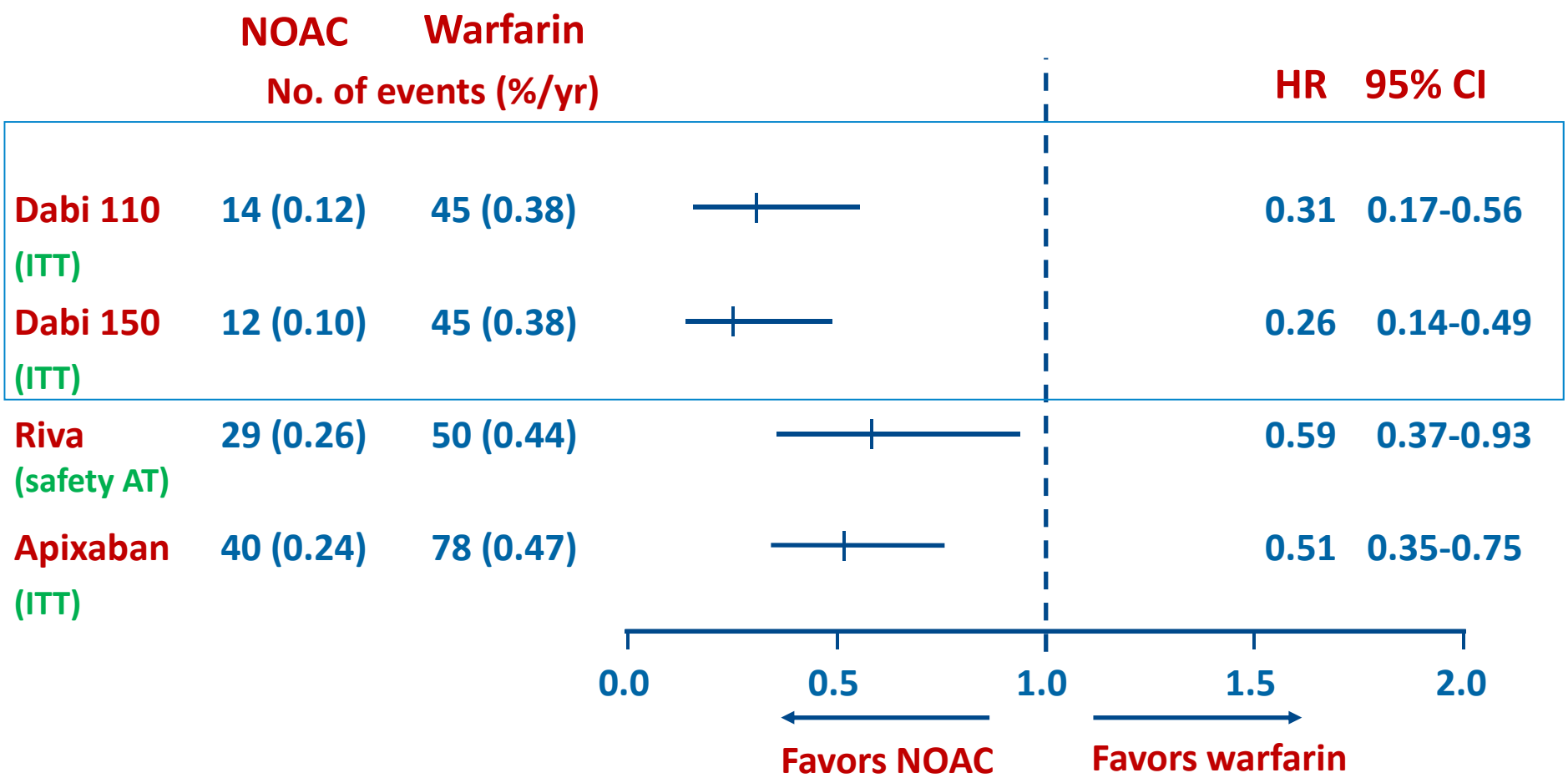
Novel Oral Anti Coagulants

from clinical studies to daily practice; A dream come true?

Safety:
Bleeding events (major and minor)
Intracranial haemorrhage
MI, LFT, Death



Hemorrhagic Stroke

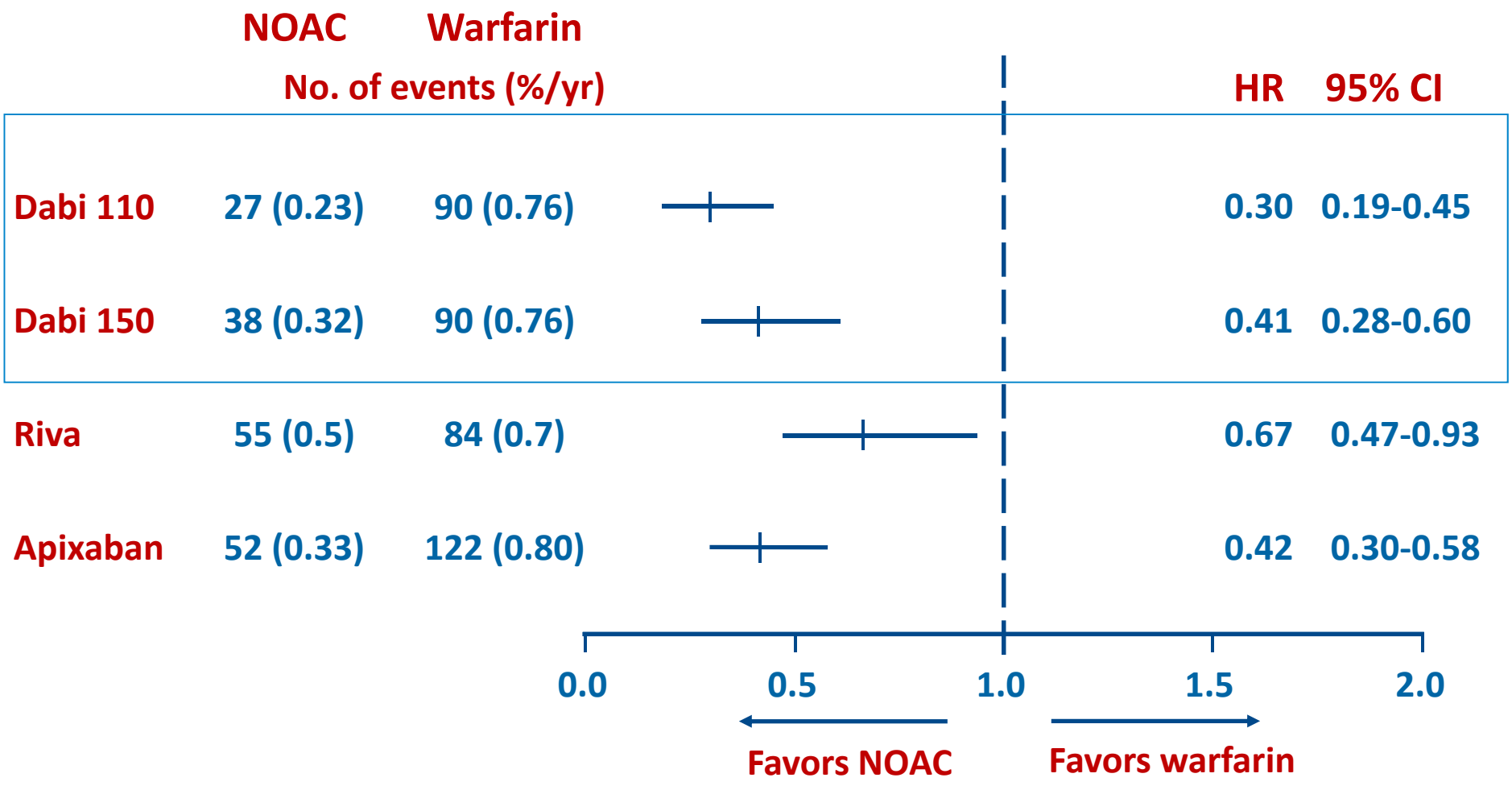


ITT: Intention to Treat – AT: as treated.

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.

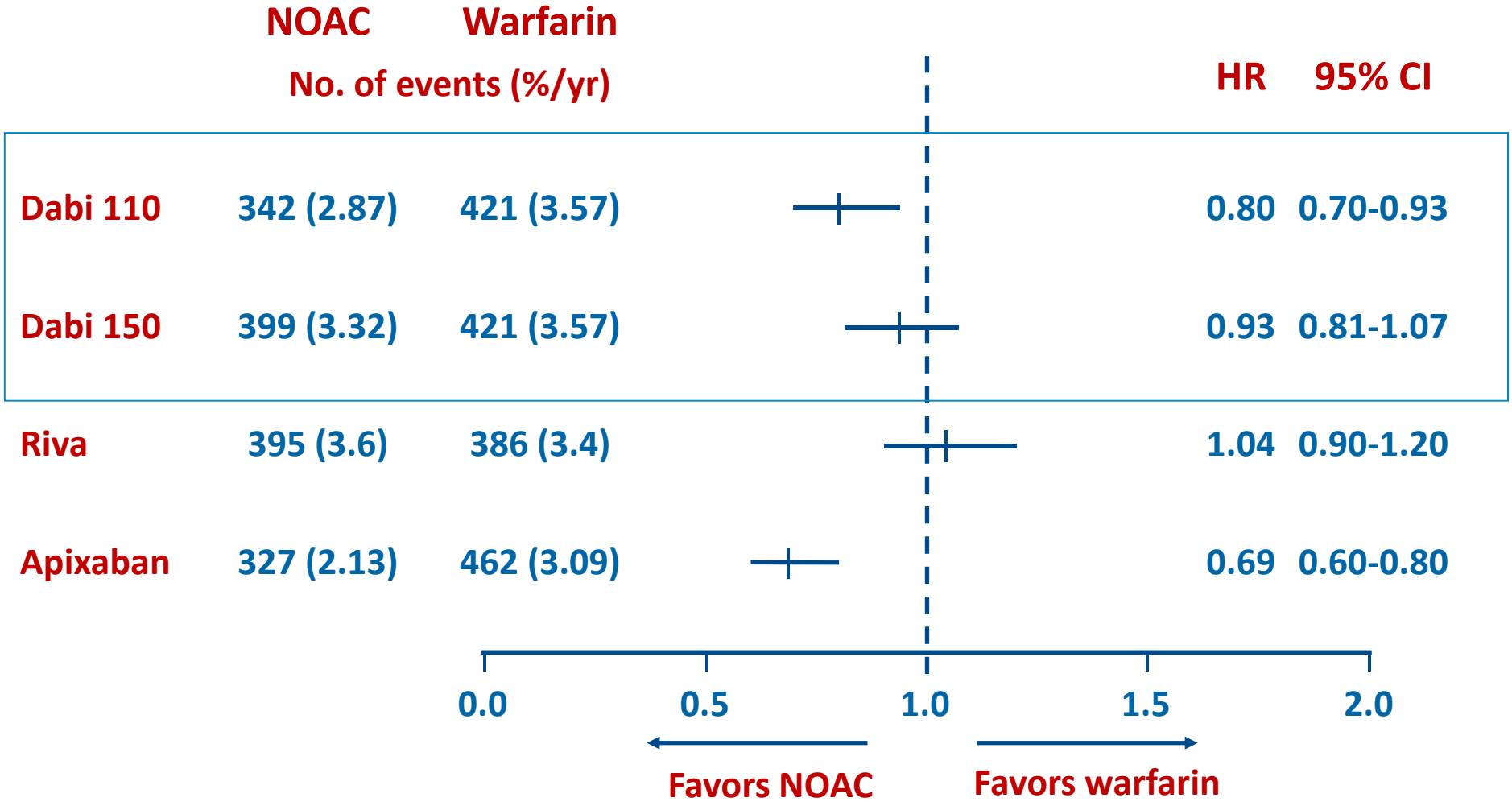
Intracranial Bleeding



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.

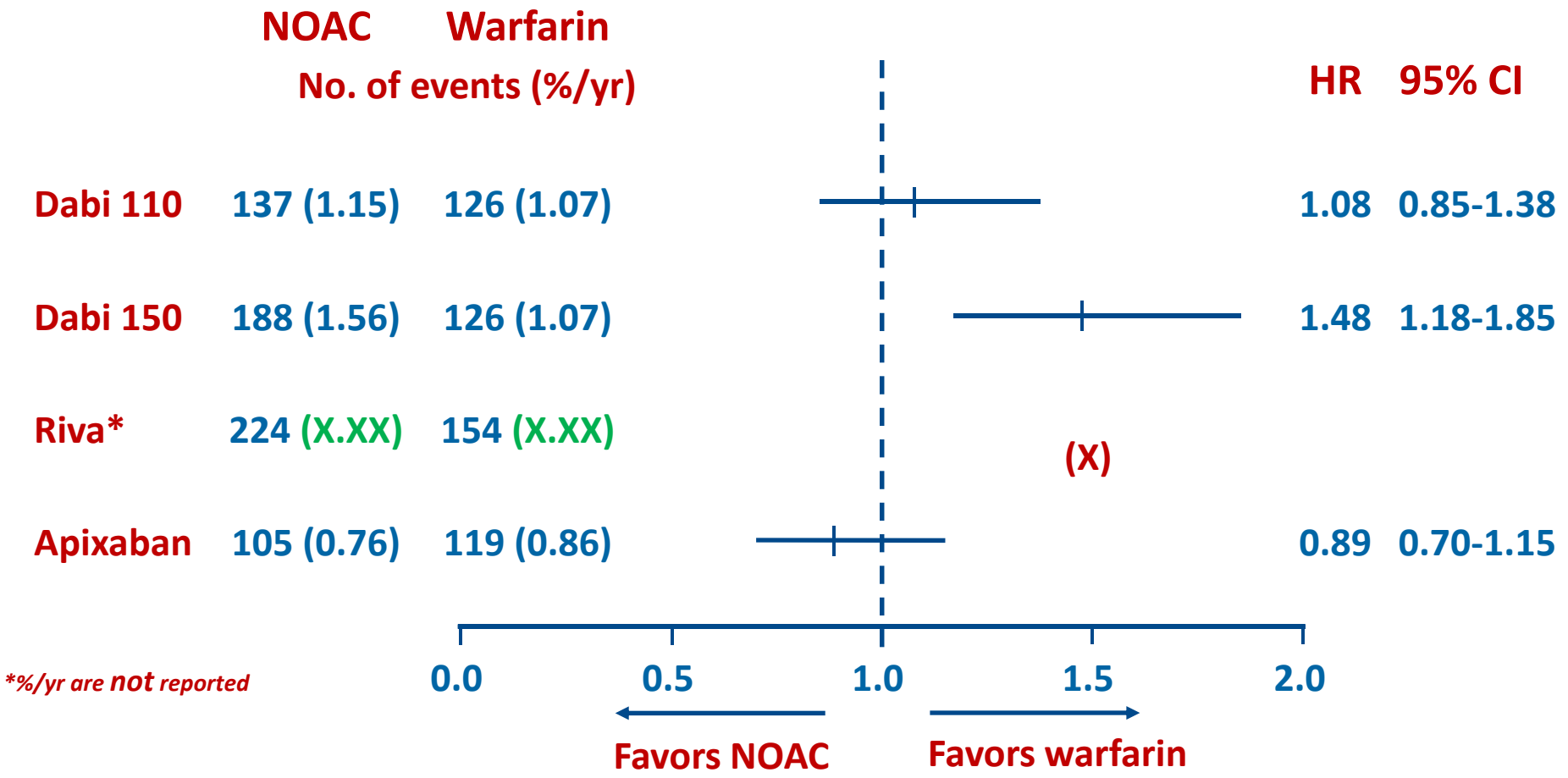
Major Bleeding



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



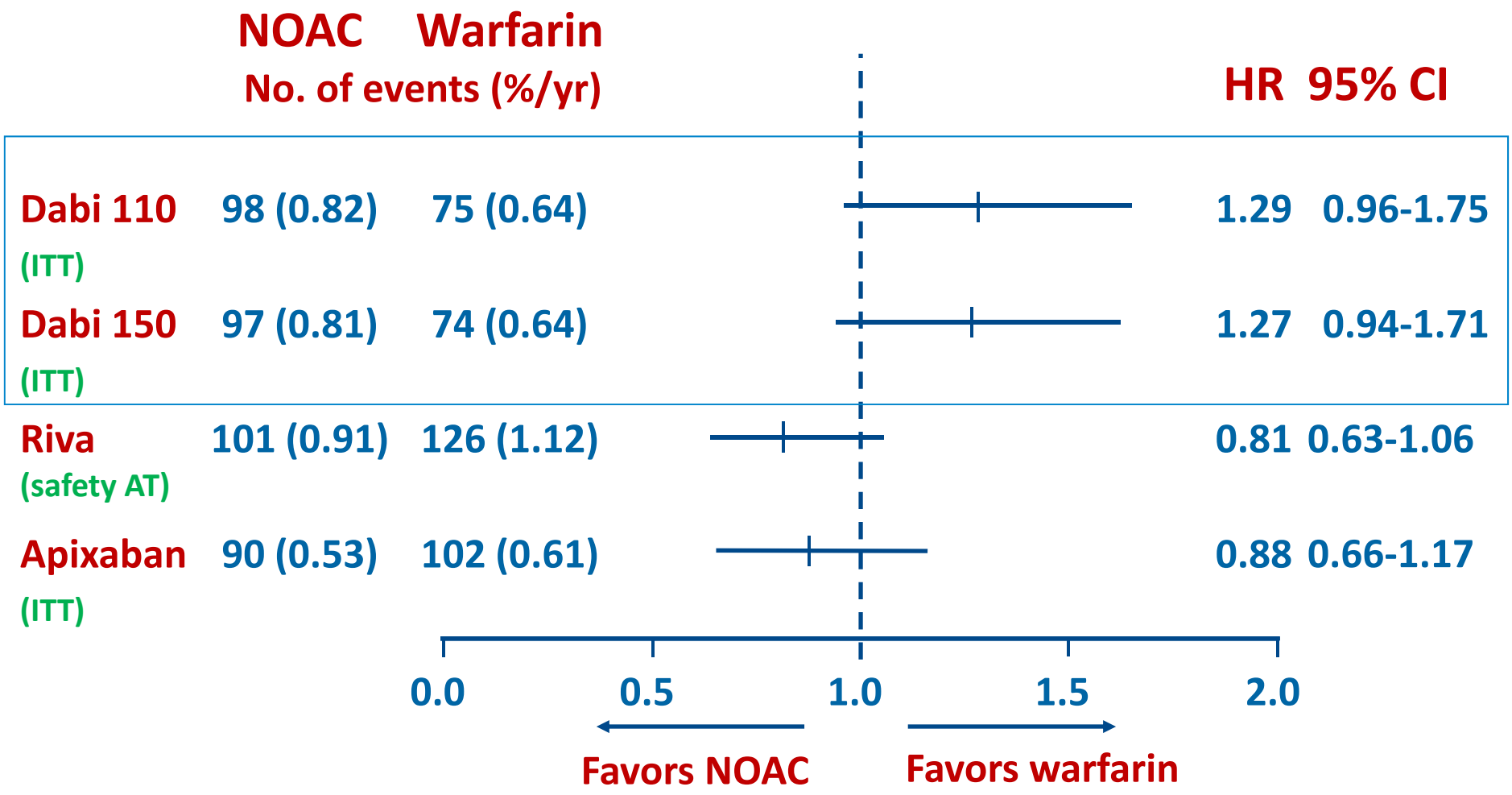
*%/yr are **not** reported*

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

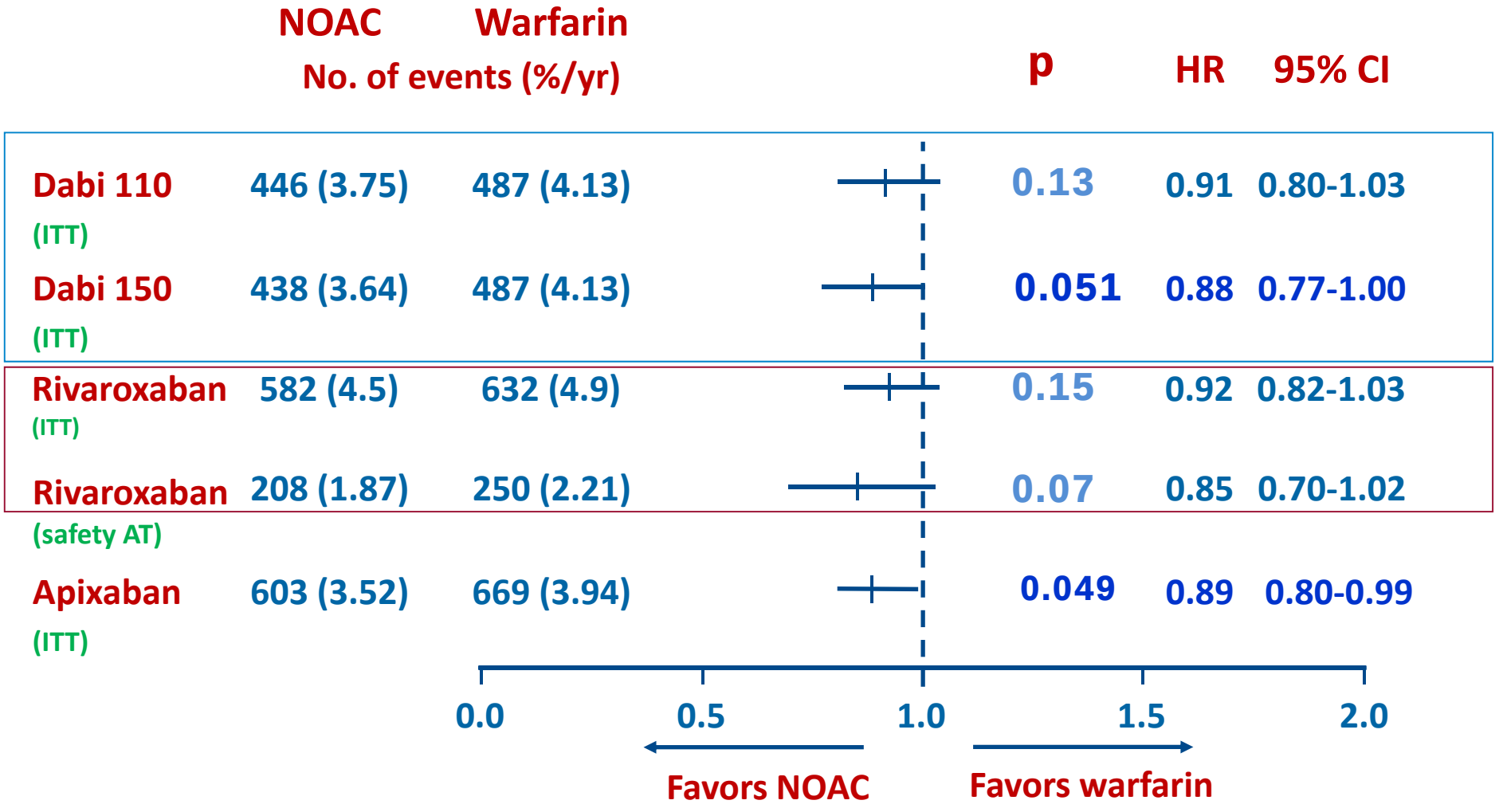


ITT: Intention to Treat – AT: as treated.

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.

שחר חדש


Pradaxa
dabigatran etexilate


Xarelto
rivaroxaban


ELIQUIS
apixaban

Novel Oral Anti Coagulants
from clinical studies to daily practice; A dream come true?

ESC AF Guidelines 2012: Recommendations for Anticoagulation in Patients with Nonvalvular AF

Recommendation	Class	Level
In patients with CHA_2DS_2-VASc score ≥ 2, OAC therapy with: • A dose-adjusted VKA (INR 2-3); or • A direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • An oral factor Xa inhibitor (eg, rivaroxaban, apixaban*) … is recommended unless contraindicated	I	A
In patients with CHA_2DS_2-VASc score of 1, OAC therapy with: • A dose-adjusted VKA (INR 2-3); or • A direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • An oral factor Xa inhibitor (eg, rivaroxaban, apixaban*) … should be considered, based upon an assessment of the risk for bleeding complications and patient preferences	IIa	A

*Pending approval

ESC = European Society of Cardiology; INR = international normalized ratio;
OAC = oral anticoagulation

Adapted from Camm AJ, et al. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-2747.

CCS Guidelines 2012: Recommendations for Risk Stratification and Choice of Antithrombotic

We suggest that, when OAC therapy is indicated, most patients should receive dabigatran, rivaroxaban, or apixaban* in preference to warfarin. ***Once approved by Health Canada**	**Conditional recommendation High-quality evidence**

Values and preferences:

This recommendation places a relatively high value on comparisons to warfarin showing that dabigatran and apixaban have greater efficacy and rivaroxaban has similar efficacy for stroke prevention; dabigatran and rivaroxaban have no more major bleeding and apixaban has less; dabigatran, rivaroxaban and apixaban have less intracranial hemorrhage; and all 3 new OACs are much simpler to use. The recommendation places less value on these features of warfarin: long experience with clinical use, availability of a specific antidote, and a simple and standardized test for intensity of anticoagulant effect. The preference for one of the new OACs over warfarin is less marked among patients already receiving warfarin with stable INRs and no bleeding complications.

CCS = Canadian Cardiovascular Society

Adapted from Skanes AC, et al. *Can J Cardiol.*2012;28(2):125-136.

Journal of the American College of Cardiology
© 2013 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc.
Published by Elsevier Inc.
Vol. 61, No. 18, 2013
ISSN 0735-1097/$36.00
http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.001

PRACTICE GUIDELINE

Management of Patients With Atrial Fibrillation (Compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS Recommendations)

1.1.2.1.2. USE OF ORAL DIRECT THROMBIN INHIBITOR ANTICOAGULANT AGENTS (2011 NEW SECTION)

CLASS I

1. ***2011 New Recommendation:*** Dabigatran is useful as an alternative to warfarin for the prevention of stroke and systemic thromboembolism in patients with paroxysmal to permanent AF and risk factors for stroke or systemic embolization who do not have a prosthetic heart valve or hemodynamically significant valve disease, severe renal failure (creatinine clearance 15 mL/min) or advanced liver disease (impaired baseline clotting function). ***(Level of Evidence: B)***

2011

מניעת שבץ ותסחיף סיסטמי בחולים עם פרפור עליות:

א. חולים עם AF שטופלו ב-Warfarin וחוו CVA או TIA עם ביטוי קליני במהלך השנה האחרונה.

ב. חולי AF המטופלים ב-Warfarin שתועד אצלם INR גבוה מ-5 לפחות פעמיים במהלך השנה האחרונה.

Pradaxa dabigatran etexilate

2012

CHADS2 SCORE ≥4

Xarelto rivaroxaban

2013

CHADS2 SCORE ≥4

ELIQUIS apixaban

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

Novel Oral Anti Coagulants
from clinical studies to daily practice; A dream come true?

- Implementation – Penetration
- Special Issues
  - DC CV
  - Invasive Procedures
  - Dual & Triple Anticoagulation
  - How to chose the appropriate NOAC for my patient
  - Bleeding
  - Long term data
    - Efficacy
    - Bleeding

Implementation – Penetration

- Israel 33% - 40% in 2013
  - The bleeding demonization?

Implementation – Penetration

National Trends in Oral Anticoagulant Use in the United States, 2007 to 2011

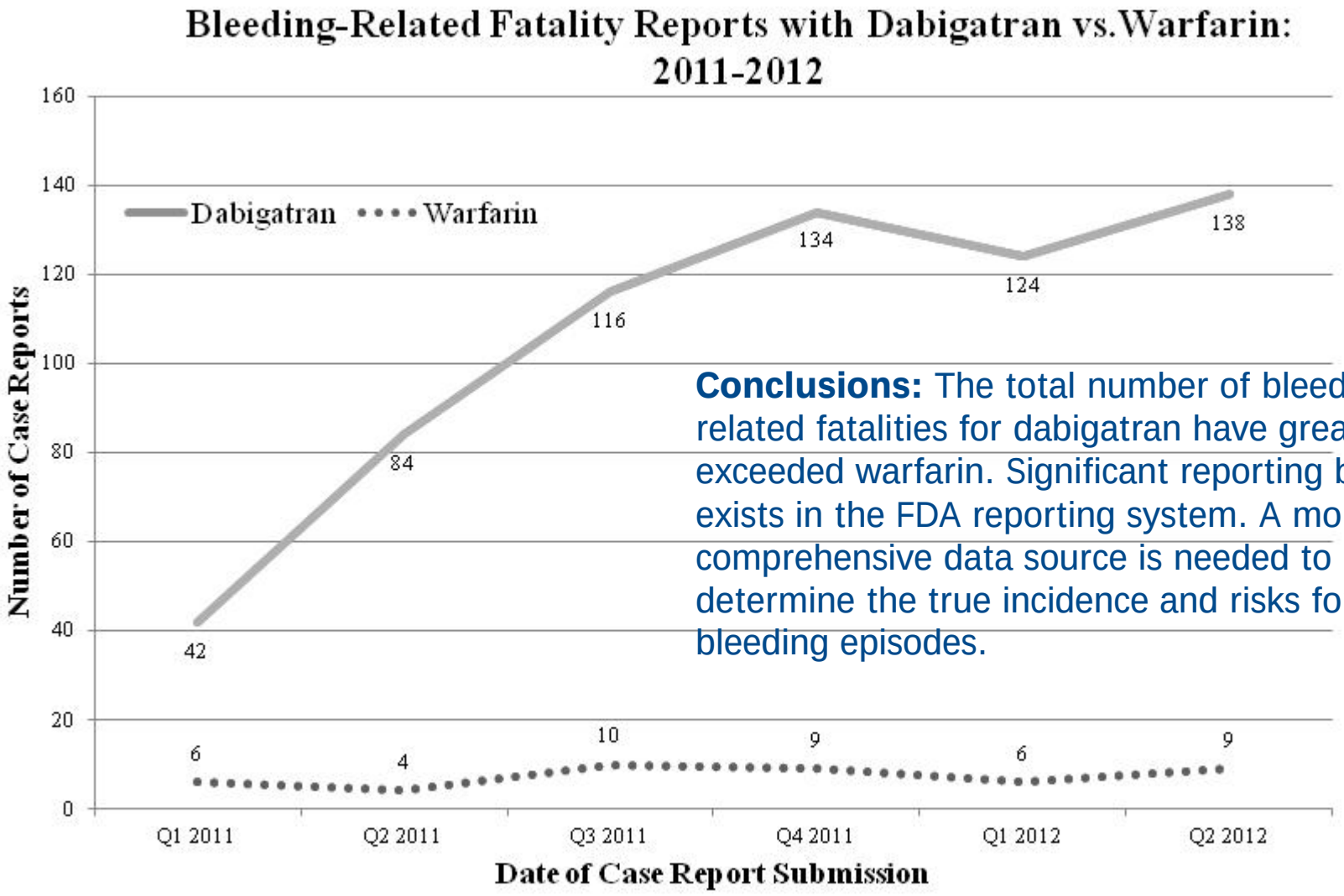
Circ Cardiovasc Qual Outcomes.
2012;5:615–621, published online

Parameter	2010 4Q	2011 1Q	2011 2Q	2011 3Q	2011 4Q
Total dabigatran visits (N, in thousands)	62	143	191	231	363
Dabigatran proportion of total oral anticoagulation visits (%)	3	8	11	12	19
Dabigatran visits, proportions by age group (%)					
<65 y	8	16	36	23	13
65-74 y	45	23	28	41	37
75-84 y	25	49	30	30	37
≥85 y	22	8	3	3	11

- 53% - cardiologists
- 28% - internists

914-8 - Reports of Bleeding-Related Fatalities with Dabigatran and Warfarin: An Analysis Using the Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System

Kevin McConeghy, ACC abstract March 2013



Conclusions: The total number of bleeding-related fatalities for dabigatran have greatly exceeded warfarin. Significant reporting bias exists in the FDA reporting system. A more comprehensive data source is needed to determine the true incidence and risks for fatal bleeding episodes.

Novel Oral Anti Coagulants
from clinical studies to daily practice; A dream come true?

- Implementation – Penetration

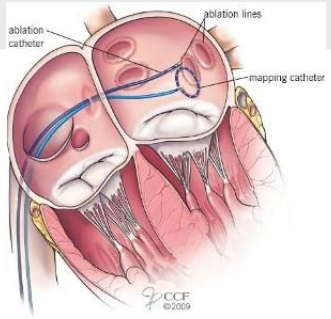
- Special Issues
  - DC CV - ***Circulation. 2011;123:131-136***

Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation

An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion

  - A total of 1983 cardioversions were performed in 1270 patients
  - The frequencies of stroke and major bleeding within 30 days of cardioversion on the 2 doses of dabigatran were low and comparable to those on warfarin with or without transesophageal echocardiography guidance

Novel Oral Anti Coagulants
from clinical studies to daily practice; A dream come true?



- Implementation – Penetration
- Special Issues
  - DC CV
  - Invasive Procedures

Use of Dabigatran for Peri-Procedural Anticoagulation in Patients Undergoing Catheter Ablation for AF *Circ Arrhythm Electrophysiol. April 3 2013,*

- 999 consecutive patients undergoing PVI; 376 on dabigatran (150 mg) and 623 were on warfarin
- Dabigatran was held 1 to 2 doses prior to PVI and restarted at the conclusion of the procedure or as soon as patients were transferred to the nursing floor
- Conclusions: no evidence to suggest a higher risk of thromboembolic or hemorrhagic complications with use of dabigatran for peri-procedural anticoagulation

Novel Oral Anti Coagulants
from clinical studies to daily practice; A dream come true?

- Implementation – Penetration
- Special Issues
  - DC CV
  - Invasive Procedures
  - Dual & Triple Anticoagulation
  - How to chose the appropriate MOAC for my patient
  - Bleeding
  - Long term data
    - Efficacy
    - Bleeding

Concomitant antiplatelet therapy in RE-LY®: rationale

- Many patients with AF (35–40%) have conditions that require concomitant treatment with antiplatelet agents[1,2]
- In RE-LY®:[3,4]
  - 38.4% of patients received concomitant ASA or clopidogrel at some time during the trial
- Post-hoc analysis:[4]
  - Compare efficacy and safety of dabigatran vs warfarin in relation to concomitant use of antiplatelet therapy (ASA and/or clopidogrel)

1. Douketis JD et al. Thromb Res 2011;127:513–7; **2**. Johnson SG et al. Chest 2007;131:1500–7;
3. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361:1139–51; **4**. Dans AL et al. Circulation 2013;127:634–40

Novel Oral Anti Coagulants
from clinical studies to daily practice; A dream come true?

- Implementation – Penetration
- Special Issues
  - DC CV
  - Invasive Procedures
  - Dual & Triple Anticoagulation
  - How to chose the appropriate MOAC for my patient
  - Bleeding - **Dr. Batia Roth-Yelinek**
  - Long term data
    - Efficacy
    - Bleeding -

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

Stuart J Connolly, Lars Wallentin, Michael Ezekowitz, John Eikelboom, Jonas Oldgren, Janice Pogue, Paul Reilly, Martina Brueckmann, Salim Yusuf; on behalf of the RELY-ABLE® Steering Committee and Investigators

November 2012

RELY-ABLE® goals and design

- Goals
  - To describe the long-term efficacy and safety of ongoing dabigatran therapy following RE-LY®
- Methods
  - Patients eligible at completion of RE-LY® study if:
    - Alive and still receiving study dabigatran
    - Being followed at centre participating in RELY-ABLE®
  - Dabigatran blinded dose continued in RELY-ABLE® for 2.3 years
- Analysis
  - Two follow-up periods described
    - RELY-ABLE® (post-RE-LY®)
    - RE-LY® + RELY-ABLE® (beginning of RE-LY® to end of RELY-ABLE®)

Together with RE-LY®, this allows for over 4 years of follow-up in total

Patient flow: dabigatran patients in RE-LY® and RELY-ABLE®

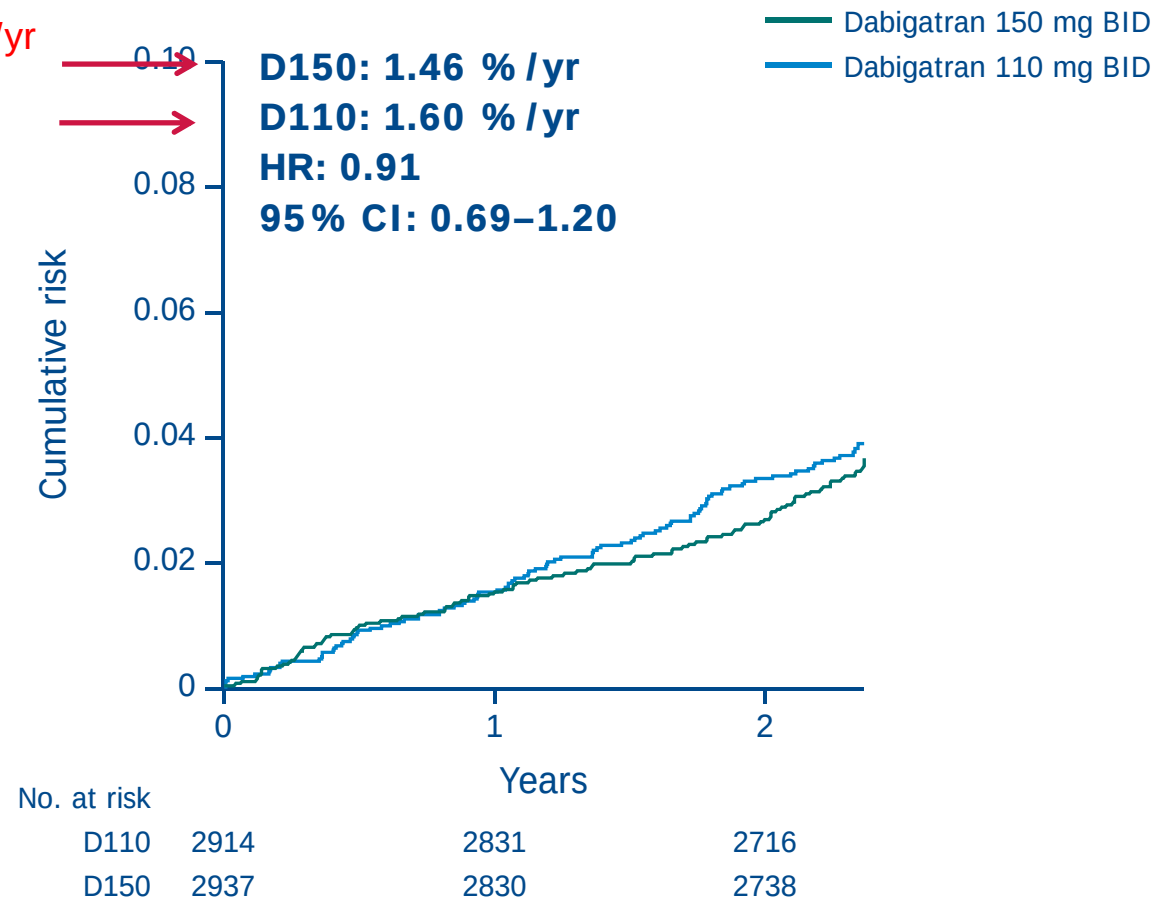
Event	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg
Randomized to dabigatran in RE-LY®	6015	6076
Completed RE-LY® alive, still receiving dabigatran	4492 (75%)	4519 (74%)
Followed at site participating in RELY-ABLE®	3395 (76%)	3397 (75%)
Patient enrolled in RELY-ABLE®	2914 (86%)	2937 (87%)
Completed RELY-ABLE®, still receiving dabigatran	2511 (86%)	2508 (85%)
Continued in RELY-ABLE® beyond month 28 visit	1082 (44%)	1104 (44%)

10,000

Disclaimer: Dabigatran etexilate is now approved for clinical use in stroke prevention in atrial fibrillation in certain countries. Please check local prescribing information for further details

Stroke/systemic embolism: RELY-ABLE®

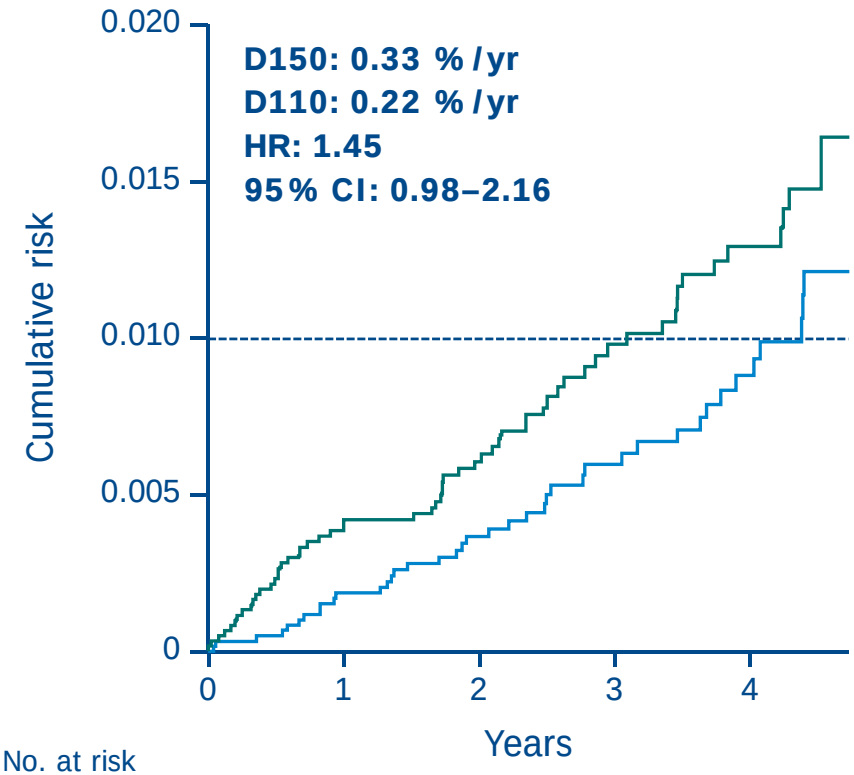
RE-LY
warfarin: 1.69%/yr
D150: 1.1 %/yr
D110: 1.53 %/yr



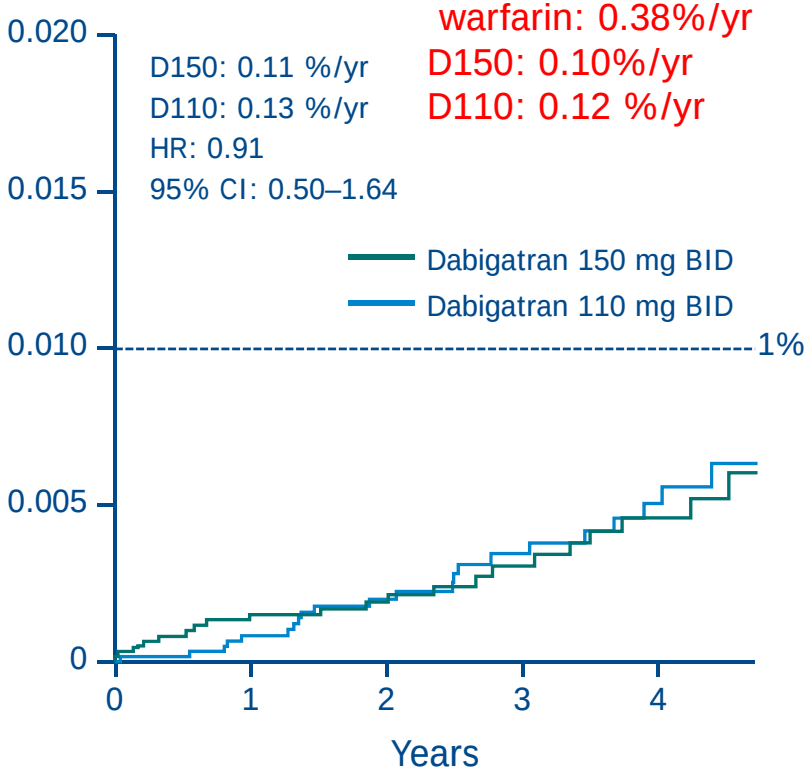
5851 patients followed for mean of 2.3 years
BID = twice daily; D150 and D110 = dabigatran 150 and 110 mg BID, respectively; HR = hazard ratio

RE-LY® + RELY-ABLE®: all dabigatran patients

All intra-cranial haemorrhage



Intra-cerebral haemorrhage



No. at risk

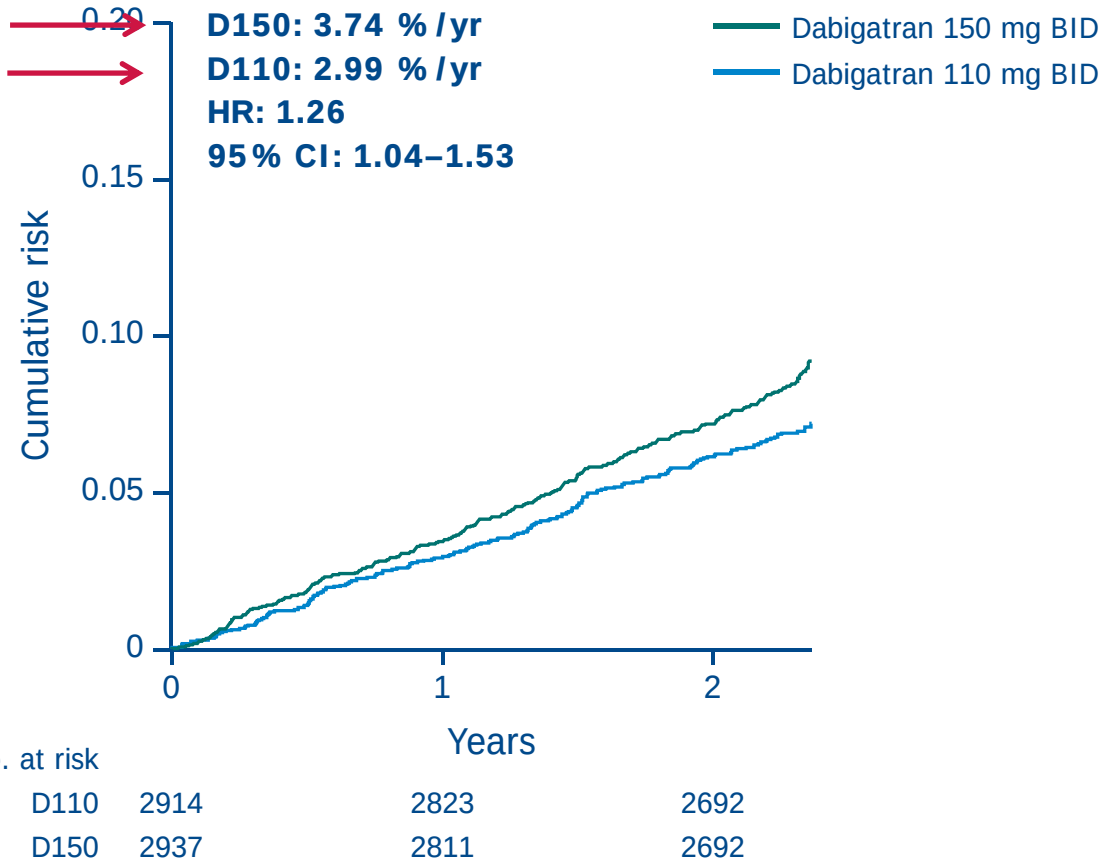
D110	6015	5771	4277	2794	1974
D150	6076	5814	4350	2785	1975

6015	5774	4282	2799	1979
6076	5825	4360	2790	1980

12 091 patients, mean FU 3 yr; BID = twice daily; D150 and D110 = dabigatran 150 and 110 mg BID, respectively; FU = follow -up; HR = hazard ratio

Major bleeding: RELY-ABLE®

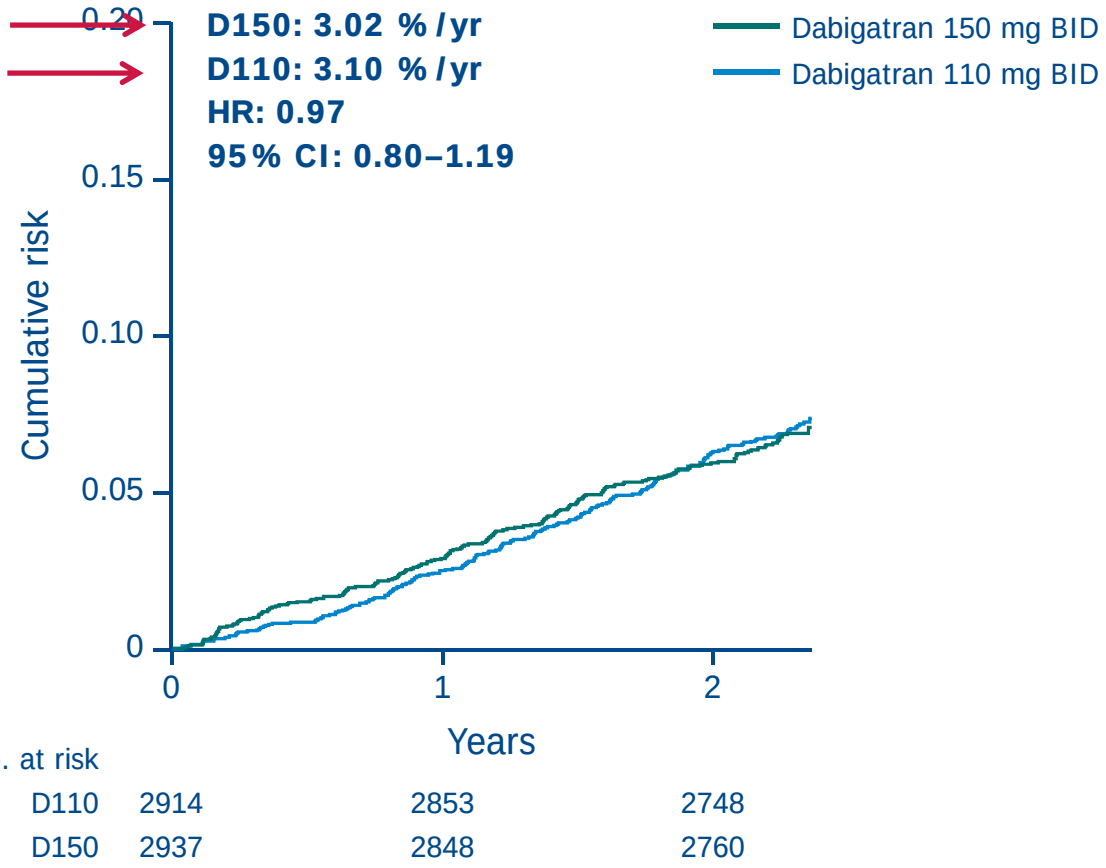
RE-LY
warfarin: 3.36%/yr
D150: 3.11 %/yr
D110: 2.71 %/yr



5851 patients followed for mean of 2.3 years
BID=twice daily; D150 and D110 = dabigatran 150 and 110 mg BID, respectively; HR = hazard ratio

Total mortality: RELY-ABLE®

RE-LY
warfarin: 4.13%/yr
D150: 3.64 %/yr
D110: 3.75 %/yr



5851 patients followed for mean of 2.3 years
BID = twice daily; D150 and D110 = dabigatran 150 and 110 mg BID, respectively; HR = hazard ratio

Stroke and ischaemic events: RELY-ABLE®

Event	D150 (%/yr)	D110 (%/yr)	HR	95% CI
Stroke or SEE	1.46	1.60	0.91	0.69–1.20
All stroke	1.24	1.38	0.89	0.66–1.21
Ischaemic	1.15	1.24	0.92	0.67–1.27
Haemorrhagic	0.13	0.14	0.89	0.34–2.30
Myocardial infarction	0.69 0.74	0.72 0.72	0.96	0.63–1.45
Pulmonary embolism	0.13	0.11	1.14	0.41–3.15

5851 patients followed for mean of 2.3 years
D150 and D110 = dabigatran 150 and 110 mg twice daily, respectively; HR = hazard ratio
SEE = systemic embolic event

Bleeding events: RELY-ABLE®

Event	RELY-ABLE® only			
	D150 (%/yr)	D110 (%/yr)	HR	95% CI
Major bleeding	3.74	2.99	1.26	1.04–1.53
Life-threatening	1.79	1.57	1.14	0.87–1.49
GI	1.54	1.56	0.99	0.75–1.31
Intra-cranial	0.33	0.25	1.31	0.68–2.51
Extra-cranial	3.43	2.82	1.23	1.01–1.49
Fatal	0.24	0.25	0.94	0.46–1.89
Minor bleeding	9.70	8.19	1.21	1.07–1.36

5851 patients followed for mean of 2.3 years

D150 and D110 = dabigatran 150 and 110 mg twice daily, respectively; HR = hazard ratio

Conclusions

- 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

Summary: First Long-term Results of a Novel Anticoagulant—Are We Reassured?

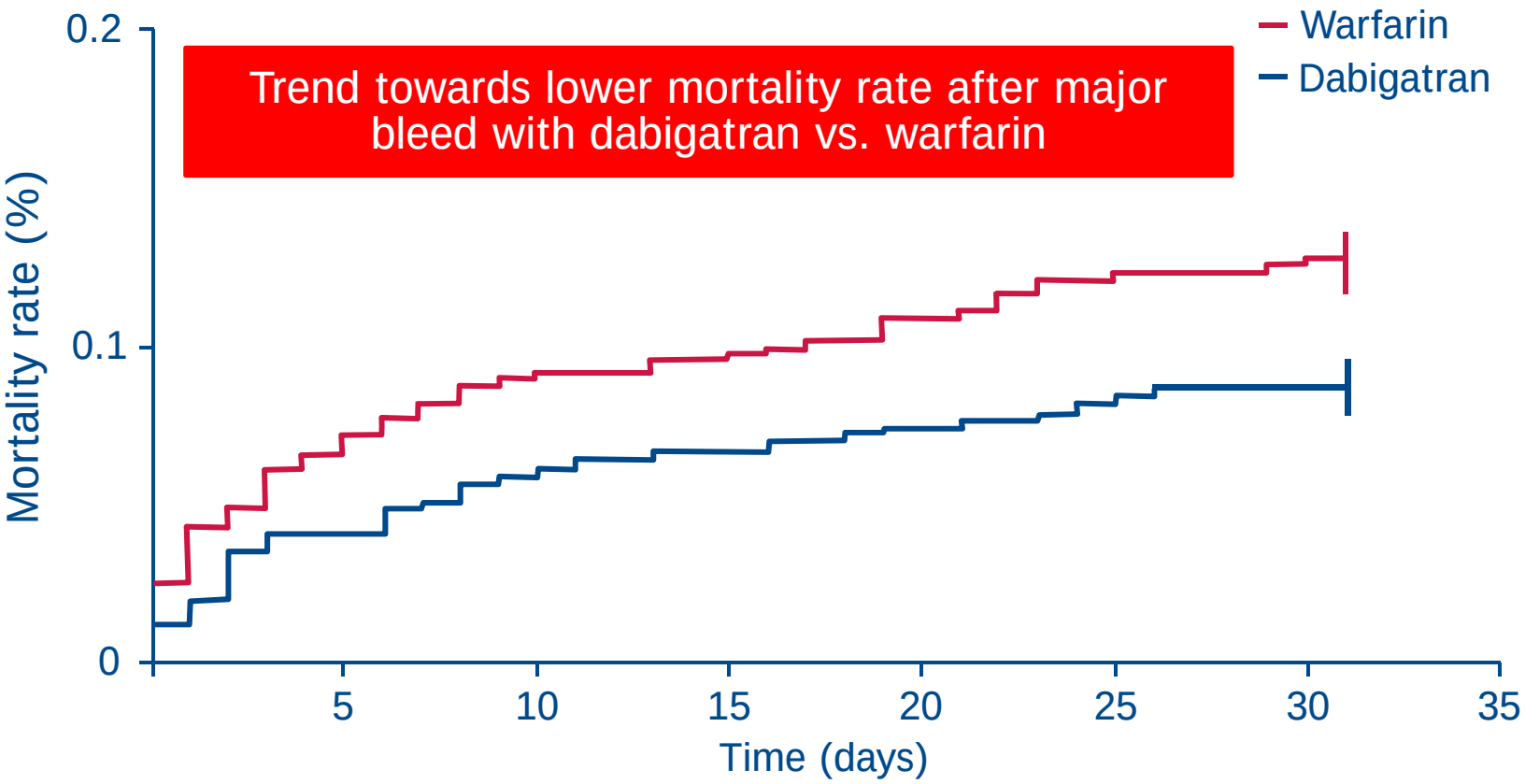
- Effects initially reported in the RE-LY study have been substantiated in the long-term RELY-ABLE study.
  - Large cohort of patients
  - Up to 5 years of follow-up
- Safety and efficacy of the novel oral anticoagulant dabigatran appear to be durable.
  - Low rates of bleeding
  - Effective stroke prevention
- Physicians and patients can be reassured by the results of the RELY-ABLE trial that novel oral anticoagulants, like dabigatran, can provide value in clinical practice.

More Long Term Data

- **FDA** Mini-Sentinel database has given reassuring results on the rates of gastrointestinal and intracranial bleeds with **dabigatran -** McConeghy K, Bress A, Wing C. Reports of bleeding-related fatalities with dabigatran and warfarin: An analysis using the Food and Drug Administration adverse events reporting system. American College of Cardiology 2013 Scientific Sessions; March 10, 2013; San Francisco, CA. Abstract 914
- **Dabigatran might cut hospital days vs standard anticoagulants in new AF -** Vorchheimer DA, Lee J, Muller S, et al. Dabigatran versus standard antithrombotic therapy for new onset nonvalvular atrial fibrillation: impact on hospital length of stay. American College of Cardiology 2013 Scientific Sessions, March 10, 2013; San Francisco, CA. Abstract 1237-47
- **Danish prospective study – dabigatran** performed at least as well against **warfarin** in atrial fibrillation in a prospective "real-world" experience as it did in RE-LY.
  Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real world" patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013: DOI:10.1016/j.jacc.2013.03.020. Available at: http://content.onlinejacc.org.

Mortality after a major bleed: five Phase III trials – results

Ammar Majeed et al. Abstract ASH December 2012



The Kaplan–Meier analysis indicated a reduced risk for death with dabigatran* vs warfarin during 30 days from the bleeding (P=0.052)

*Data combined from dabigatran 150 mg and 110 mg BID treatment groups. Only first major bleed included. Analysis not adjusted for covariates

Novel Oral Anti Coagulants
from clinical studies to daily practice; A dream come true?

- Implementation – Penetration
- Special Issues
  - DC CV
  - Invasive Procedures
  - Dual & Triple Anticoagulation
  - How to chose the appropriate NOAC for my patient
  - Bleeding
  - Long term data
    - Efficacy
    - Bleeding

Journal of the American College of Cardiology
© 2012 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

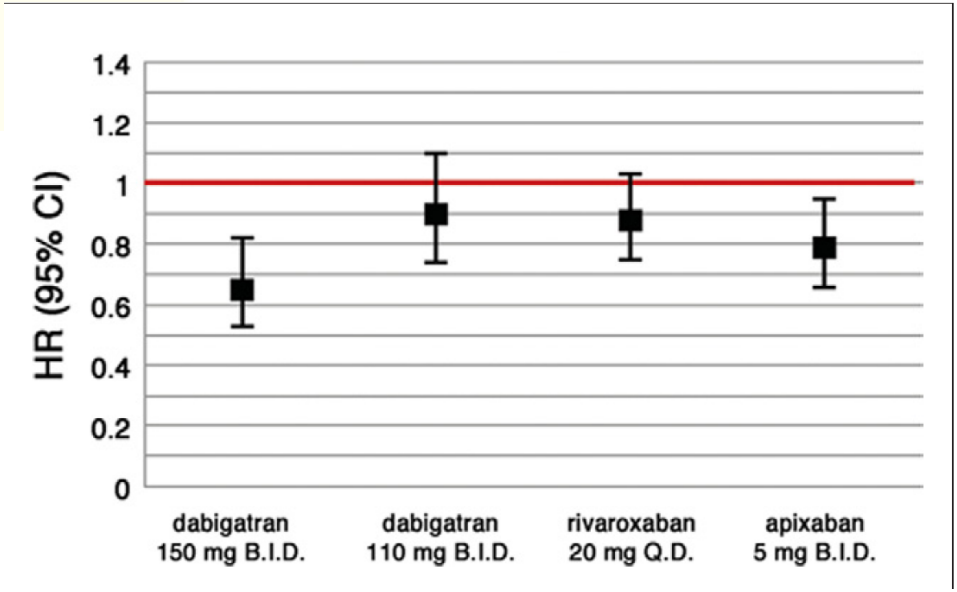
Vol. 59, No. 16, 2012
ISSN 0735-1097/$36.00
doi:10.1016/j.jacc.2012.02.008

STATE-OF-THE-ART PAPER

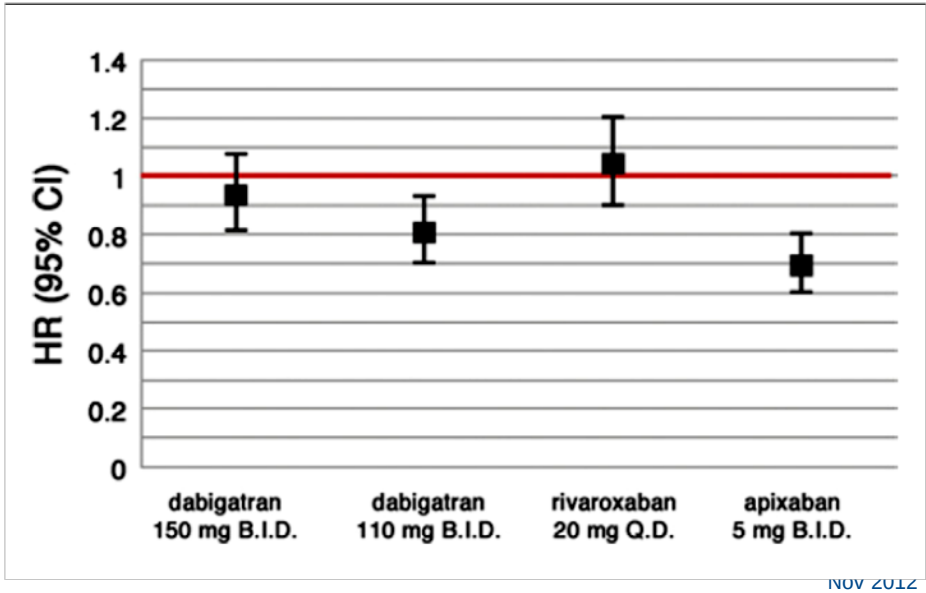
New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes

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




ARTICLE IN PRESS

Journal of the American College of Cardiology
© 2012 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 60, No. 2, 2012
ISSN 0735-1097/$36.00
doi:10.1016/j.jacc.2012.03.019

EXPEDITED PUBLICATION

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

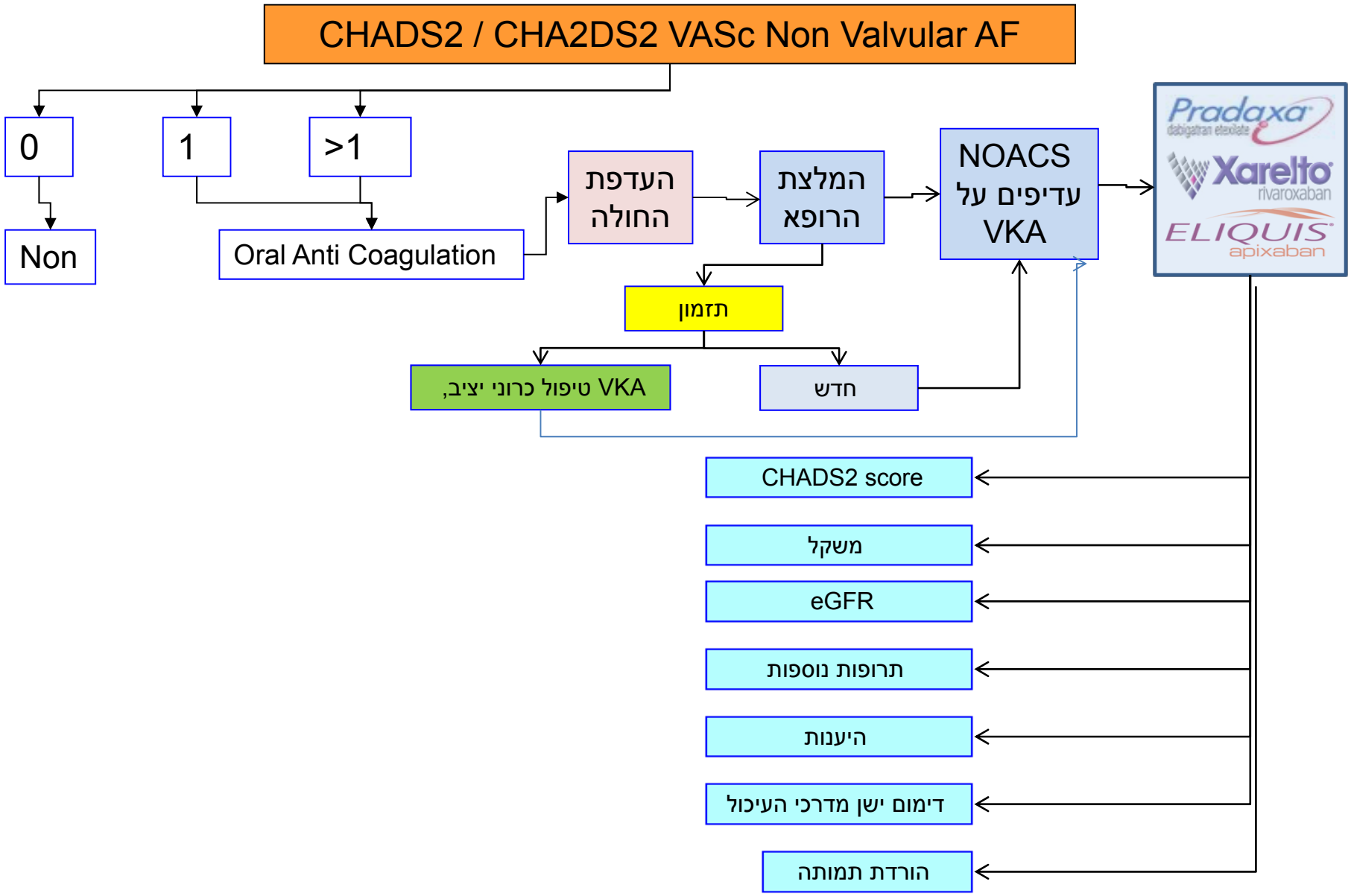
- **Only a head-to-head direct comparison of the different new OACs would fully answer the question of efficacy/safety differences between the new drugs for stroke prevention in AF.**

NOACs

עקרונות פרקטיים מכוונים לבחירת טיפול

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

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



שחר חדש

- **מיליונים של חולים עם AF ייהנו מהפחתת תסחיפים**

Novel Oral Anti Coagulants from clinical studies to daily practice; A dream come true?

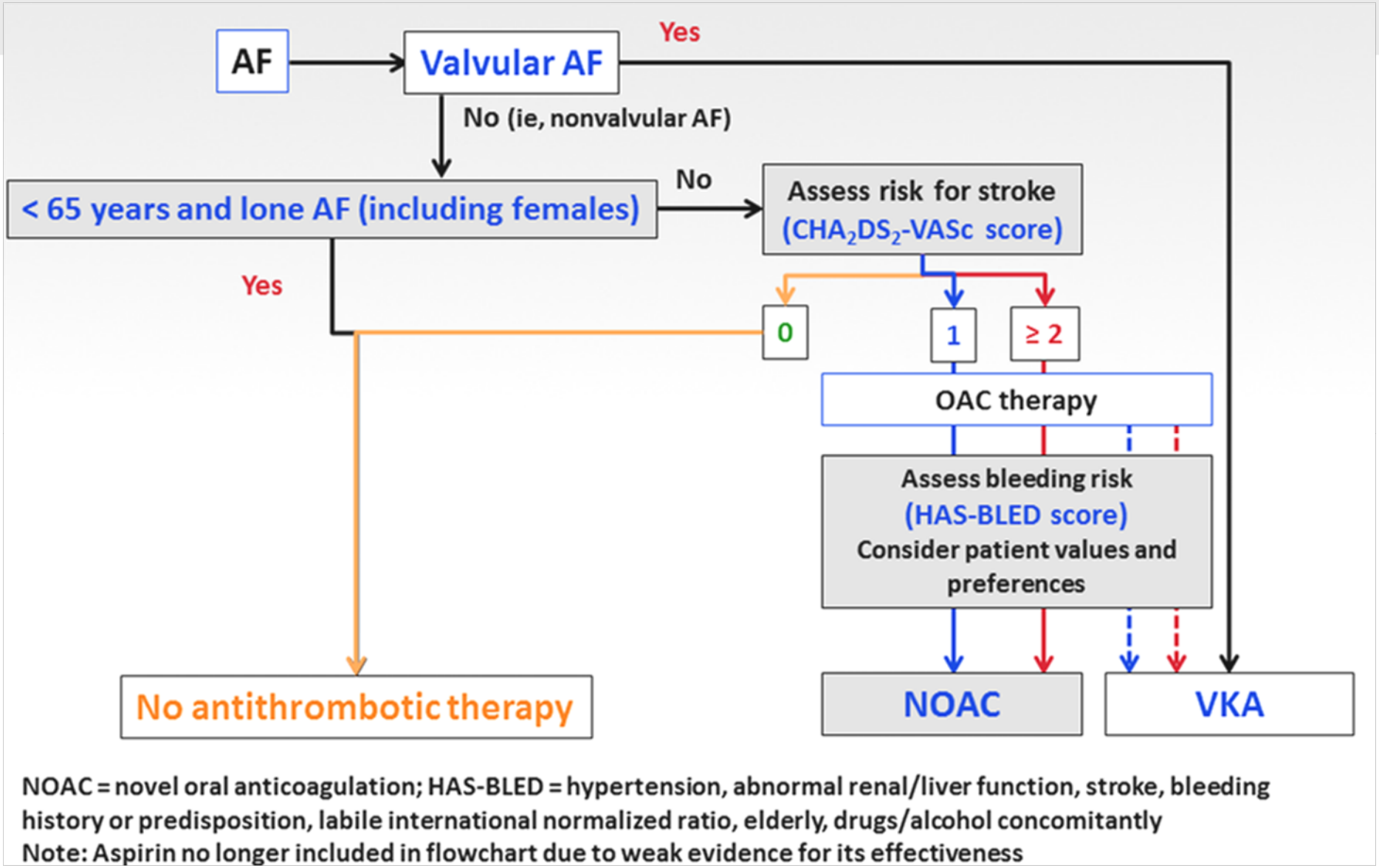
Novel Oral Anti Coagulants from clinical studies to daily practice; A dream come true?

Satellite Symposia

Prof. Amos Katz M.D
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
מסונף לפקולטה למדעי הבריאות
אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

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

Clinical Flowchart for NOACs



NOAC = novel oral anticoagulation; HAS-BLED = hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly, drugs/alcohol concomitantly
Note: Aspirin no longer included in flowchart due to weak evidence for its effectiveness

Adapted from Camm AJ, et al. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-2747.

Journal of the American College of Cardiology
© 2012 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 59, No. 16, 2012
ISSN 0735-1097/$36.00
doi:10.1016/j.jacc.2012.02.008

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,† Gregory 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##

J Am Coll Cardiolo 2012;59:1413-25

Thromb Haemost 2012; 107: 584–589

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 Banerjee[1]; Deirdre A. Lane[1]; Christian Torp-Pedersen[2]; Gregory Y. H. Lip[1]

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≥1 or CHA2DS2-VASc≥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

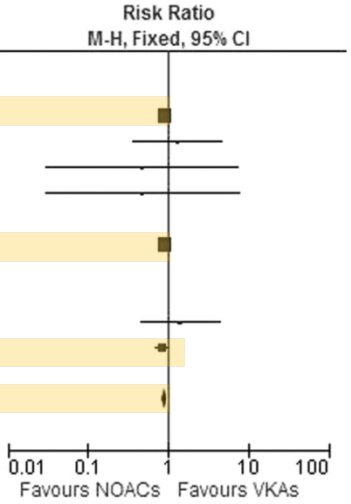
Francesco Dentali, MD; Nicoletta Riva, MD; Mark Crowther, MD; Alexander G.G. Turpie, MD; Gregory Y.H. Lip, MD; Walter Ageno, MD

A Total mortality

Study or Subgroup	NOACs Events	NOACs Total	VKAs Events	VKAs Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
NCT01136408 (D)	0	104	0	62		Not estimable
PETRO	0	166	0	70		Not estimable
RE-LY	884	12091	487	6022	41.1%	0.90 [0.81, 1.01]
WEITZ	11	713	3	250	0.3%	1.29 [0.36, 4.57]
CHUNG	1	159	1	75	0.1%	0.47 [0.03, 7.44]
YAMASHITA	1	260	1	125	0.1%	0.48 [0.03, 7.62]
ARISTOTLE-J	0	148	0	74		Not estimable
ARISTOTLE	603	9120	669	9081	42.4%	0.90 [0.81, 1.00]
NCT00973245 (R1)	0	75	0	27		Not estimable
NCT00973323 (R2)	0	50	0	26		Not estimable
J-ROCKET-AF	7	637	5	637	0.3%	1.40 [0.45, 4.39]
ROCKET-AF	208	7061	250	7082	15.8%	0.83 [0.70, 1.00]
Total (95% CI)		30584		23531	100.0%	0.89 [0.83, 0.96]
Total events	1715		1416			

Heterogeneity: Chi² = 1.91, df = 6 (P = 0.93); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 3.24 (P = 0.001)

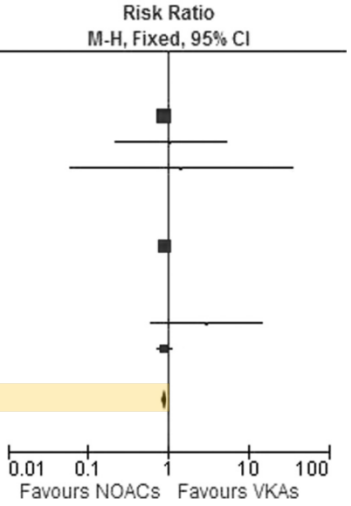


B Cardiovascular mortality

Study or Subgroup	NOACs Events	NOACs Total	VKAs Events	VKAs Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
NCT01136408 (D)	0	104	0	62		Not estimable
PETRO	0	166	0	70		Not estimable
RE-LY	563	12091	317	6022	43.8%	0.88 [0.77, 1.01]
WEITZ	6	713	2	250	0.3%	1.05 [0.21, 5.18]
CHUNG	1	159	0	75	0.1%	1.43 [0.06, 34.57]
YAMASHITA	0	260	0	125		Not estimable
ARISTOTLE-J	0	148	0	74		Not estimable
ARISTOTLE	308	9120	344	9081	35.7%	0.89 [0.77, 1.04]
NCT00973245 (R1)	0	75	0	27		Not estimable
NCT00973323 (R2)	0	50	0	26		Not estimable
J-ROCKET-AF	6	637	2	637	0.2%	3.00 [0.61, 14.81]
ROCKET-AF	170	7061	193	7082	19.9%	0.88 [0.72, 1.08]
Total (95% CI)		30584		23531	100.0%	0.89 [0.82, 0.98]
Total events	1054		858			

Heterogeneity: Chi² = 2.36, df = 5 (P = 0.80); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 2.50 (P = 0.01)



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

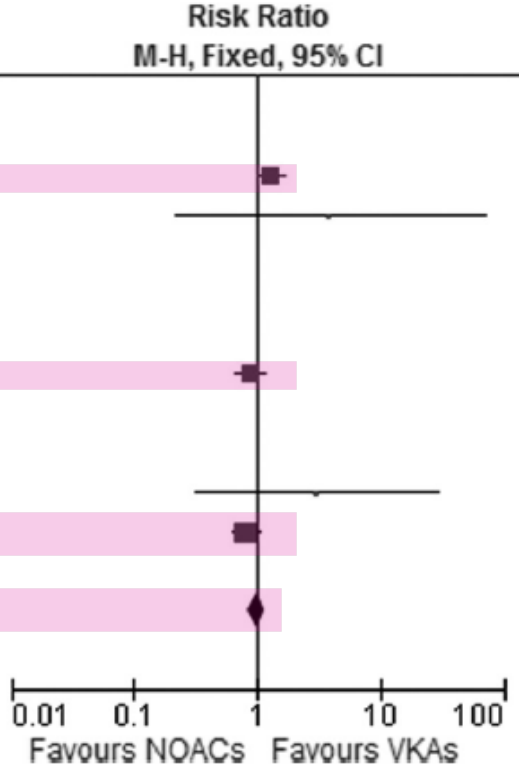
Francesco Dentali, MD; Nicoletta Riva, MD; Mark Crowther, MD; Alexander G.G. Turpie, MD; Gregory Y.H. Lip, MD; Walter Ageno, MD

Myocardial infarction during oral anticoagulant treatment.

Study or Subgroup	NOACs Events	NOACs Total	VKAs Events	VKAs Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
NCT01136408 (D)	0	104	0	62		Not estimable
PETRO	0	166	0	70		Not estimable
RE-LY	195	12091	75	6022	30.4%	1.29 [0.99, 1.69]
WEITZ	5	713	0	250	0.2%	3.87 [0.21, 69.68]
CHUNG	0	159	0	75		Not estimable
YAMASHITA	0	260	0	125		Not estimable
ARISTOTLE-J	0	148	0	74		Not estimable
ARISTOTLE	90	9120	102	9081	31.0%	0.88 [0.66, 1.16]
NCT00973245 (R1)	0	75	0	27		Not estimable
NCT00973323 (R2)	0	50	0	26		Not estimable
J-ROCKET-AF	3	637	1	637	0.3%	3.00 [0.31, 28.76]
ROCKET-AF	101	7061	126	7082	38.1%	0.80 [0.62, 1.04]
Total (95% CI)		30584		23531	100.0%	0.99 [0.85, 1.15]
Total events	394		304			

Heterogeneity: Chi² = 8.89, df = 4 (P = 0.06); I² = 55%

Test for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.89)



סיכון דמם – העדר אנטידוט

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

מטרה:

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

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 חדישה הנפוצה יותר ויותר לטיפול אנטיקואגולנטי כרוני. בניגוד לקומדין, השפעת התרופה נמשכת כימים, כי זמן מחצית החיים בחולה עם תפקוד כלייתי תקין הינו כ-14 שעות. בחולים עם לקות בתפקוד הכלייתי זמן מחצית החיים יתארך. עצמת 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 (כגון שבץ איסכמי, PE, DVT)

ב. בדיקות מעבדה:

1) **diluted Thrombin Time**: קיים קיט 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.

TT	aPTT	פענוח
בטווח הנורמה	בטווח הנורמה	אין אפקט נוגד קרישה משמעותי
מאורך	בטווח הנורמה	אפקט נוגד קרישה מינימלי
מאורך	מאורך	▪ ערך aPTT של עד 2x מעל הנורמה מצביע על פעילות נוגדת קרישה בטווח הטיפולי. ▪ ערך aPTT הנבוה יותר מ- 2x מעל הנורמה מצביע על פעילות נוגדת קרישה יתרה.

ג. פרוצדורות/ניתוחים דחופים:

- במידה והחולה זקוק לפרוצדורה או ניתוח חירום, עדיף במידת האפשר להמתין לפחות 12 שעות מסמן המנה האחרונה של דביגטראן או עד לקבלת ערך TT בטווח 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 בטווח הנורמה.
- יש להיזהר בהכנסת **צנתרים מרכזיים** וכן מומלץ להימנע במידת האפשר מהזרקת תרופות לשריר 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 שט"דים וטיפול תומך בנוזלים ומרכיבי דם יינתן במקביל במלר"ד לגבי דימום מכל סיבה.

*הערה: דביגטראן יכול לגרום להטיה של תוצאות בדיקת פיברינוגן על פי שיטת Clauss המבוצעת עם הריאגנטים הבאים: Multifibrin U+ Fibrinogen C ייתכן ערכים נמוכים. אין interference עם הריאגנטים: Dade thrombin, Fibri-Prest, STA-fibrinogen.

האיל ואין אנטידוט פרמקולוגי ההופך את פעילות הדביגטראן יש לפעול כדלקמן:
יש לסווג 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 לסעיף ד.1 יש לתת טיפול תומך **בהתאם לנהוג המקובל במלר"ד** כולל:

- שמירה על diuresis אך הימנעות ממתן עודף של קריסטלואידים כדי למנוע dilutional coagulopathy
- מתן של מוצרי דם כגון pRBC, FFP, טסיות, cryoprecipitate בתור תמיכה המודינמית
- התייחסות לאיזון אלקטרוליטים, רמת pH (7.2<), וחום גוף
- מתן tranexamic acid (הקסקפרון) לפי הצורך
- פתם פעיל: לשקול מתן של פתם פעיל במידה והמטופל מגיע למיון תוך 8 שעות מהנטילה האחרונה
- שטיפת קיבה: ניתן לשקול ביצוע עד שעה ממועד הנטילה האחרונה

ד.3 דימום קשה/מסכן חיים:

במקביל לטיפול תומך בהתאם לסעיף ד.2 יש לשקול את הפעולות הבאות:

- **המודיאליזה**- לדביגטראן אפיניות נמוכה לחלבוני פלסמה ולכן היא מתפנה ביעילות בדיאליזה. יש לשקול המודיאליזה גם בחולים שלא נמצאים באי-ספיקת כליות. יש להעדיף הכנסת קטטר לעורק הפמורלי תחת אולטרא-סאונד עם הימנעות ממתן הפרין (או שימוש בדיאליזה ורידית-ורידית).

הערה: יש להעדיף המודיאליזה על פני מתן פקטור 7 רקומביננטי פעיל (וגם activated PCC) אם המודיאליזה זמינה באופן יעיל ומהיר. אם הדיאליזה מתעכבת יותר משעה לערך, יש לשקול מתן דחוף של אחת התרופות הנ"ס.

- **rFVIIa (פקטור 7 רקומביננטי פעיל / Novoseven)**:
לאדם במשקל גוף סטנדרטי של 70 ק"ג המינון ההתחלתי המומלץ הינו 5 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 7 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 זה ב- activated PCC הינו off-label.

הערה: בחולה עם דמם 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- non-activated PCC (Octaplex).
נכון לכתיבת פרוטוקול זה (יולי 2012) לא נמצאו הנחיות בנושא ב- NICE ,Cochrane ו- AHRQ.

*הגדרת חומרת הדימום על פי פרוטוקול ני-זילנד:

- Moderate to severe bleeding - reduction of Hb>2gr/l, transfusion of >2 units of RBC, symptomatic bleeding in critical area or organ.
- Life-threatening bleeding - symptomatic intracranial bleed, reduction in Hb >5gr/l, transfusion of >4 units of RBC, hypotension requiring inotropic agents or bleeding requiring surgical intervention.

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

- 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.

54th ASH® Annual Meeting and Exposition
Atlanta, GA • December 8-11, 2012

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]

[1]*Hematology Center, Karolinska University Hospital and Karolinska Institute, Stocklholm, Sweden*
[2]*Soon Chun Hyang University Hospital, Gumi, South Korea*
[3]*Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Germany*
[4]*Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada*
[5]*Jefferson Medical College, Wynnewood, PA*
[6]*Uppsala 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.

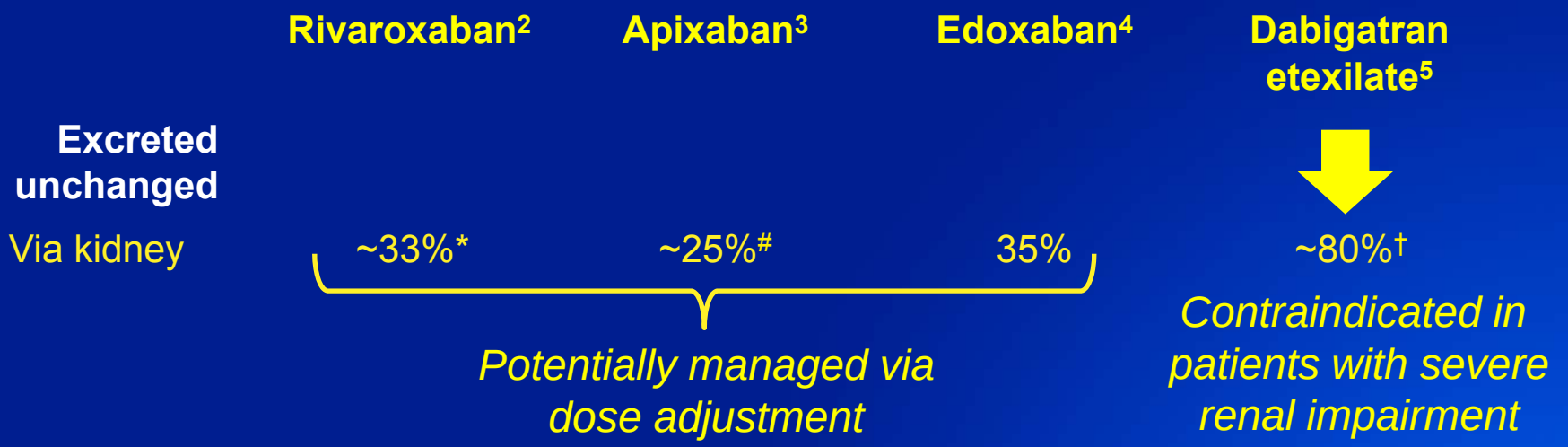
Conclusion. The prognosis after a major bleed on dabigatran was, despite lack of a specific antidote, better than with warfarin. There was also a shorter stay in intensive care with dabigatran compared to warfarin.

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 1st 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

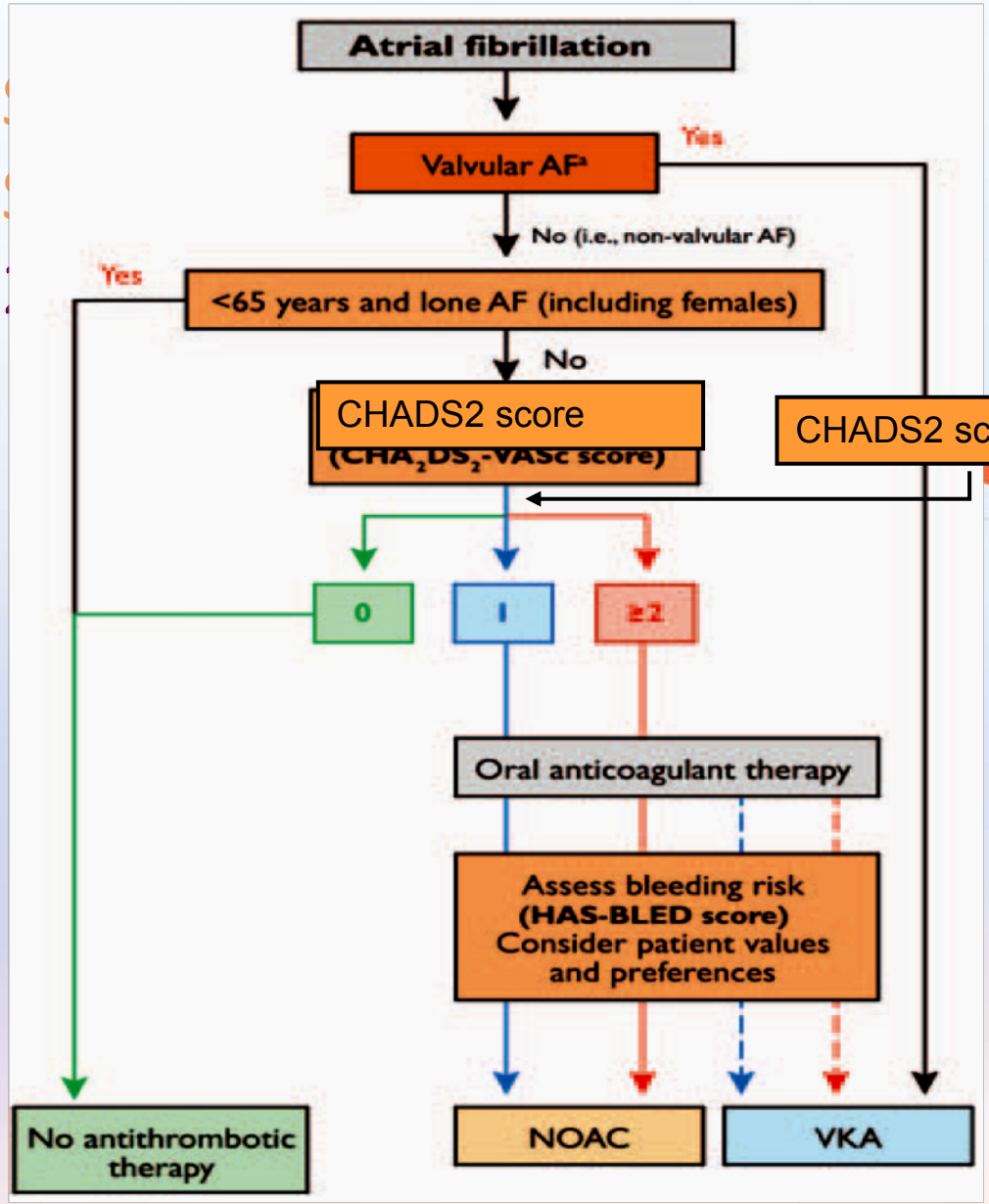
- Newer anticoagulants are partially cleared via the renal route[1]
- However, not all new anticoagulants rely on this route to the same extent[1]



*Additional 33% cleared renally after metabolic degradation to inactive drug[6]
#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.

בחירת הטיפול נוגד הקרישה המתאים לחולה שלי



ELIQUIS apixaban

Pfizer

$CHADS_2$ vs. CHA_2DS_2VASc

- $CHADS_2$ score 0: 1.4% events
- CHA_2DS_2-VASc 0: 0 events
- CHA_2DS_2-VASc score 1: 0.6% events
- CHA_2DS_2-VASc score 2: 1.6% events

anticoagulation when
Isch stroke risk > 0.9%/year

NOACs
עקרונות פרקטיים מכוונים לבחירת טיפול

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

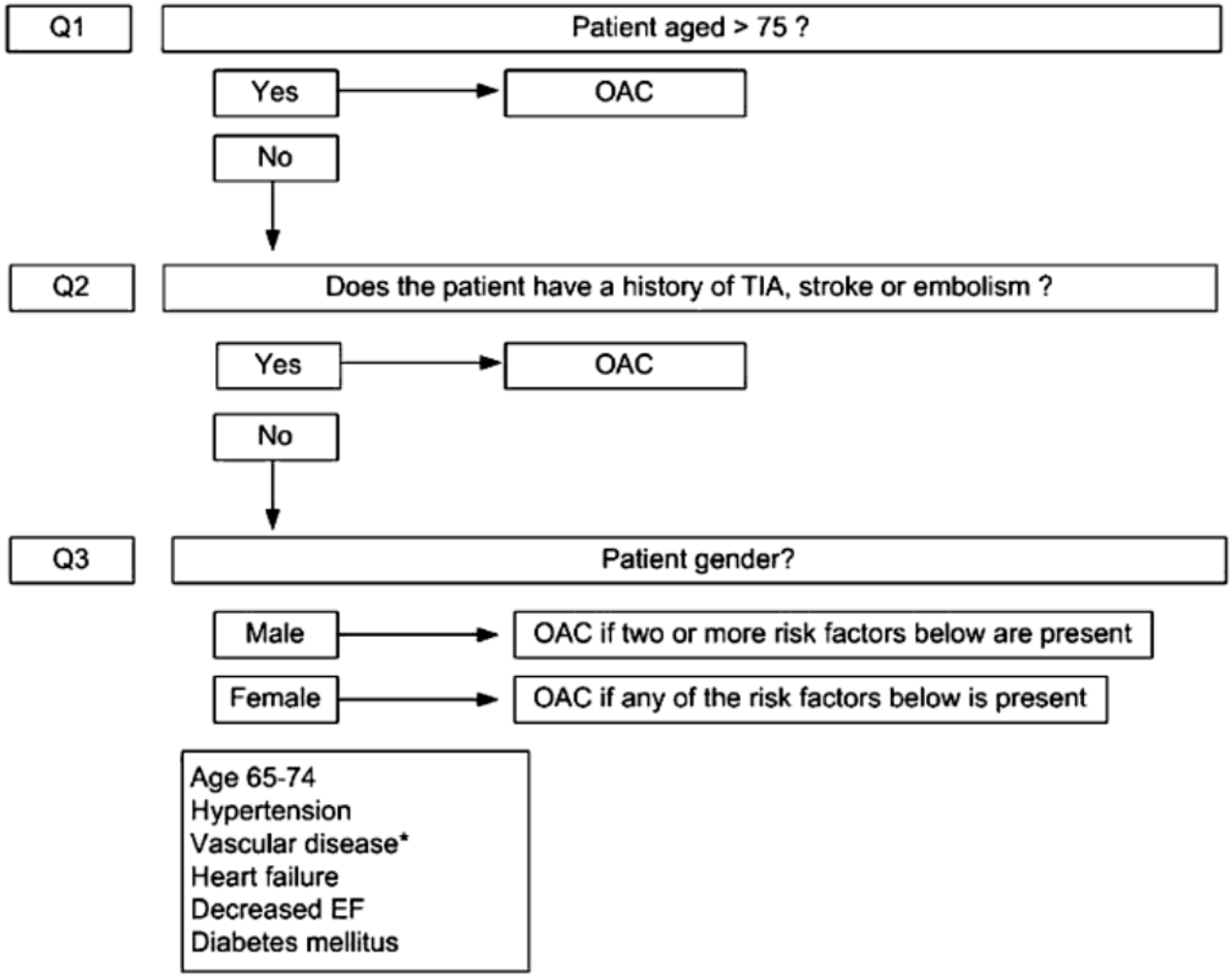
שחר חדש


Pradaxa
dabigatran etexilate


Xarelto
rivaroxaban

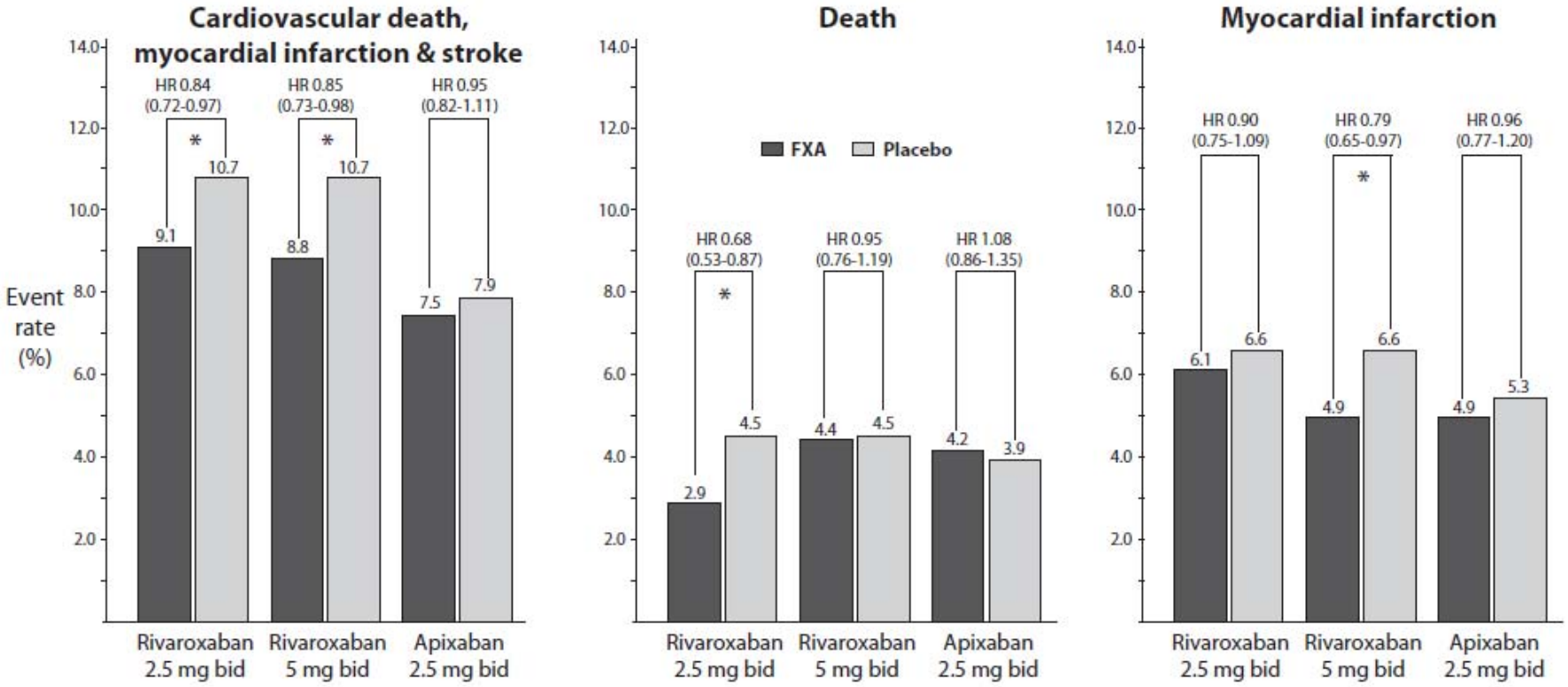

ELIQUIS
apixaban

CHA_2DS_2-VAS_C



*Myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque

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



ELIQ

New oral anticoagulant agents after ACS

Peter R Sinnaeve[1], Tom Adriaenssens[1],

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care
1(1) 87–93

DOI: 10.1177/2048872612442914
acc.sagepub.com
SAGE

REVIEW ARTICLE

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

Dabigatran compared to control (warfarin, enoxaparin, placebo)

Increased absolute risk of MI or ACS 0.27%

Increased relative risk of MI or ACS 33%

Back
ation
gested
with t
tients
ated th
with th

Meth 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

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**	0.12
ARISTOTLE	**Apixaban** 5 mg (2.5 mg) BID	**212 (1.27)**	**265 (1.60)**	**0.79 (0.66-0.95)**	**<0.001**	**0.01**

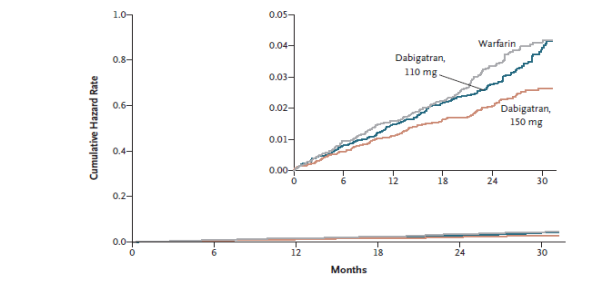


Figure 1. Cumulative Hazard Rates for the Primary Outcome of Stroke or Systemic Embolism, According to Treatment Group.

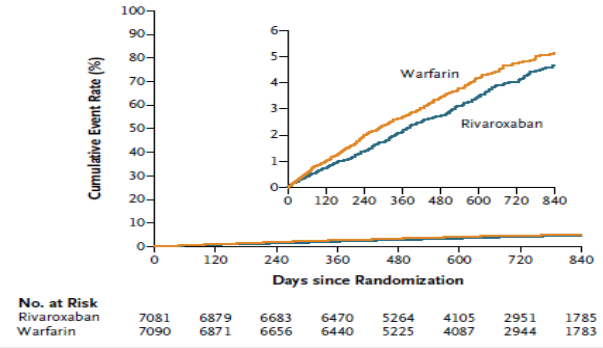
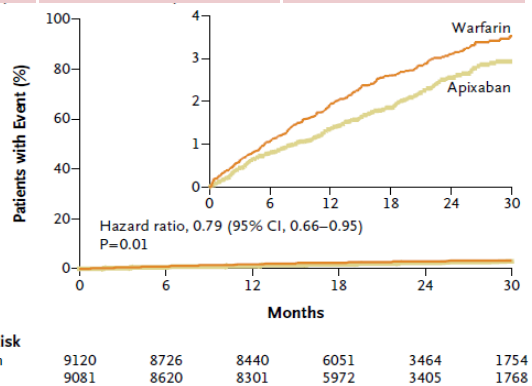
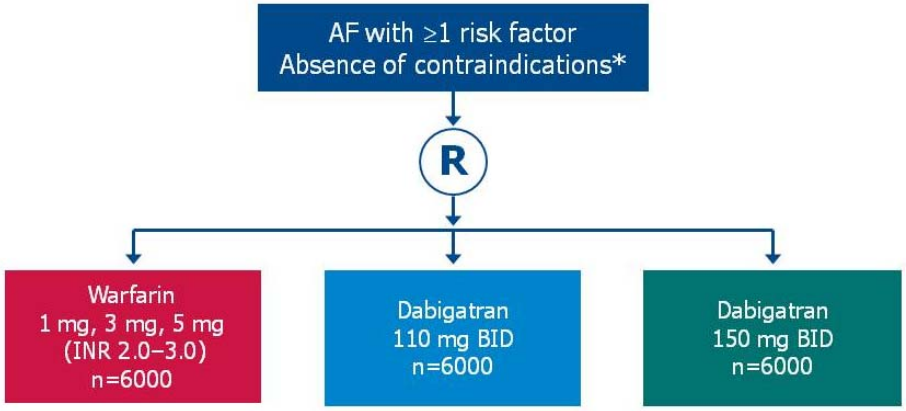


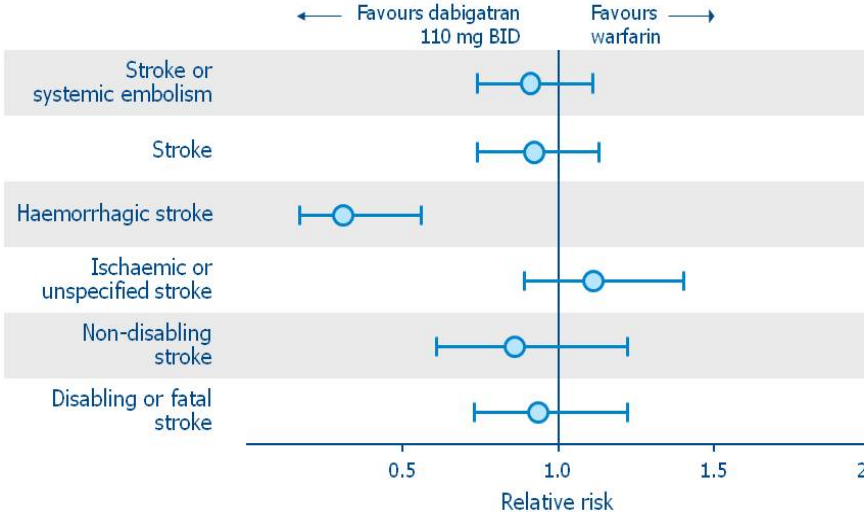
Figure 1. Cumulative Rates of the Primary End Point (Stroke or Systemic Embolism) in the Per-Protocol Population and in the Intention-to-Treat Population.



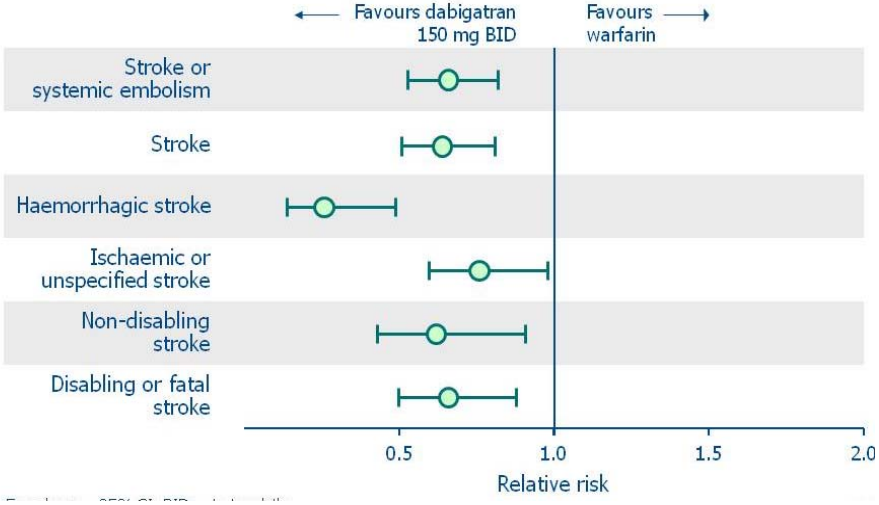
RE-LY



Dabigatran etexilate 110 mg BID compared with warfarin for stroke prevention in AF



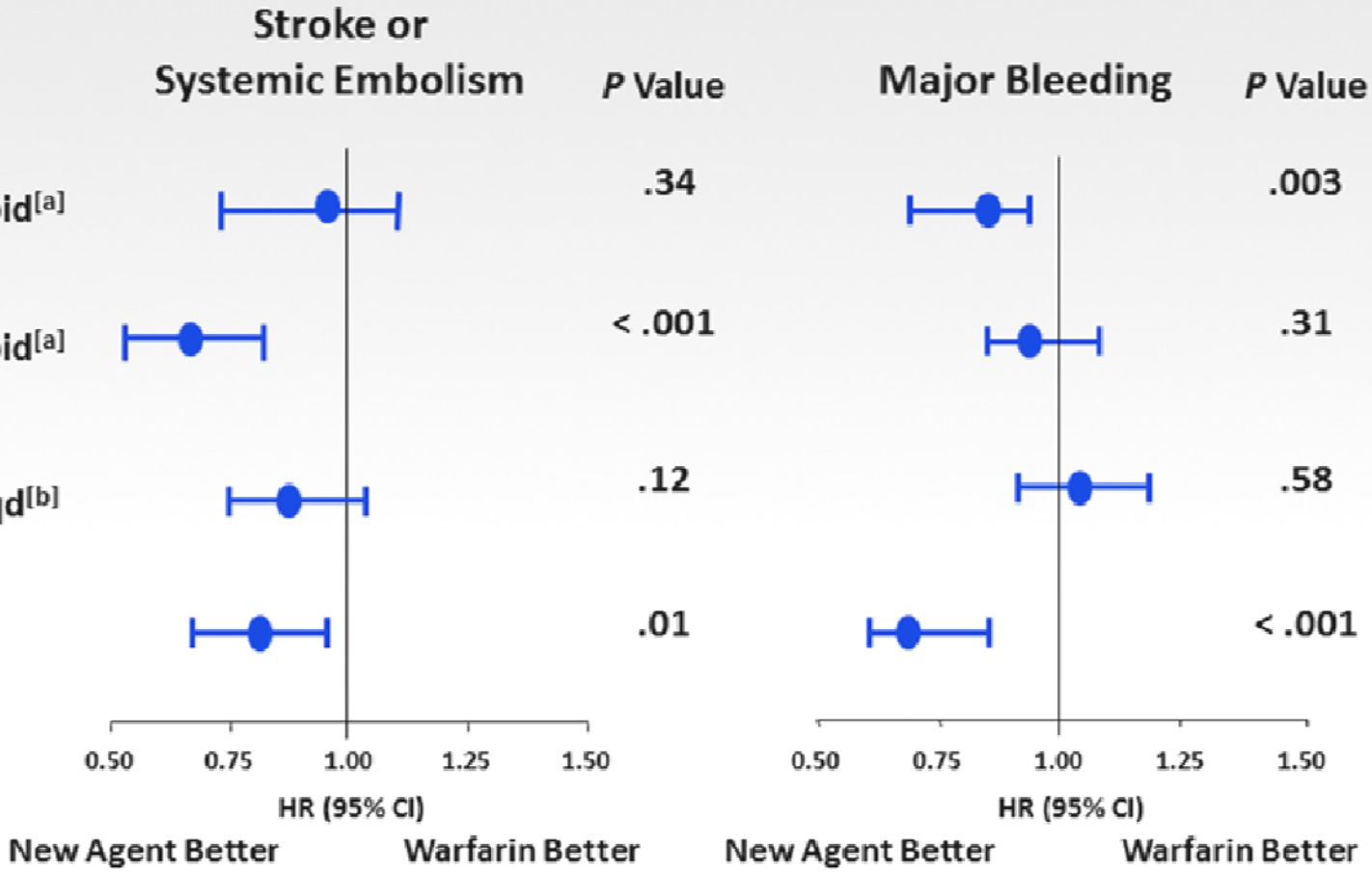
Dabigatran etexilate 150 mg BID compared with warfarin for stroke prevention in AF



Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6

Disclaimer: Dabigatran etexilate is not approved for clinical use in stroke prevention in atrial fibrillation outside the US and Canada

NOACs Trials



ARISTOTLE = Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; bid = twice a day; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; qd = once daily; RE-LY = Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy; ROCKET = Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

a. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.
b. Patel MR, et al. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891.
c. Granger C, et al. *N Eng J Med*. 2011;365(11):981-992.

עדכוני המערך לבטיחות הטיפול

שימוש בתרופת Pradaxa:

המערך לבטיחות הטיפול קיבל דיווח על גבר בן 75 המטופל בפרדקסה במינון 110 מ"ג פעמיים ביום. אושפז ביחידה לטיפול נמרץ עקב דימום מאסיבי מחלל האף והלוע עד כדי מצב של הלם המוראגי.

קראטינין בדם של החולה היה 1.9 מ"ג\דל וcreatinine clearance שלו מחושב ל drug dosing 20 מ"ל \דקה

המערך בשיתוף אגף הרוקחות במשרד הבריאות בדקו מול חברת התרופות ומצאו כי שיעור וסוג אירועי הדמם בעקבות נטילת התרופה בישראל, אינם גבוהים יותר מהמצופה.

ומה בעולם?

מהספרות- נכתב ע"י ד"ר שרון אולשה

פרדקסה (dabigatran) הינה תרופה נוגדת קרישה הנמצאת בשימוש להורדת הסיכון לשבץ מוחי בחולים עם פרפור פרוזדורים (לא מסתמי) , אשר אושרה לשימוש ע"י הFDA באוקטובר 2010 . אין לתת פרדקסה לחולים עם מסתם לב מלאכותי. (אזהרה על כך יצאה ע"י ה FDA לאחרונה) .

לאחרונה גם בדק ה - FDA דיווחים על אירועי דמם חמורים (דימום מוחי ודימום גסטרואינטסטינלי) בעת שימוש בתרופה לעומת קומדין (POST MARKET REPORTS).

התוצאות הראו ששיעור אירועי הדמם בעקבות התחלת שימוש בפרדקסה אינו גבוה יותר משיעור האירועים בעקבות התחלת שימוש בקומדין.

ה - FDA ממשיך לאסוף נתונים בנושא זה ולבדוק את בטיחות הטיפול בתרופה .

ה - FDA מדגיש שעל הרופאים הרושמים פרדקסה להתייחס במיוחד בעת רישום המינון לחולים עם אי ספיקת כליות / פגיעה בתפקוד הכלייתי על מנת להקטין את הסיכון לדימום.

פינוי התרופה הינו דרך הכליות ועל כן:

יש לבדוק את תפקודי הכליות לפני התחלת השימוש בפרדקסה על מנת לקבוע את המינון הנכון.

יש לבדוק גם את תפקודי הכליה במהלך הטיפול בתרופה (למשל כאשר יש דינמיקה בתפקודי כליות, היפוולמיה, שימוש בדיורטיקה וכו) ולהתאים את המינון במידת הצורך.

בחולים עם creatinine clearance מעל 30 מל/דקה המינון המומלץ הינו 150 מ"ג פעמיים ביום.

בחולים עם creatinine clearance 15-30 מל/דקה המינון המומלץ הינו 75 מ"ג פעמיים ביום .

עפ"י ה - FDA והיצרן לא ניתן לספק המלצות למינון ,לחולים שלהם creatinine clearance מתחת ל15 מל/דקה או שנמצאים בטיפול דיאליזה.

Net clinical benefit and components

RELY®
Study of stroke prevention in atrial fibrillation

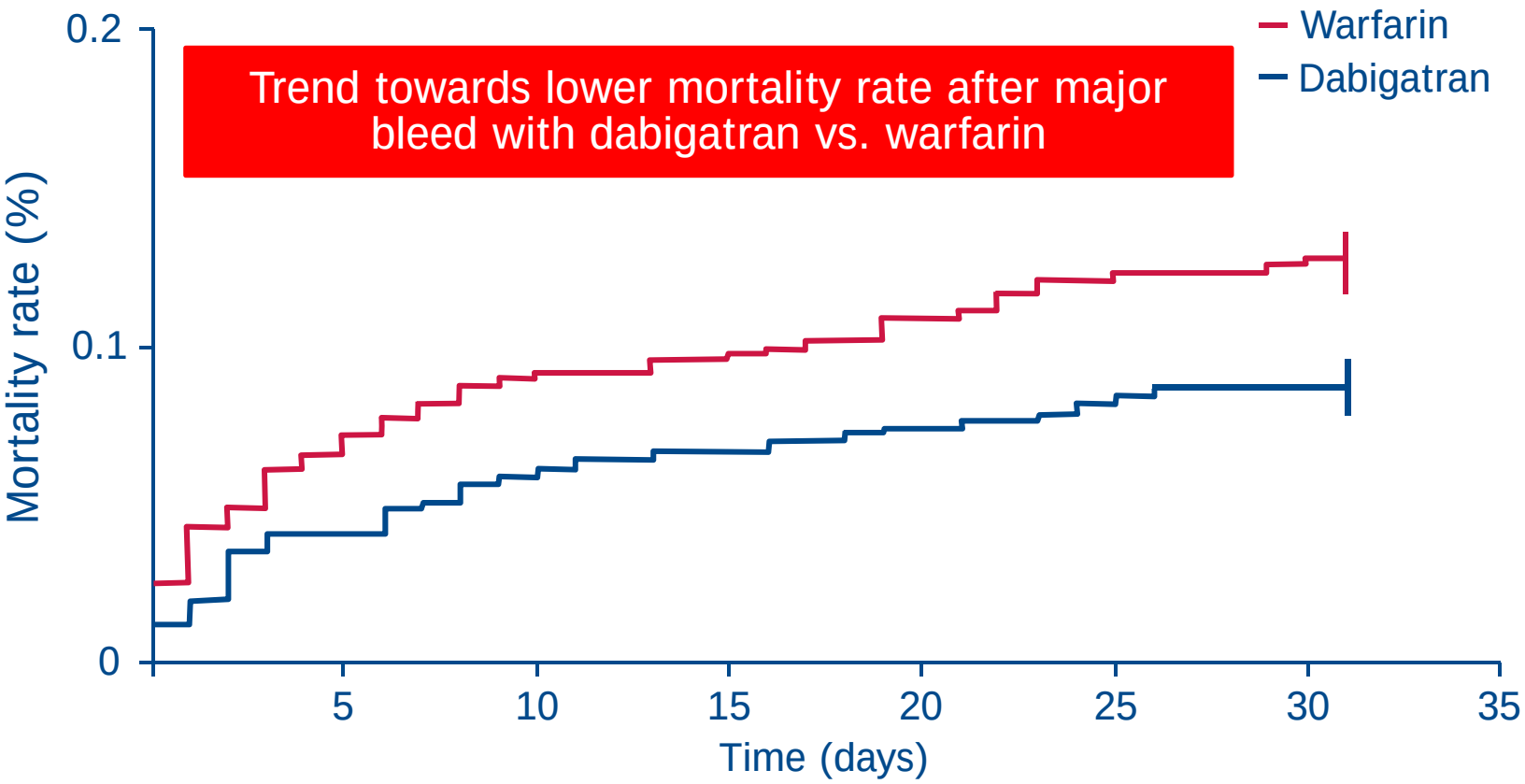
Characteristic	Dabi 110 mg	Dabi 150 mg	Warfarin	P-value 110 vs. W	P-value 150 vs. W
Number of patients (n)	6015	6076	6022		
Net Clinical Benefit	7.09	6.91	7.64	0.10	0.04
- Stroke / SSE	1.53	1.11	1.69	<0.001 (NI) 0.34 (sup)	<0.001 (NI) <0.001 (sup)
- Death	3.75	3.64	4.13	0.13	0.051
- MBE	2.71	3.11	3.36	0.003	0.31
- PE	0.12	0.15	0.09	0.56	0.21
- MI	0.72	0.74	0.53	0.07	0.048

All data represents %/year

Connolly SJ., et al. *NEJM* published online on Aug 30th 2009.
DOI 10.1056/NEJMoa0905561

Mortality after a major bleed: five Phase III trials – results

Ammar Majeed et al. Abstract ASH December 2012



The Kaplan–Meier analysis indicated a reduced risk for death with dabigatran* vs warfarin during 30 days from the bleeding (P=0.052)

*Data combined from dabigatran 150 mg and 110 mg BID treatment groups. Only first major bleed included. Analysis not adjusted for covariates

Concomitant antiplatelet therapy in RE-LY®: conclusions

- Antiplatelets increase risk of major bleeding when combined with any OAC
  - Relative increases similar across treatment groups
  - Absolute risks lowest with dabigatran 110 mg BID

- Advantages of both dabigatran doses vs warfarin are maintained in patients receiving antiplatelet therapy
  - Dabigatran 150 mg BID vs warfarin
    - Superior for preventing stroke/systemic embolism
    - Reduced risk of intracranial bleeding
    - Comparable risk of major bleeding
  - Dabigatran 110 mg BID vs warfarin
    - Non-inferior for preventing stroke/systemic embolism
    - Reduced risk of intracranial bleeding
    - Superior for reducing risk of major bleeding

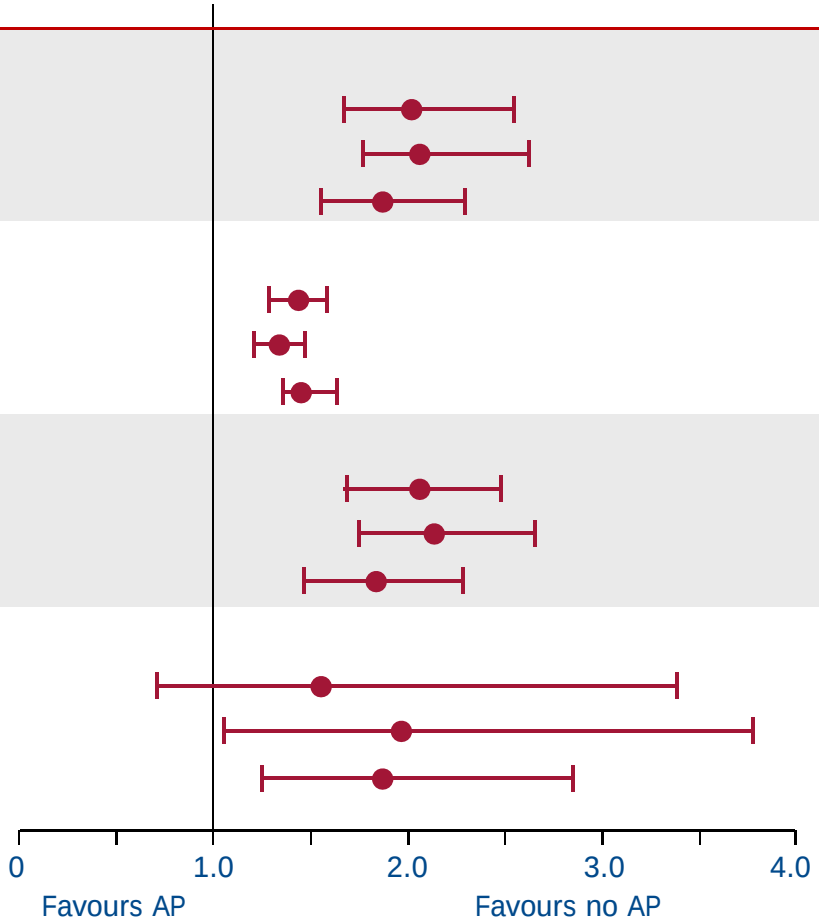
BID = twice daily; OAC = oral anticoagulant

Dans AL et al. Circulation 2013;127:634–40

Concomitant antiplatelet therapy in RE-LY®: time-dependent analysis (1)

Absolute bleeding rates lowest with dabigatran 110 mg BID

	Rate (% /ye		
	AP	No AP	
Major bleeding			
D110	3.9	2.2	2.05 (1.66–2.54)
D150	4.4	2.6	2.14 (1.75–2.61)
Warfarin	4.8	2.8	1.87 (1.54–2.27)
Minor bleeding			
D110	15.5	11.7	1.44 (1.29–1.59)
D150	17.2	13.4	1.33 (1.20–1.47)
Warfarin	19.6	14.4	1.47 (1.34–1.62)
Extracranial bleeding			
D110	3.7	2	2.07 (1.66–2.59)
D150	4	2.4	2.14 (1.74–2.64)
Warfarin	3.9	2.2	1.84 (1.48–2.29)
Intracranial bleeding			
D110	0.2	0.2	1.53 (0.70–3.34)
D150	0.4	0.2	1.98 (1.04–3.77)
Warfarin	0.9	0.7	1.85 (1.22–2.82)



*Adjusted for baseline differences in factors that predispose to bleeding

AP = antiplatelet; BID = twice daily; D110 = dabigatran 110 mg BID; D150 = dabigatran 150 mg BID; HR = hazard ratio

Dans AL et al. Circulation 2013;127:634–40