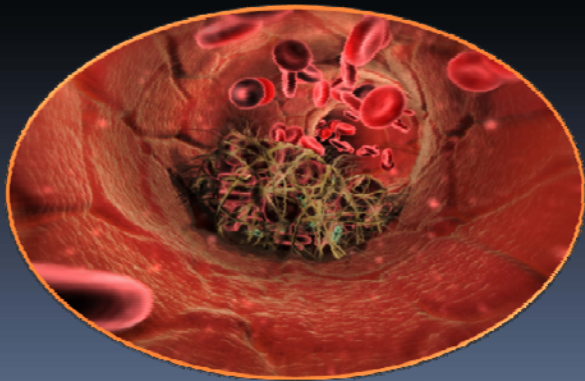


# What's Novel in Bleeding Control in Patients Treated with NOACs

The Hematologist Perspective



Dr. Batia Roth-Yelinek  
Coagulation Unit  
Hadassah MC

April 23th 2013



**Epidemiology in real world setting**

**Monitoring**

**Management of bleeding & reversal**

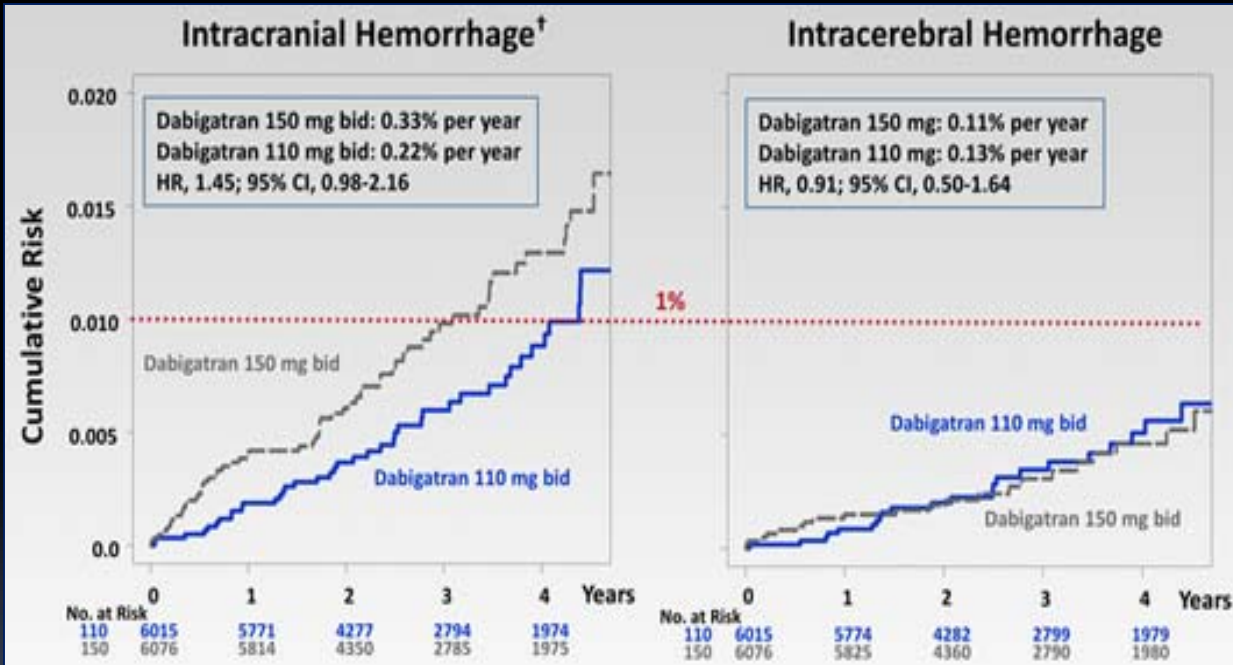
**Peri-procedural management**

# RELY-ABLE:

## Long Term Follow-Up with Dabigatran

### Eligible patients:

Alive and receiving dabigatran, at same blinded dose  
Followed at center participating in RE-LY



During RE-LY:  
Warfarin: 0.39%/y  
Dab 110 0.12%/y  
Dab 150 0.09%/y

**Major bleeding:** All Dabigatran patients (all patients receiving dabigatran in RE-LY & RELY-ABLE trials) 12,091 patients followed for mean  
Intracranial hemorrhage: intracerebral + subdural

# Case Study

A 69 year old woman has been treated with warfarin for several years because of AF, stable INR

Past medical history:

- ▣ Hypertension
- ▣ Hyperlipidemia
- ▣ Hemorrhoids with episodes of rectal bleeding

She switched to dabigatran 150mgX2/d (patient's preference)

Amiodarone is added to her medication

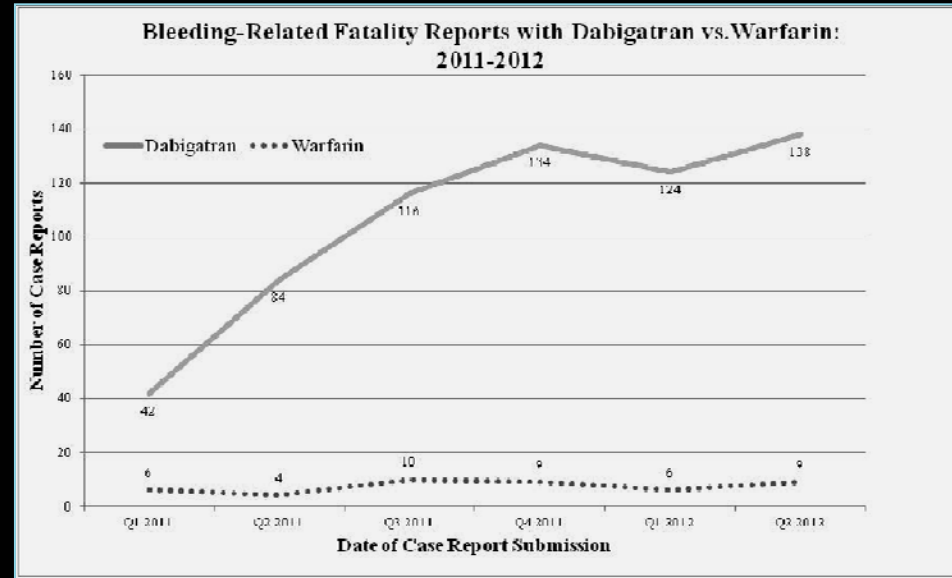
because of an episode of rapid AF

Complains about rectal bleeding

**Back to warfarin?????**

# Dabigatran: Post Marketing Bleeding Reports

An Analysis Using the FDA Adverse Events Reporting System



Bleeding event	Warfarin	Dabigatran
Total bleeds (n)	590	2453
GI bleeds, n (%)	162 (27%)	1352 (55%)
Intracranial bleed, n (%)	69 (12%)	280 (11%)
Bleed fatalities, n (%)	47 (8%)	393 (16%)

# Dabigatran: Post Marketing Bleeding Reports

## analysis of the US FDA Mini-Sentinel database

Intracranial and Gastrointestinal Bleeding Events in New Users of Dabigatran and Warfarin from the Mini-Sentinel Distributed Database, October 2010 through December 2011.\*

Analysis	Dabigatran			Warfarin		
	No. of Patients	No. of Events	Incidence (no. of events/ 100,000 days at risk)	No. of Patients	No. of Events	Incidence (no. of events/ 100,000 days at risk)
<b>Gastrointestinal hemorrhage</b>						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,599	16	1.6	43,541	160	3.5
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,195	19	1.6	119,940	338	3.1
<b>Intracranial hemorrhage</b>						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,587	8	0.8	43,594	109	2.4
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,182	10	0.9	120,020	204	1.9

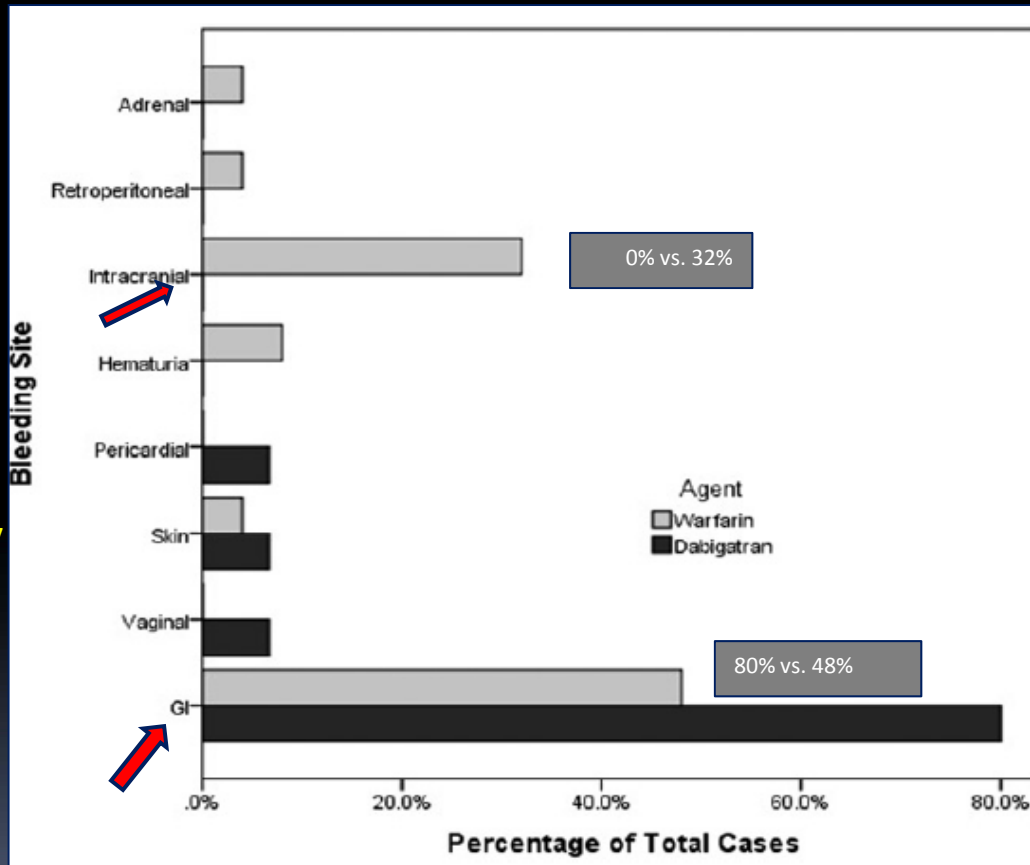
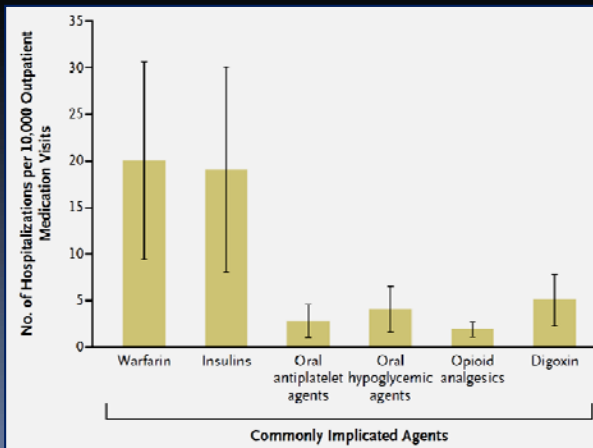
limitations to the Mini-Sentinel analysis:

lack of adjustment for confounding variables, lack of a detailed medical record review



# Dabigatran: Bleeding Events in Emergency Department

Prospective observational study  
Tertiary center, Boston  
57,000 annual ED visits  
Jan-Dec 2011:  
15 with dabigatran induced bleeding  
123 with warfarin induced bleeding  
Patients treated with dabigatran:  
Shorter length of stay: 3.5d vs. 6.0d  
Older: 77y vs. 70y  
**53% presented with acute kidney injury**



*Berger R. et al. Ann Emerg Med 2013;61:475-479*  
*Budnitz DS. et al N Engl J Med 2011;365:2002-12*

# “Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in ‘real world’ patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study”

*Larsen TB. et al. In Press, Accepted Manuscript, Available online 3 April 2013*

Danish Registry of Medicinal Product Statistics  
dabigatran-treated group and a 1:2 propensity matched  
warfarin-treated group of n=4978 and n=8936, respectively

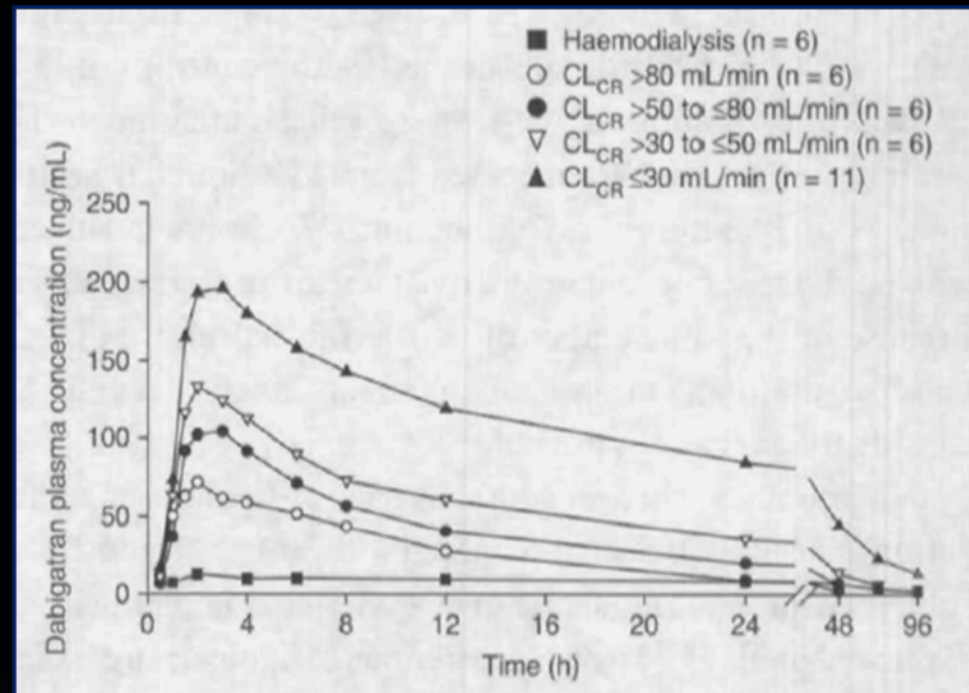
## **Conclusions**

In this ‘everyday clinical practice’ post-approval nationwide clinical cohort, .....***We found no evidence of an excess of bleeding events*** .....amongst dabigatran treated patients in this propensity-matched comparison against warfarin, even in the subgroup with  $\geq 1$  year’s follow up.





# Bleeding Risk with Dabigatran



## Risk Factors

- ▣ Impaired renal function
  - Severe renal impairment: T<sub>1/2</sub> of dabigatran doubled (28h vs. 14h)
- ▣ Prescriber error
  - ◇ Ignoring renal dysfunction
  - ◇ Interaction with another anticoagulant (INR>2 at start)
- ▣ Patient age (>80y)
- ▣ Interaction with drugs
- ▣ Prior bleeding diathesis
- ▣ Low body weight (< 60kg)

Stangier J, *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(4):259-68  
Harper P. et al *N Engl J Med* 2012; 366:864-866

# Case Study

A 69 year old woman has been treated with warfarin for several years because of AF, stable INR

Past medical history:

- ▣ Hypertension
- ▣ Hyperlipidemia
- ▣ Hemorrhoids with episodes of rectal bleeding

She switched to dabigatran 150mgX2/d (patient's preference)

Amiodarone is added to her medication

because of an episode of rapid AF

Complains about rectal bleeding

Aspirin is added

Presents to ED with macrohematuria

# Possible Indications for Monitoring

- ▣ Elderly
- ▣ Under weight (< 50kg)
- ▣ Renal failure
- ▣ Non-adherence/ treatment failure
- ▣ Interaction with drugs (e.g. p-gp or CYP3A4 inducers)
- ▣ Concomitant anti-platelet therapy
- ▣ Any coagulopathy (e.g. thrombocytopenia, vWD)
- ▣ Elective procedure

## **Emergency**

- ▣ Emergency surgery/trauma
- ▣ Active bleeding
- ▣ Suspected drug overdose (accidental/deliberate)

# British Committee for Standards in Hematology & ISTH SSC Recommendations

Each Laboratory should be aware of the local sensitivity of PT/PTT reagents to dabigatran and rivaroxaban, or use commercial calibrants

## Common tests:

- ▣ For dabigatran: aPTT can be used for urgent determination of the relative intensity of anticoagulation, but not to determine drug level  
A normal TT means a very low drug level
- ▣ For FXa inhibitors: PT (or aPTT) can be used for urgent determination of the relative intensity of anticoagulation, but not to determine drug level.  
PT is more sensitive. A quantitative specific anti FXa test is pending

aPTT	TT	Interpretation*
normal	normal	No drug effect present
normal/slightly prolonged	prolonged	Drug effect present Probably low level
prolonged	prolonged	Drug effect present and/or other haemostatic defect

\* Always indicate time of last dose when requesting tests

# Discontinuation Rules for NOACs before an Elective Invasive Procedure

Calculated creatinine clearance, mL/min	T1/2, hours	Timing of last dose before surgery	
		Standard risk of bleeding	High risk of bleeding
<b>Dabigatran</b>			
>80	13 (11-22)	24h	2d
> 50 - ≤ 80	15 (12-34)	24h (24-48h)	2d (48-72h)
> 30 - ≤ 50	18 (13-23)	2d (48-72h)	4d (96h)
≤ 30	27 (22-35)	4d (2-5d)	6d (>5d)
<b>Rivaroxaban</b>			
> 30	12 (11-13)	24h	2d
< 30	unknown	2d	4d

Interruption of anticoagulation for 1-2 days usually does not require bridging  
 Standard risk procedures include cardiac catheterization/ablation therapy

Patients treated with anticoagulants are at risk for thrombosis



# Safety of Continuing Dabigatran during Implantation of Cardiac Rhythm Devices

25 consecutive patients Jun 2011- May 2012

Median age  $66 \pm 11$

CHADS<sub>2</sub> score:  $2.1 \pm 1.4$

Aspirin 48%

minimally interrupted group: (no missed doses of dabigatran),  
44% of patients

similar pts. characteristics,

more likely to have had recent or potential cardioversion (73% vs 21%)



# Safety of Continuing Dabigatran during Implantation of Cardiac Rhythm Devices

The interval between the last dose of dabigatran and implantation was:

26 ± 16 hours (range 5 to 48) in the minimally interrupted group

5 ± 3 hours (range 1 to 11) in the uninterrupted group (p = 0.003).

The interval between implantation and the first postoperative dose of dabigatran was:

27 ± 19 hours (range 2 to 48) in the minimally interrupted group

8 ± 3 hours (range 3 to 11) in the uninterrupted group (p = 0.003).

One minor bleeding event (pocket hematoma) (4%) occurred in 1 patient, receiving dual antiplatelet therapy, full-dose uninterrupted dabigatran, CHADS<sub>2</sub> score 6

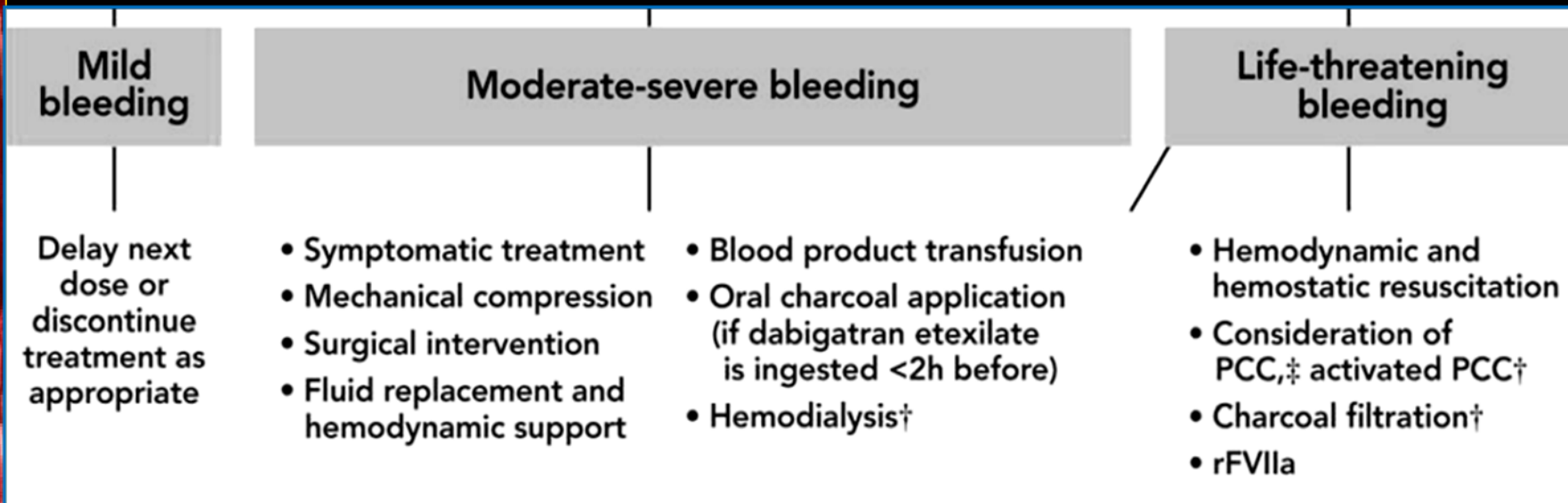
There may be a higher bleeding risk with the concomitant use of dabigatran & other anti-thrombotic agents, also observed in patients with ACS, especially with triple regimens

*Rowly CP et al. Am J Cardiol 2013;111;1165-68*

*Tsu LV, Dager WE Ann Pharmacother 2013;47;573-7*

# Management of Acute Bleeding (overdose, injury, emergency surgery)

- ☐ Document time of last dose of dabigatran
- ☐ Check aPTT, TT (if aPTT normal, unlikely dabigatran is contributing to bleeding)
- ☐ Check CBC renal function (eGFR, CrCl)



In case of an urgent surgery:

A delay of 24h (if possible) in a patient with normal renal function will allow a drop of 75% in the plasma concentration of dabigatran

# Reversal Of NOAC Effect

Reversal agent	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>PCC</b>	Prevented hematoma expansion in an animal model No effect on TT/aPTT in volunteers	Reversal of PT, BT prolongation in vivo. No effect on bleeding in an animal model	No published data
<b>FEIBA</b>	Case report *	Reduced clot initiation time	No published data
<b>rFVIIa</b>	Ineffective in vivo & in vitro	Partial reversal of TG in vitro Favorable effect on lab in vivo	No published data
<b>haemodialysis</b>	Potentially effective Case reports Effective in animal model	No published data May not be dialyzable due to significant protein binding	No published data May not be dialyzable due to significant protein binding

TG: thrombin generation

\* Dager W. Crit Care Med 2011;11;39; Abst 867

# Reversal Of NOAC Effect: The Future

Reversal agent	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Plasma-derived Fxa antidote</b>		Reversed coagulation tests abnormalities in vitro & in animal model	Reversed coagulation tests abnormalities in vitro & in animal model
<b>rFXa antidote</b>		Reversed coagulation tests abnormalities in vitro & in animal model Reduced blood loss in an animal bleeding model	Reversed coagulation tests abnormalities in vitro & in animal model
<b>Monoclonal antibodies</b>	Monoclonal antibody in pre-clinical stage. Inhibits anticoagulant effect in vitro & in animal models	No published data	No published data

*Bauer, KA Am J Hematol, 2012. 87 Suppl 1: p. S119-26  
Siegal DM. Cuker A. L Thromb Thrombolysis 2013;35;391-398*





# פרוטוקול לטיפול במצבי חירום בחולים המגיעים למלר"ד

## כשהם מטופלים בדביגטראן (Pradaxa) Dabigatran

(אוגוסט 2012)



### מטרה:

הגדיר פרוטוקול למלר"דים לטיפול במצבי חירום דימומיים וקריטיים 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 חרושה.

**רקע:** דביגטראן היא תרופה חדשה הנפוצה יותר ויותר לטיפול אנטיקוגולנטי כרוני. בניגוד לקוסדיין, השפעת התרופה נמשכת כיממה, כי זמן מחצית החיים בחולה עם תפקוד כלייתי תקין הינו 3-14 שעות. בחולים עם לקות בתפקוד הכלייתי זמן מחצית החיים יתארך. עוצמת האנטיקוגולציה תלויה ברמת התרופה בדם, והשפעתה הפיכה לחלוטין עם ירידת רמת התרופה בדם טוחנת לרמה סיפולית. הפרוטוקול כולל הנחיות למדידת השפעת דביגטראן על הקרישה, הנחיות לגבי ביצוע פרוצדורות חרושות בחולים המקבלים את התרופה ונחיות לטיפול בדימומים בחולים המקבלים את התרופה.

### א. מדידת הפעילות נוגדת הקרישה:

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

- 1) חולים עם דימום פעיל
- 2) חולים החוקים להליך כירורגי/פרוצדוראלי דחוף
- 3) חולים עם אירוע תרומבטי (כגון שבץ איסכמי, PE, DVT)

### ב. בדיקות מעבדה:

- 1) **diluted Thrombin Time**: קיים קישור ישיר (Hemoclot) המיועד להערכה כמותית של רמת דביגטראן בדם. הבדיקה אינה זמינה 24/7 בכל מעבדות הקרישה / בתי החולים בארץ.
- 2) **aPTT + TT**: מיעדות להערכה חצי כמותית לפעילות התרופה. יש לבצע תמיד בדיקת TT (Thrombin Time) ובדיקת aPTT במקביל.

TT	aPTT	פענוח
בטוח הנורמה	בטוח הנורמה	אין אפקט נגד קרישה משמעותי
מאריך	בטוח הנורמה	אפקט נגד קרישה מינימלי
מאריך	מאריך	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ערך aPTT של עד 2x מעל הנורמה מצביע על פעילות נוגדת קרישה בטוחה הסיפולית.</li> <li>■ ערך aPTT הנבחה יותר מ-2x מעל הנורמה מצביע על פעילות נוגדת קרישה יתרה.</li> </ul>

### ג. פרוצדורות/ניתוחים דחופים:

- במידה והחולה זקוק לפרוצדורה או ניתוח חירום, עדיף במידת האפשר להמתין לפחות 12 שעות מתן 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 קטר פסינלי/אפידורלי אלא אם כן ערך ה-TT בטוח הנורמה.
- יש להיזהר בהכנסת צנתרים מרכזיים וכן סומלץ להימנע במידת האפשר מהדוקת 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.
- ניסור, בדיקות מעבדה\*, עצירת שט"דים וטיפול תומך בגולמים ומרכיבי דם ייתנו **מקובל** במלר"ד לגבי דימום מכל סיבה.

\* הערה: דביגטראן ימל לרוב להסיר של הסגרת בדיקת פברינוגן על פי שיטת Clauss המבטאת את הריאגנסים הבאים: Multifibrin U+ Fibrinogen C interference עם הריאגנסים: Dade thrombin, Fibrin-Prest, STA-fibrinogen.

הואיל ואין אנטידוט פרמקולוגי הוופך את פעילות הדביגטראן יש לפעול כדלקמן:  
**יש לשונ את הדימום על פי חומרתו:**

### ד.1 דימום קל:

- דחית המנה הבאה של דביגטראן, או
- התאמת טיפול, או
- שהייה זמנית של הטיפול

### ד.2 דימום בינוני:

בנוסף לטיפול ד.1 יש לתת טיפול תומך בהתאם ל**מקובל במלר"ד כולל:**

- ספירה על diluresis אך הימנעות מתוך עדיף 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<), זמן טפ
- מתן tranexamic acid (הקסקרן) לפי הצורך
- פחם פעיל: לשקול מתן של פחם פעיל במידה והמטופל מגיע למיץ תוך 6 שעות מהנטילה האחרונה
- שטיפת קיבה: ניתן לשקול ביצוע עד שעה ממועד הנטילה האחרונה

### ד.3 דימום קשה/מסכן חיים:

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

- **המודיאליזה** - לדביגטראן אפיוניות נמוכה לחלוצי פלסמה ולכן היא מתפנה בעילות בדיאליזה. יש לשקול המודיאליזה בחולים שלא נמצאים באי-ספיקת כליות. יש להעדיף הכנסת קטר לזרוע המסורלי תחת אולטרא-סאונד עם הימנעות מהפרץ (או שימוש בדיאליזה ורידת-ורידית).
- **הערה:** יש להעדיף המודיאליזה על פני מתן פקטור 7 רוקומבינטי פעיל (וגם activated PCC) אם המודיאליזה זמינה באזור יעיל ומהיר. אם הדיאליזה מתעכבת יותר משיעה לערך, יש לשקול מתן דחוף של אחת התרופות הריגם.
- **rFVIIa (פקטור 7 רוקומבינטי פעיל / Novoseven):** לאדם במשקל גוף סטנדרטי של 70 ק"ג המיטן ההתחלתי המומלץ הינו 5 מ"ג עם אופציה להוספת עוד 2 מ"ג בהתאם לצורך על מנת להגיע למיטן כולל של 100 µg/kg (מבוסס על משקל גוף אידיאלי).
- **הערה:** יש לציין שניטרול אפקט נגד-קרישה של דביגטראן בחולים עם דימום לא נבדק ביוסיים קליניים, ושימוש זה בפקטור רוקומבינטי פעיל הינו off-label.
- **מתן aPCC = activated prothrombin complex concentrate (FEIBA):** במיטן של בין 500 ל-1000 יחידות, במידה ולא מתקבלת תגובה מסיפקת ניתן לחזור על מנה זו.
- **הערה:** יש לציין שניטרול אפקט נגד-קרישה של דביגטראן בחולים עם דימום לא נבדק ביוסיים קליניים, ושימוש ב-aPCC הינו off-label.

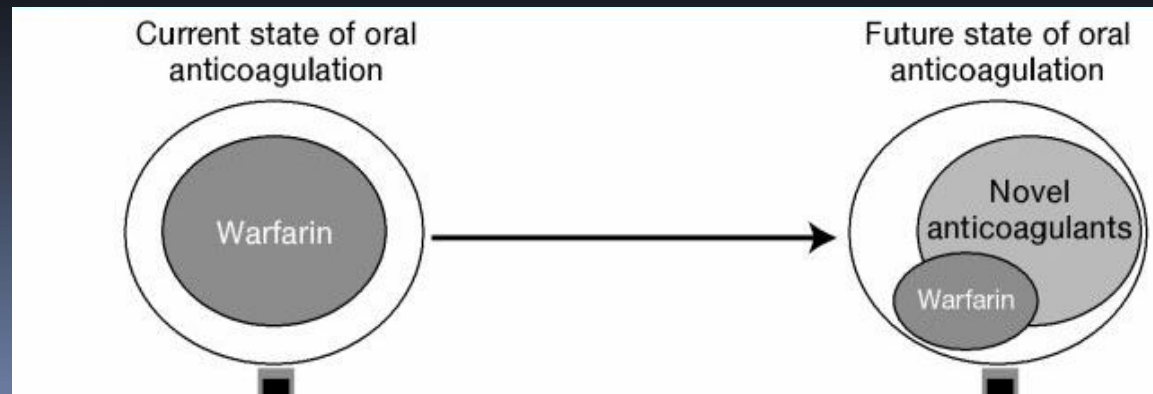
**הערה:** בחולה עם דם חמור שצריך פרוצדורה דחופה, יש לשקול מתן off-label של תרופות מעודדות קרישה **ללא** הפרוצדורה כגון **לתיבת פרוטוקול זה (יוני 2012) לא ניתן להמליץ על שימוש ב-Octaplex non-activated PCC.**  
כגון **לתיבת פרוטוקול זה (יוני 2012) לא נמצאו הנחיות בנושא ב-AHRQ, NICE, Cochrane.**

\*הגדרת חומרת הדימום על פי פרוטוקול ניו-יורק:

- **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.

# Summary and Conclusions

- ▣ The new anticoagulants seem to be very promising: they are convenient, effective, the safety profile seems to be at least as good as the old anticoagulants
- ▣ The current data support the results of the pivot RCTs and show that bleeding with NOACs is less frequent, and less severe compared to warfarin
- ▣ Concerns raised about the lack of an antidote should be balanced against the short half life of these new agents
- ▣ The favorable profile may lead to higher rates of VTE and stroke prophylaxis







THANK  
YOU