

Bezpečnost léčby přímými orálními antikoagulancii

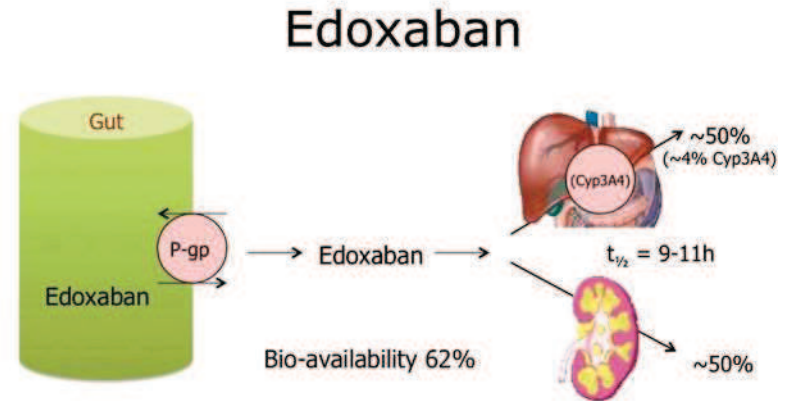
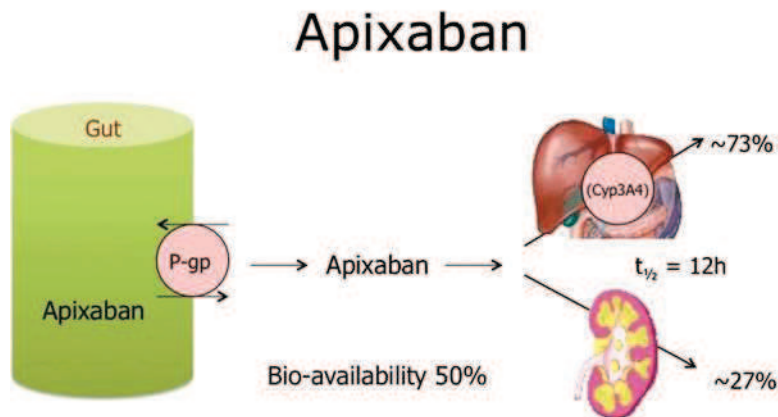
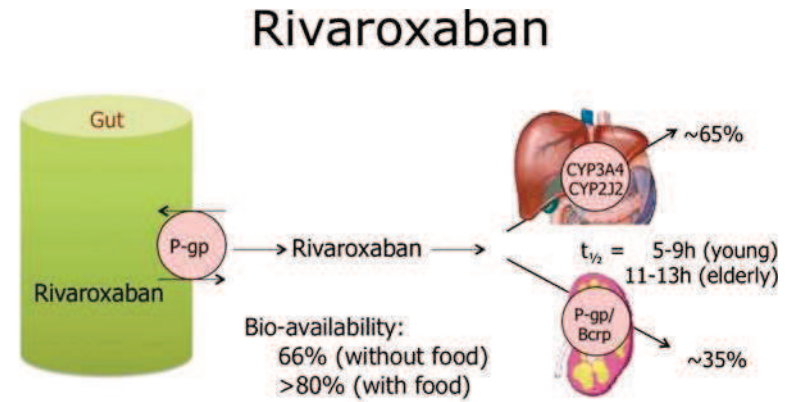
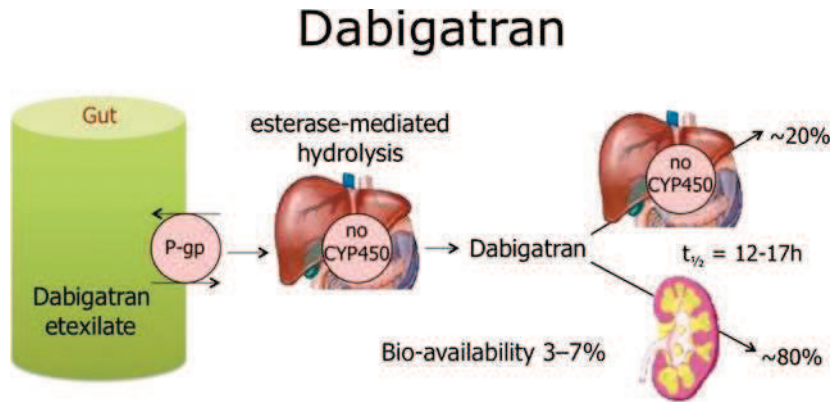
Petr Janský

FN Motol

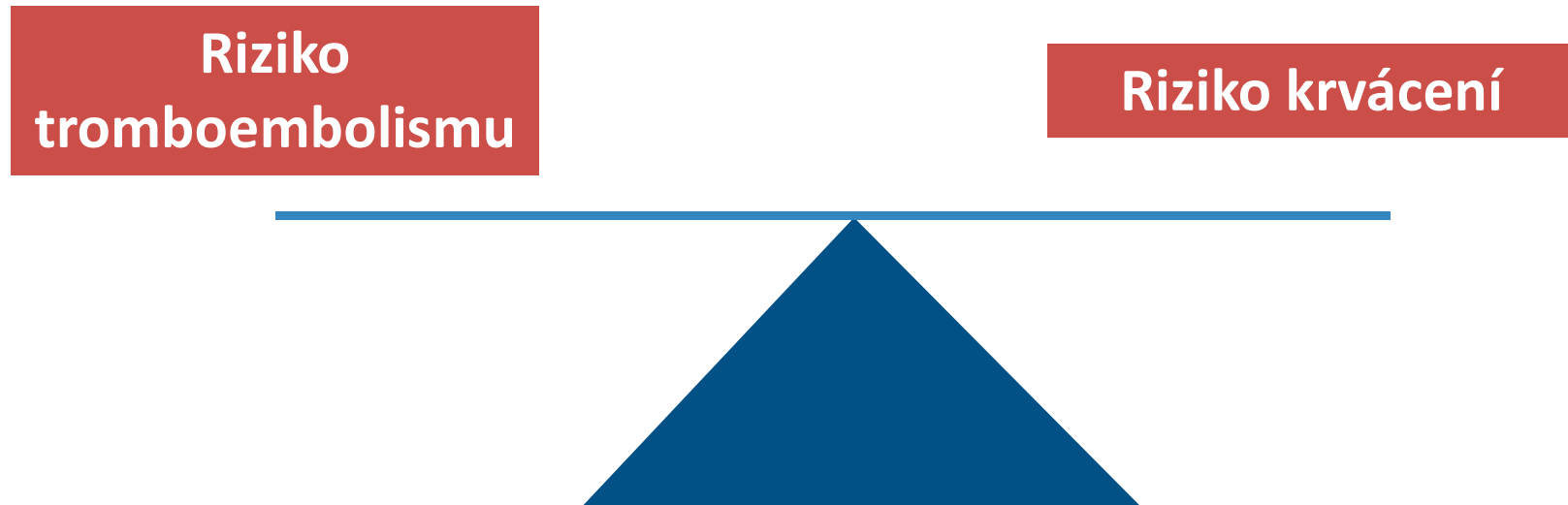
27.11.2015

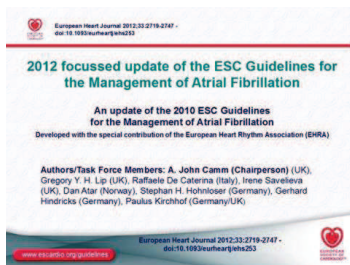


Absorpce a metabolismus nových perorálních antikoagulancií



Benefit vs. riziko





ESC 2012 focused update: bleeding recommendations

Recommendation

Class Level

Assessment of bleeding risk is recommended when prescribing antithrombotic therapy (whether with VKA, NOAC, ASA/clopidogrel, or ASA alone)

I

A

HAS-BLED score should be considered as a calculation to assess bleeding risk, whereby **a score ≥ 3 indicates 'high risk'** and some caution and regular review is needed, following initiation of antithrombotic therapy, whether with OAC or antiplatelet therapy

A

Correctable factors for bleeding (e.g. uncontrolled blood pressure, labile INRs if patient was receiving a VKA, concomitant drugs [ASA, NSAIDs, etc.], alcohol, etc.) should be addressed

IIa

B

HAS-BLED score should be used to identify modifiable bleeding risks that need to be addressed, but **should not be used on its own to exclude patients from OAC therapy**

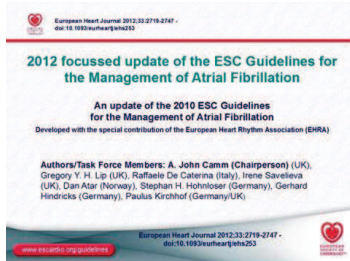
B

Risk of major bleeding with antiplatelet therapy (with ASA–clopidogrel combination therapy and – especially in the elderly – also with ASA monotherapy) should be considered as being **similar to OAC**

IIa

B

ASA = acetylsalicylic acid; INR = international normalized ratio; NOAC = novel oral anticoagulant; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; OAC = oral anticoagulation; VKA = vitamin K antagonist
Camm AJ et al. Eur Heart J 2012



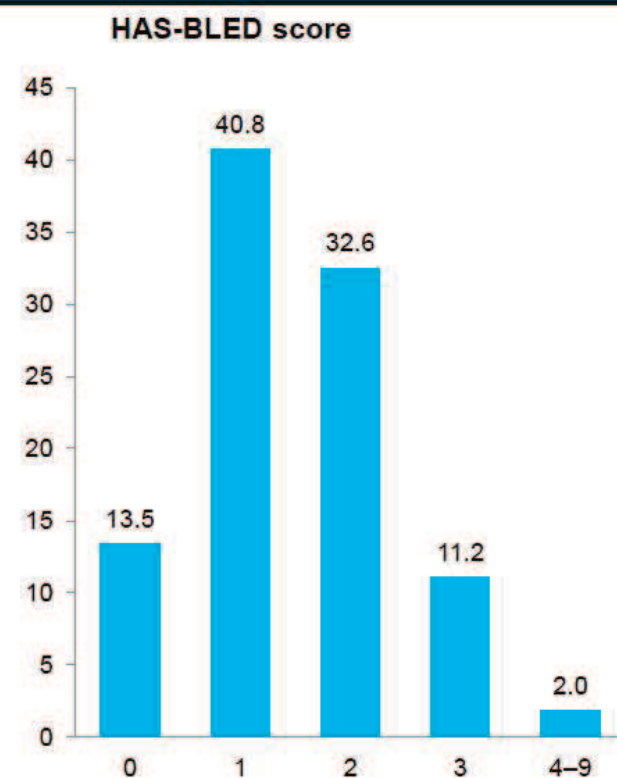
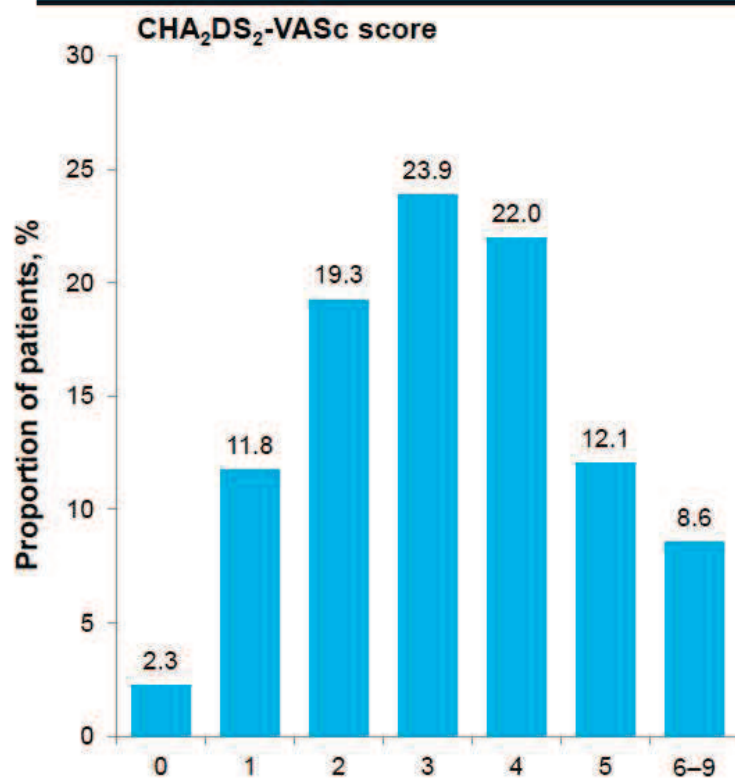
HAS-BLED bleeding risk score

Letter	Clinical characteristic*	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age > 65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

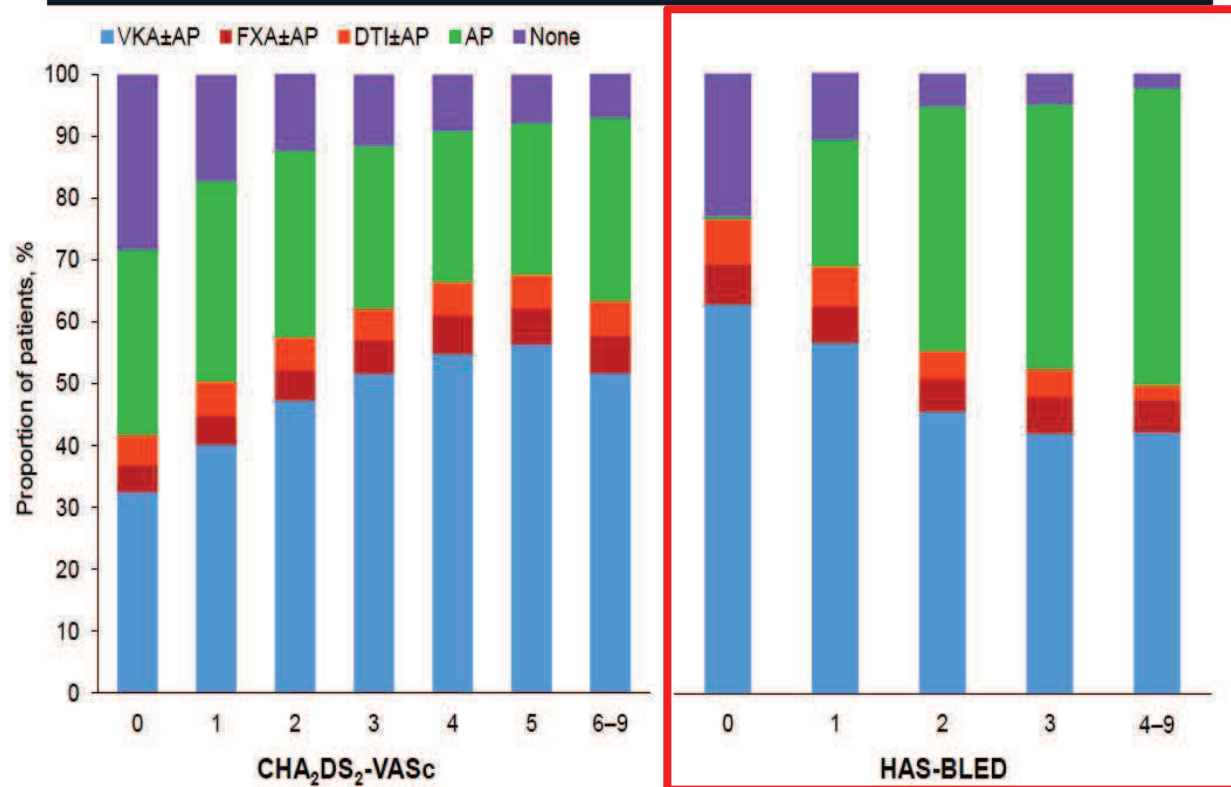
*Hypertension is defined as systolic blood pressure > 160 mmHg.

INR = international normalized ratio.

Distribution of risk



Treatment at baseline by risk of stroke (CHA₂DS₂-VASc) and bleeding events (HAS-BLED)



Přímá orální antikoagulancia a krvácivé komplikace

- Klinické studie a jejich metaanalýzy
- Reálná praxe

Nová antikoagulancia vs warfarin

Srovnání studií fáze III u fibrilace síní

	N		Population	Efficacy Primary outcome	Safety
RE-LY¹	18,113	Dabigatran 110mg BID Dabigatran 150mg BID PROBE non-inferior design	Patients aged ≥ 18 AF + CHADS₂ ≥ 1	Stroke (ischemic or hemorrhagic) or systemic embolism	Primary: Major Bleeding Secondary: Major Bleeding + CRNM
ARISTOTLE²	18,206	Apixaban 5mg BID PRDB non-inferior design	Patients aged ≥ 18 AF + CHADS₂ ≥ 1	Stroke (ischemic or hemorrhagic) or systemic embolism	Primary: Major Bleeding Secondary: Major Bleeding + CRNM
ENGAGE-AF TIMI 48³	20,500	Edoxaban 30mg QD Edoxaban 60mg QD PRDB non-inferior design	Patients aged ≥ 21 AF + CHADS₂ ≥ 2	Stroke (ischemic or hemorrhagic) or systemic embolism	Primary: Major Bleeding Secondary: Major Bleeding + CRNM
ROCKET-AF⁴	14,266	Rivaroxaban 20mg QD PRDB non-inferior design	Patients aged ≥ 18 AF + CHADS₂ ≥ 2	Stroke (ischemic or hemorrhagic) or systemic embolism	Primary: Major Bleeding Secondary: Major Bleeding + CRNM

CRNM, Clinically Relevant Non-Major Bleeding; PROBE:, prospective randomized open blind endpoint; PRDB, prospective randomized double blind.

1. Connolly SJ, et al. N Engl J Med. 2009;361:1139-1151 2. Lopes RD, et al. Am Heart J. 2010;159:331-339

3. Giugliano RP et al., NEJM 2013, 369(22):2093-104

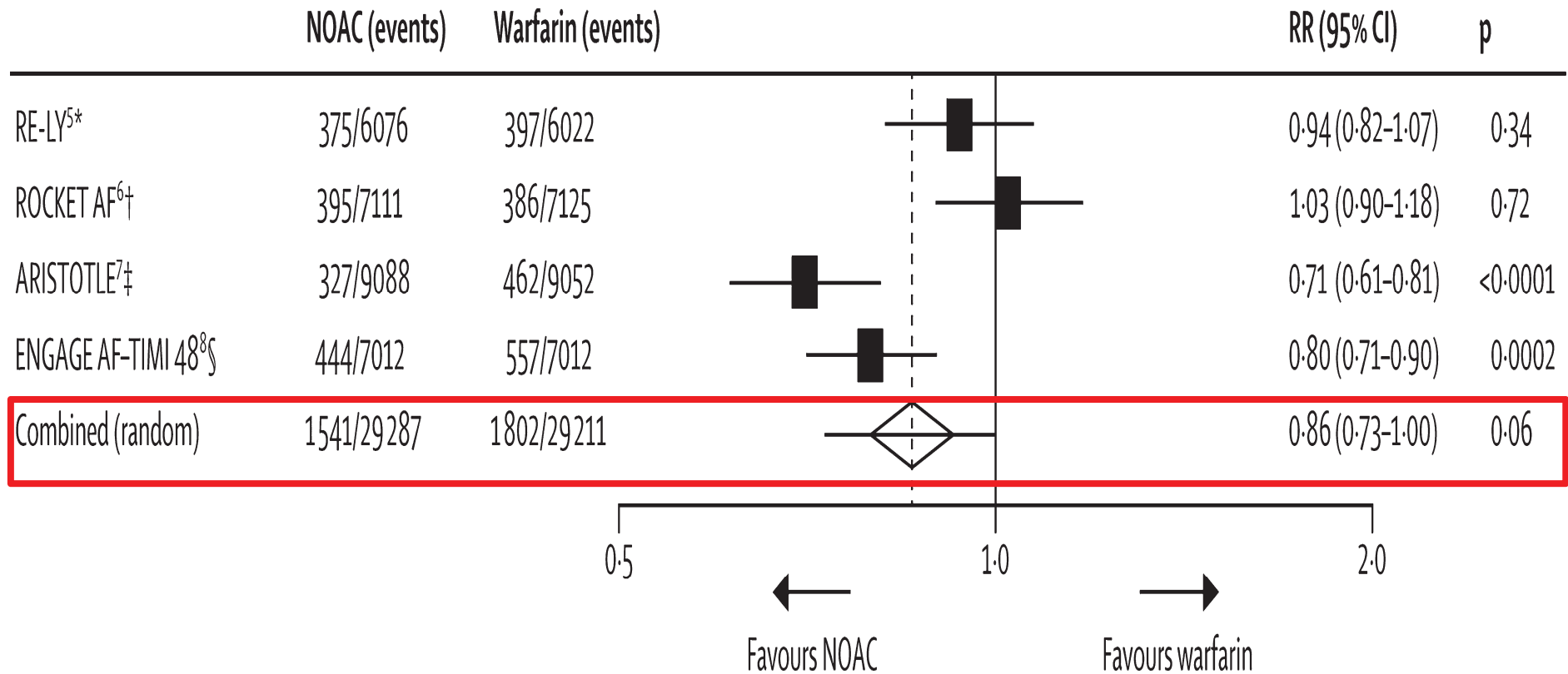
4. ROCKET AF Study Investigators. Am Heart J. 2010;159:340-347.e1

Krvácivé komplikace v klinických studiích

Úskalí interpretace

- Rozdílné populace pacientů
- Rozdíly v konkomitanti terapii
- Časové rozdíly
- Různé typy, lokalizace a definice krvácení
- Primární vs. sekundární endpointy
- Různá kvalita adjudikace

Major bleeding

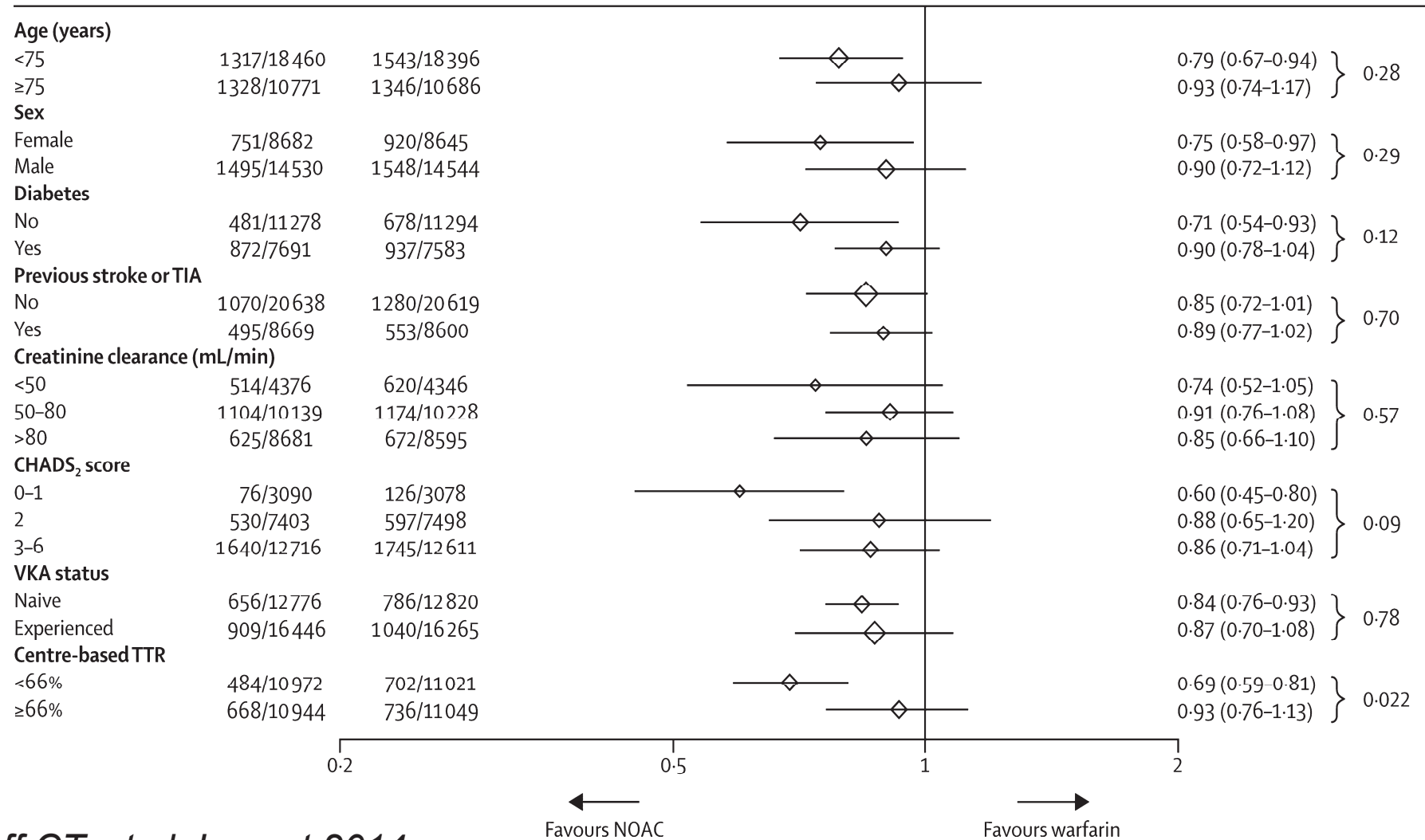


Ruff CT, et al.

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

Lancet 2014

Major bleeding subgroups

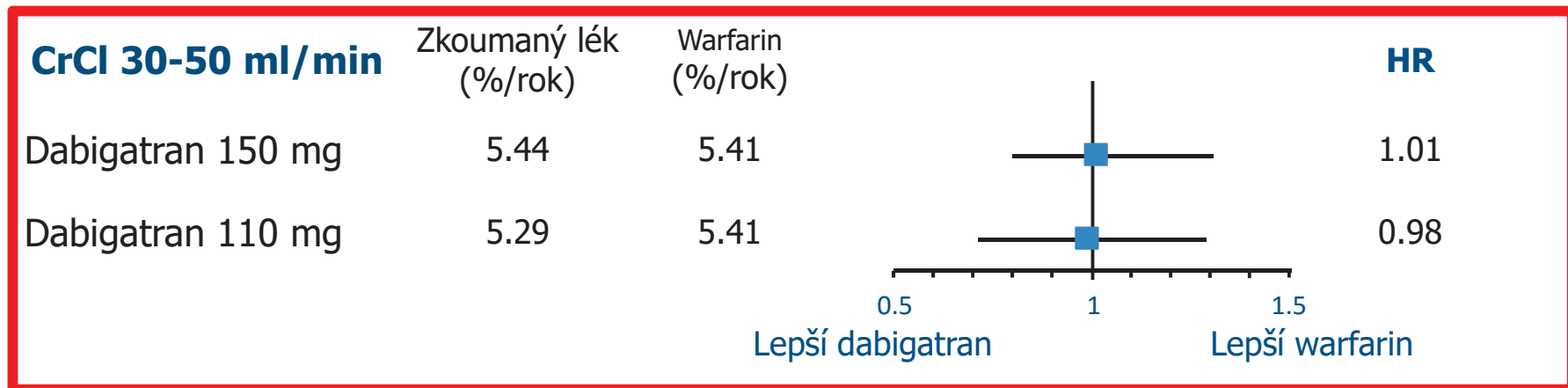


Ruff CT, et al. Lancet 2014

Bezpečnost dabigatranu u pacientů se středně těžkým poškozením renálních funkcí

Závažné krvácení

CrCL (ml/min) ³	Dabigatran 110 mg 2x denně vs warfarin	Dabigatran 150 mg 2x denně vs warfarin
$30 \leq a < 50$	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
$50 \leq a < 80$	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)

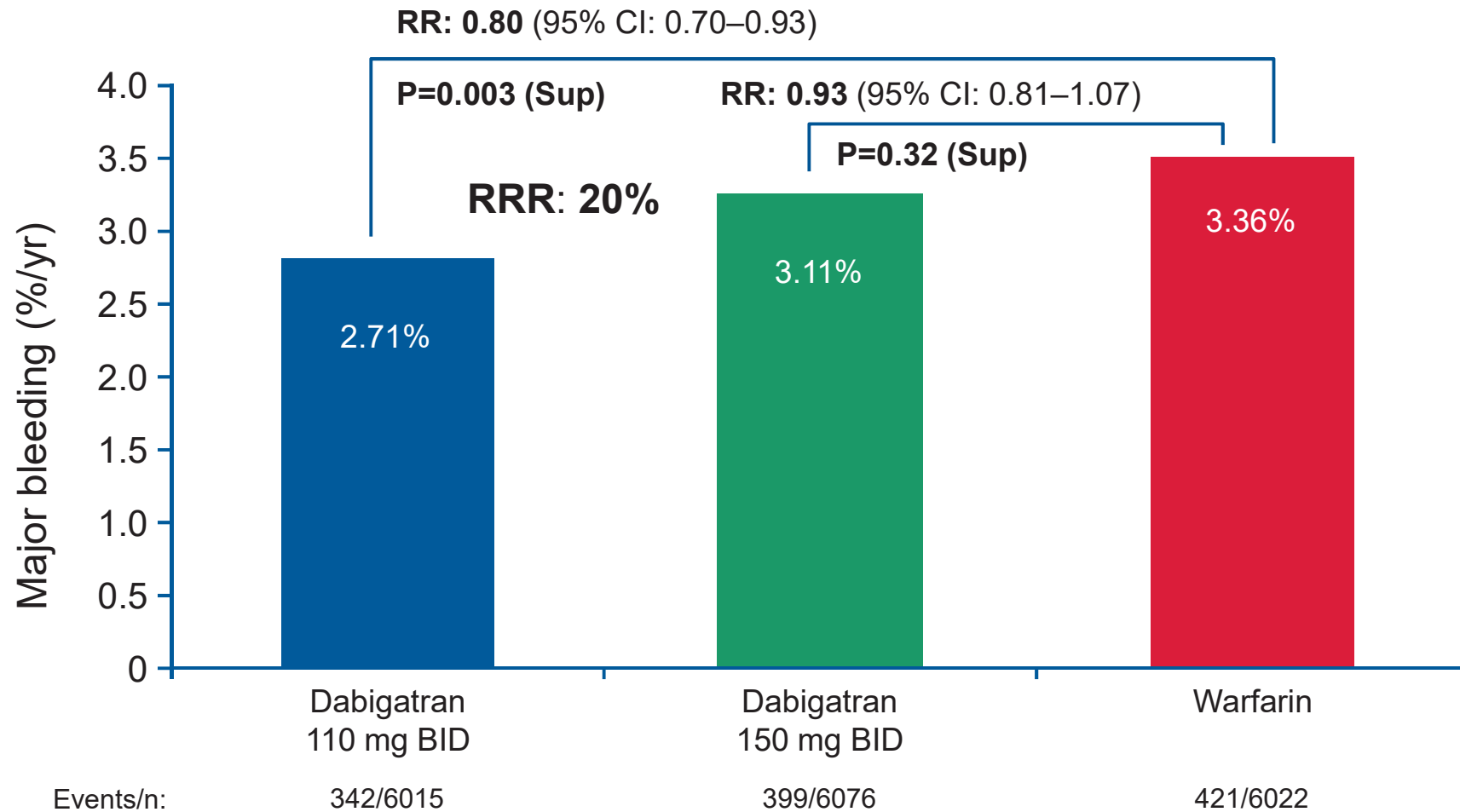


HR = hazard ratio;

Error bars = 95% confidence intervals

1. Connolly S et al. NEJM 2009; 361:1139–51; 2. Eikelboom J et al. Circulation 2011;123:2363–72; 3. SPC Prdaxa 2015

Major bleeding

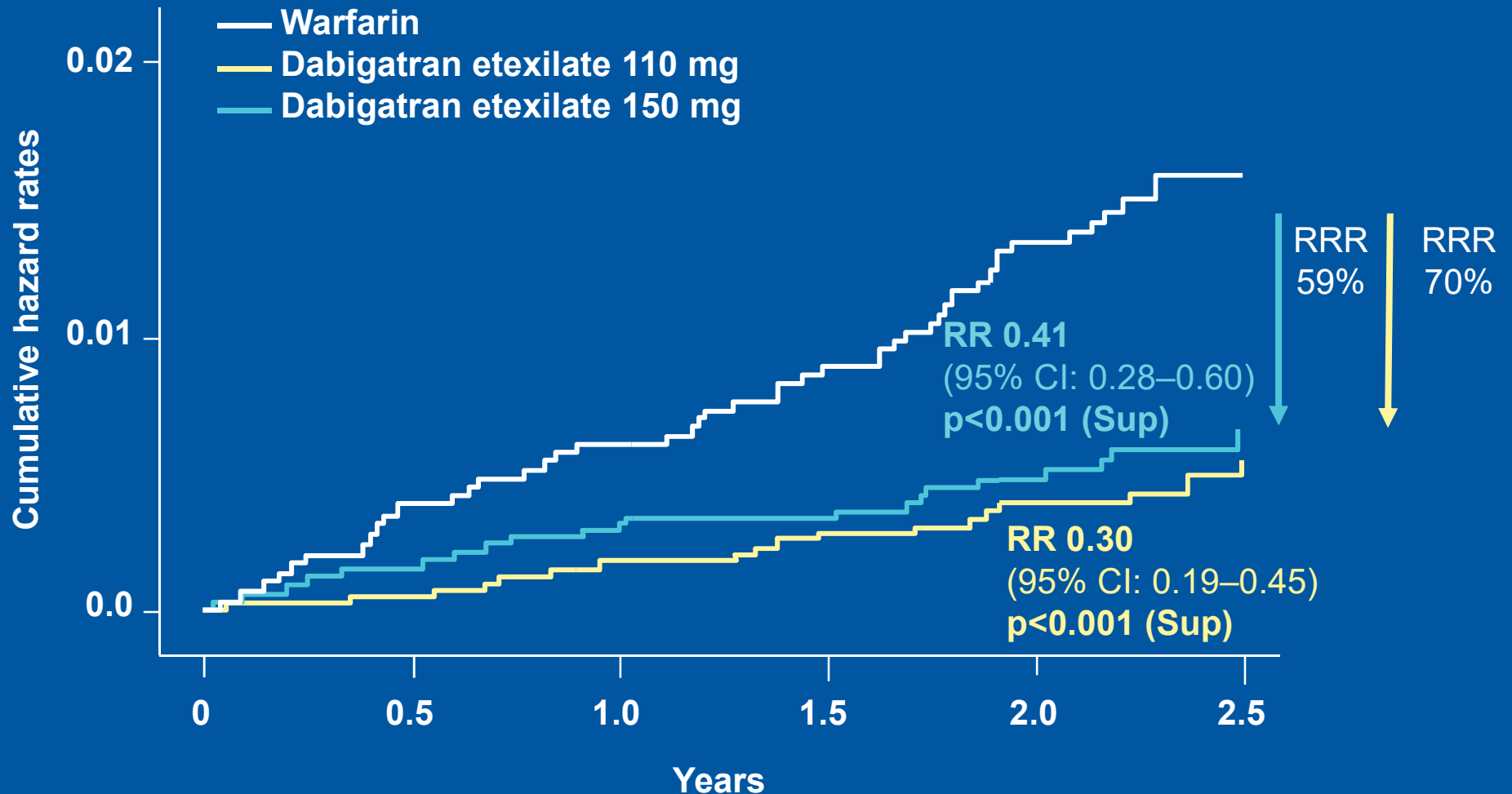


Intracranial bleeding



RELY[®]

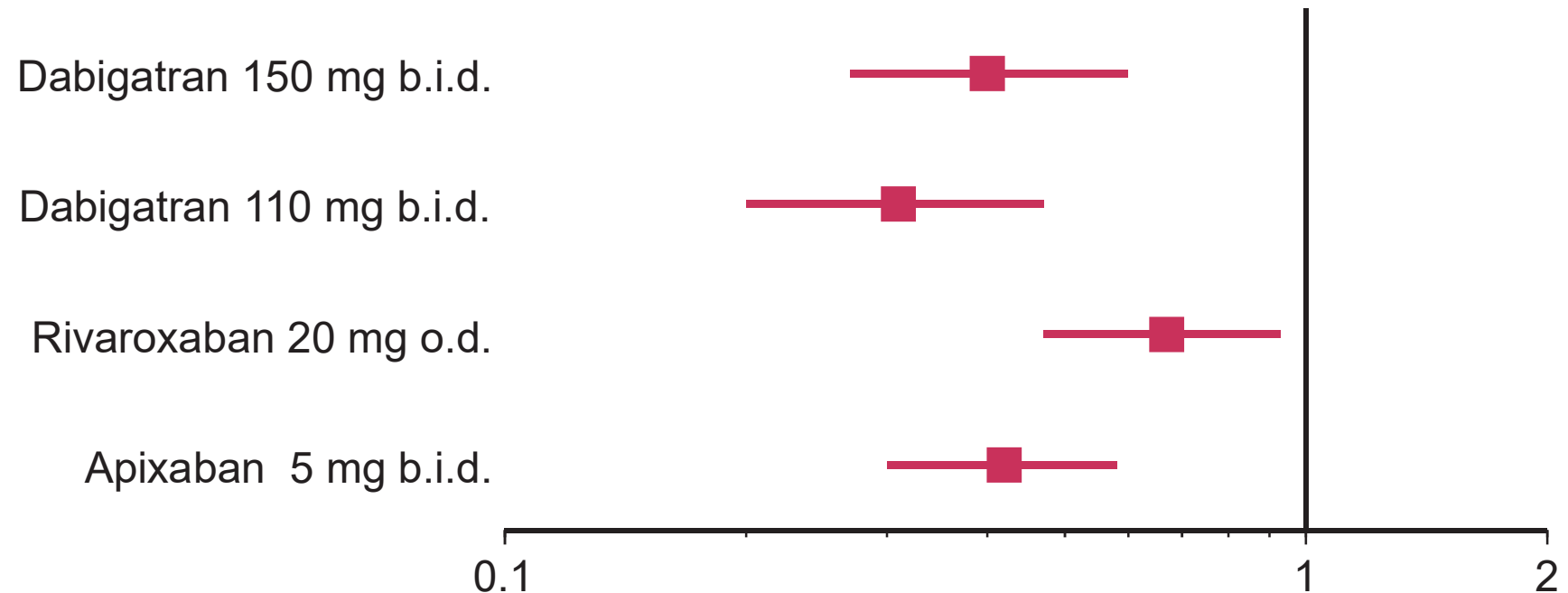
Study of stroke prevention
in atrial fibrillation



RR, Relative risk; CI, confidence interval; Sup, superior

Přímá orální antikoagulancia vs warfarin

Intrakraniální krvácení



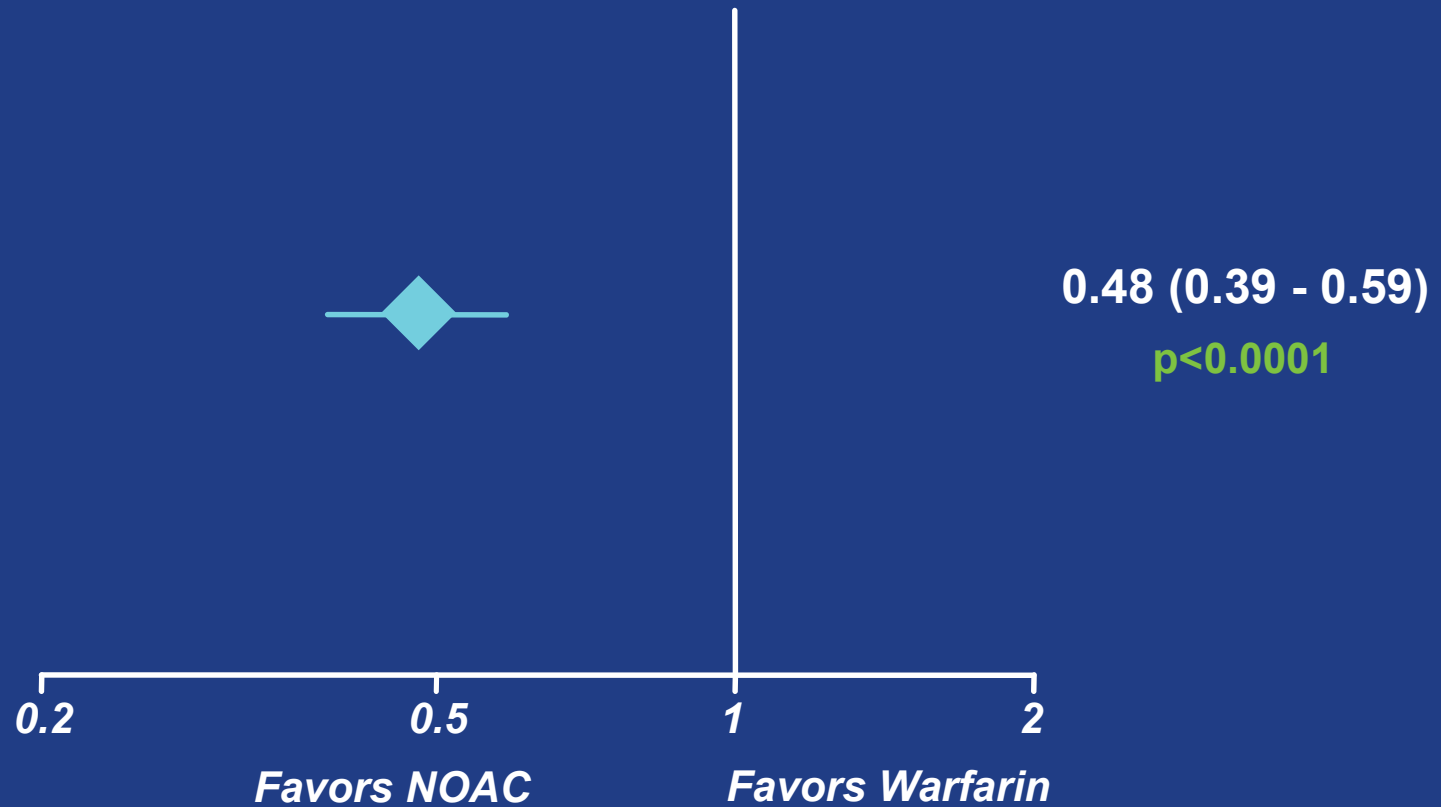
Nejedná se o přímé srovnání (head-to-head); nelze činit žádné klinické závěry.

Connolly S, 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.

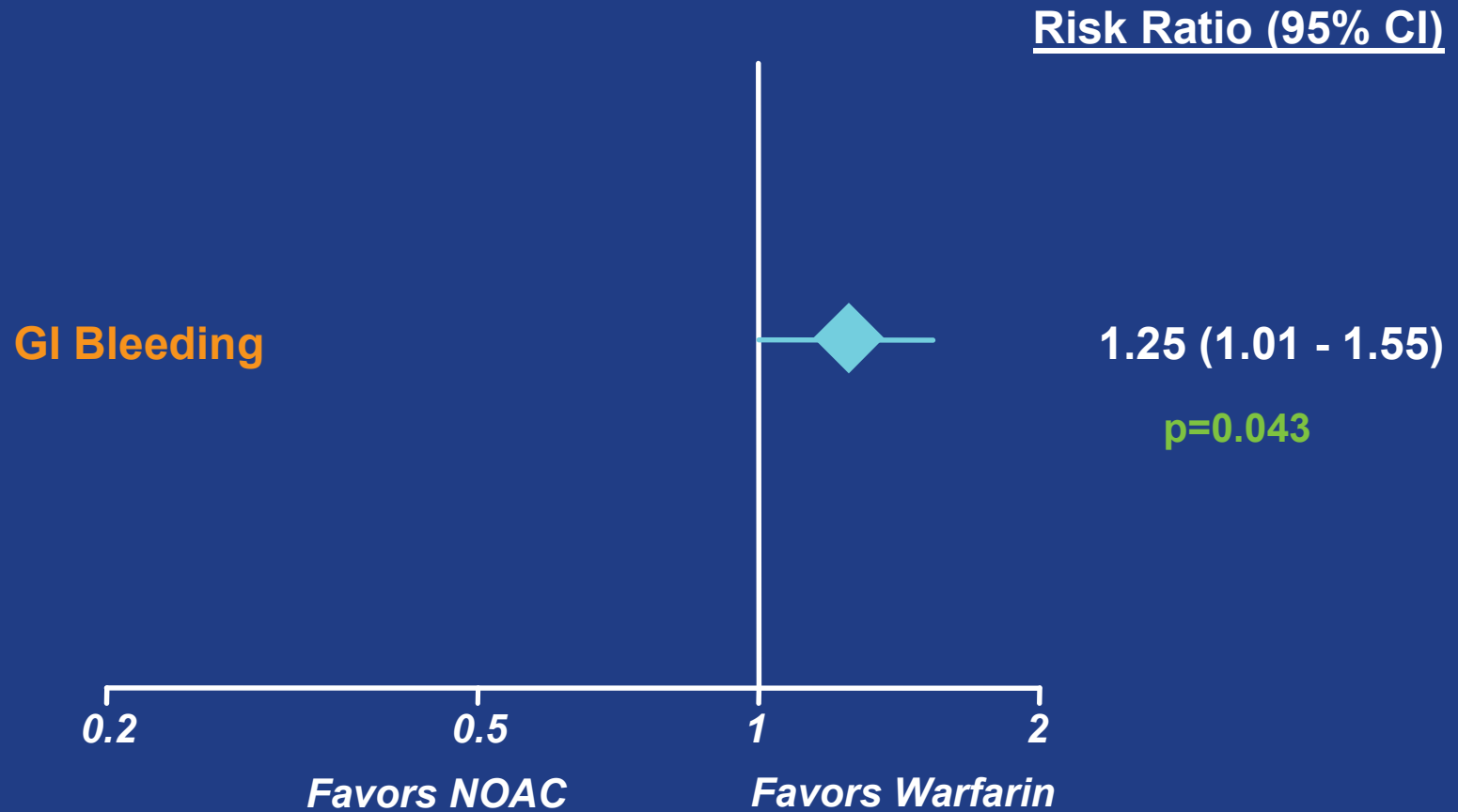
Intracranial bleeding

Risk Ratio (95% CI)

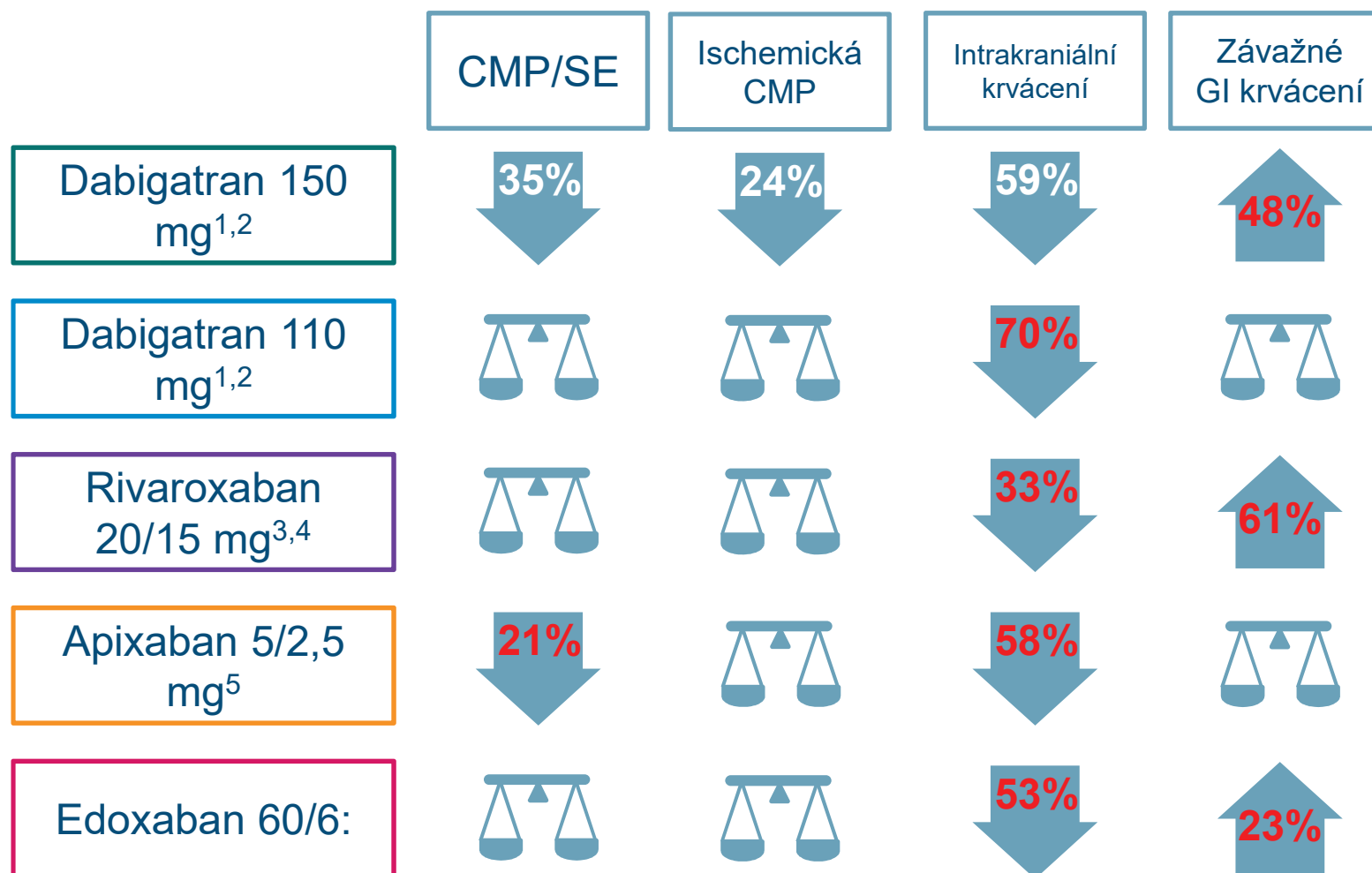
ICH



GI bleeding

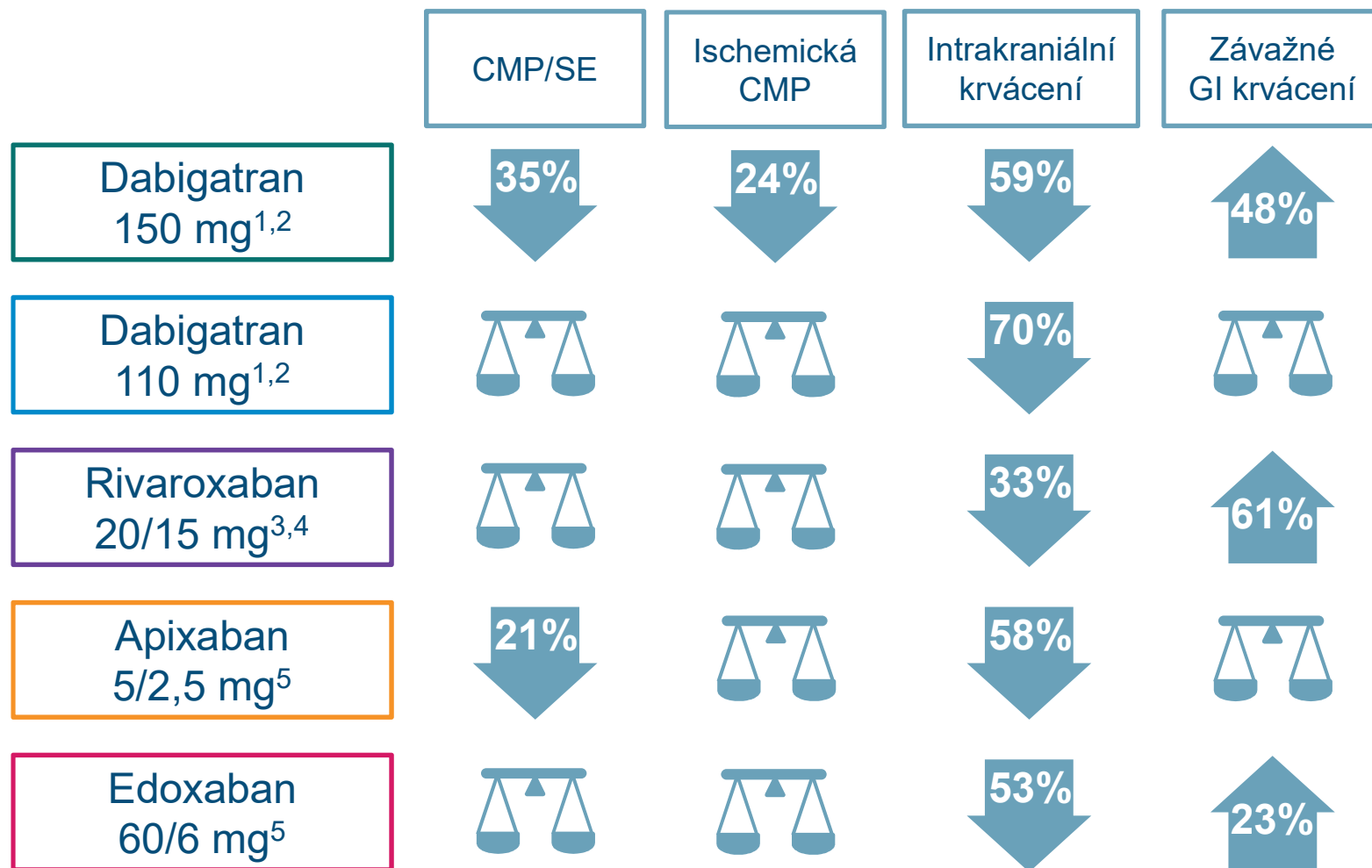


Riziko GI krvácení vs snížení rizika CMP a intrakraniálního krvácení ve srovnání s warfarinem



1. Connolly S.J. et al. N Engl J Med 2014;371:1464–5; 2. Connolly S.J. et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6;
 3. Nessel C. et al. Chest 2012;142:84A; 4. Patel M.R. et al. N Engl J Med 2011;365:883-91;
 5. Granger C.B. et al. N Engl J Med 2011;365:981–92; 6. Giugliano R.P. et al. N Engl J Med 2013;369:2093–104

Riziko GI krvácení vs snížení rizika CMP a intrakraniálního krvácení ve srovnání s warfarinem



Nejedná se o přímé srovnání (head-to-head); nelze činit žádné klinické závěry; upraveno podle literatury

1. Connolly S.J. et al. N Engl J Med 2014;371:1464–5; 2. Connolly S.J. et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6;
3. Nessel C. et al. Chest 2012;142:84A; 4. Patel M.R. et al. N Engl J Med 2011;365:883-91;
5. Granger C.B. et al. N Engl J Med 2011;365:981–92; 6. Giugliano R.P. et al. N Engl J Med 2013;369:2093–104

Dabigatran vs warfarin

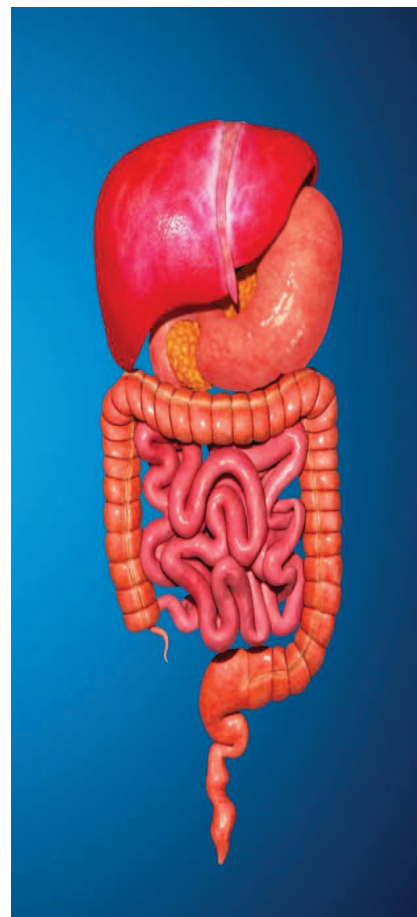
Rozdíly v lokalizaci krvácení

**Krvácení v horní části
zažívacího traktu
(% všech GI krvácení)**

53%
Dabigatran
110 mg
2x denně

53%
Dabigatran
150 mg
2x denně

75%
Warfarin



**Krvácení v dolní části
zažívacího traktu
(% všech GI krvácení)**

47%
Dabigatran
110 mg
2x denně

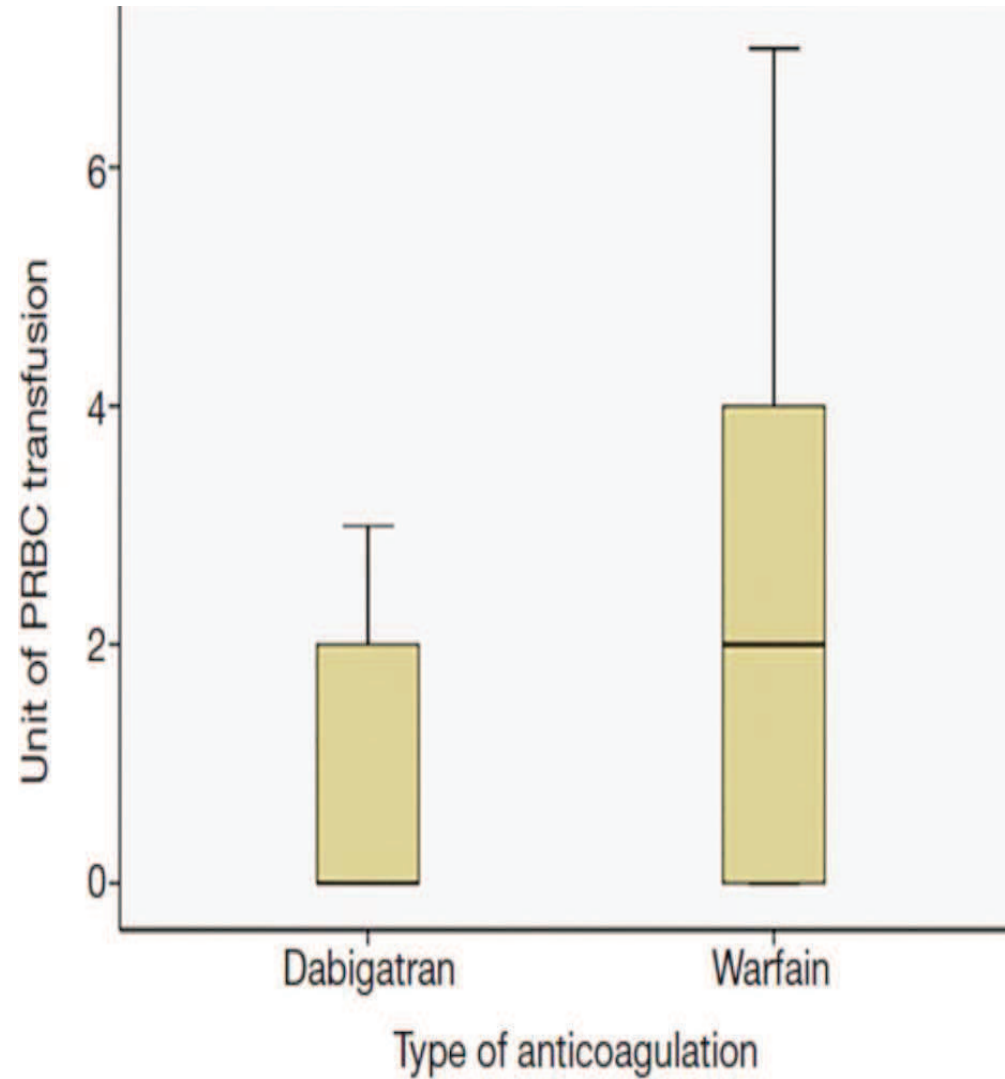
47%
Dabigatran
150 mg
2x denně

25%
Warfarin

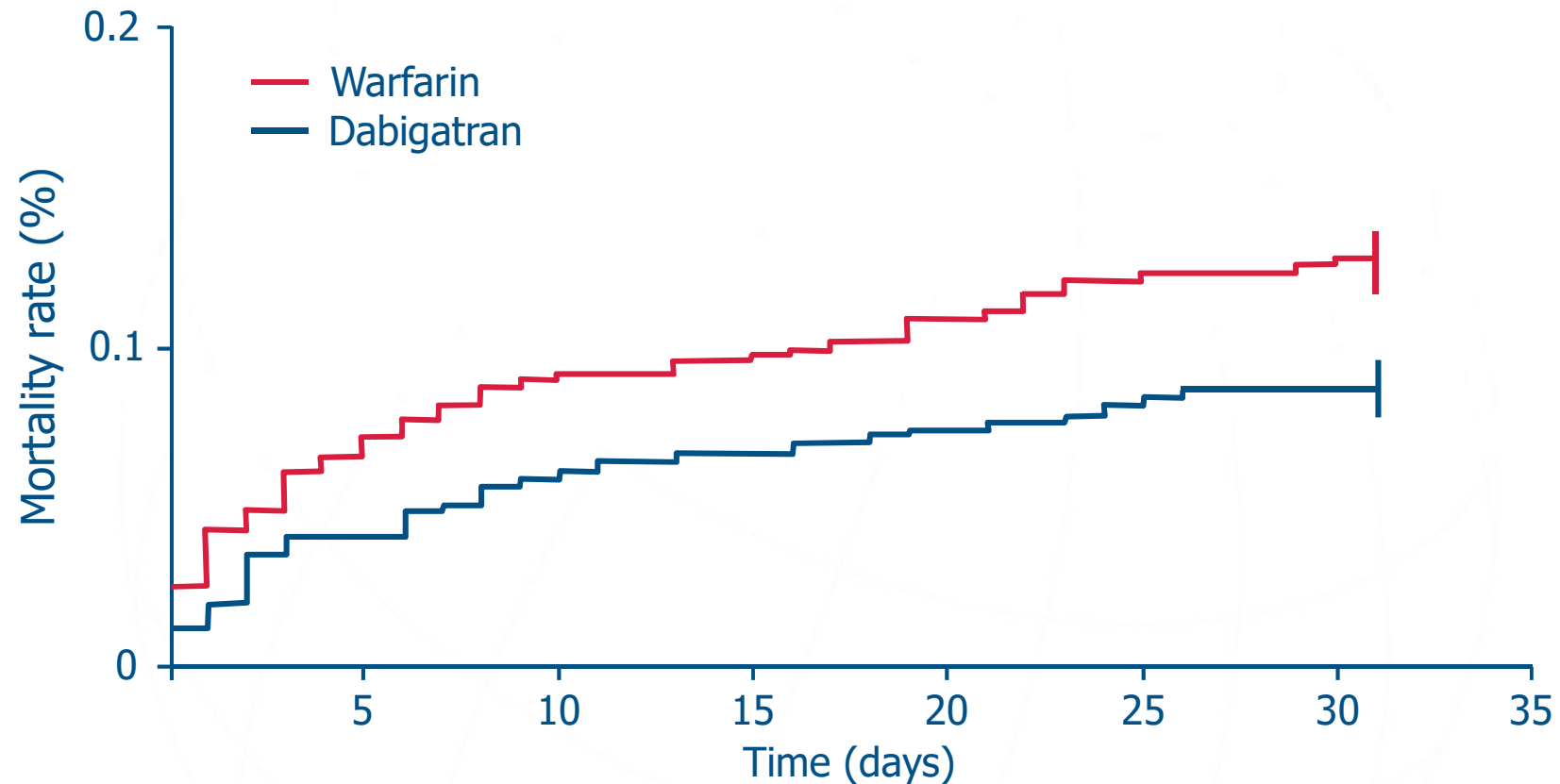
Data ze studie RE-LY

Eikelboom J.W. et al. Circulation 2011;123:2362-72

Dabigatran versus warfarin: Závažnost krvácení do GIT



Mortalita po závažném krvácení, 5 studií III. fáze



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

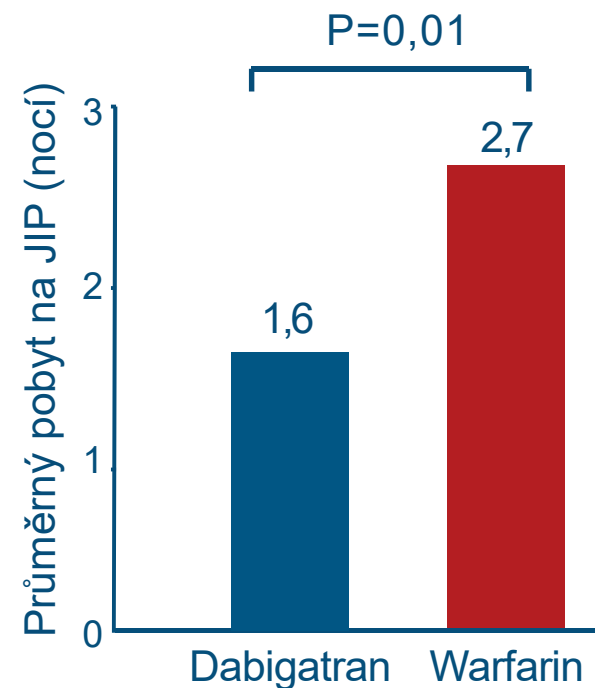
*Data combined from dabigatran 150 mg and 110 mg BID treatment groups. Only first major bleed included.

Analysis not adjusted for covariates

Majeed A et al. Circulation 2013

V případě krvácení nižší mortalita pro dabigatran ve srovnání s warfarinem

Kratší pobyt na JIP po závažném krvácení v případě dabigatranu ve srovnání s warfarinem ve studii RE-LY®



U samotné populace RE-LY bylo zjištěno významné **relativní snížení rizika** mortality (RRR = 44%) po 30 dnech

Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin



The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes

Elaine M. Hylek, MD, MPH,* Claes Held, MD, PhD,† John H. Alexander, MD, MHS,‡
Renato D. Lopes, MD, PhD,‡ Raffaele De Caterina, MD, PhD,§ Daniel M. Wojdyla, MS,‡
Kurt Huber, MD,|| Petr Jansky, MD,¶ Philippe Gabriel Steg, MD,# Michael Hanna, MD,**
Laine Thomas, PhD,‡ Lars Wallentin, MD, PhD,‡ Christopher B. Granger, MD‡

*Boston, Massachusetts; Uppsala, Sweden; Durham, North Carolina; Chieti, Italy; Vienna, Austria;
Prague, Czech Republic; Paris, France; and Princeton, New Jersey*

- Compared with warfarin, major extracranial hemorrhage associated with apixaban led to reduced hospitalization, medical or surgical intervention, transfusion, or change in antithrombotic therapy.
- Major hemorrhage followed by mortality within 30 days occurred half as often in apixaban-treated patients than in those receiving warfarin (HR 0.50, 95% CI: 0.33 to 0.74; $p < 0.001$).
- Older age, prior hemorrhage, prior stroke or transient ischemic attack, diabetes, lower creatinine clearance, decreased hematocrit, aspirin therapy, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs were independently associated with an increased risk.

Reálná praxe








Přímá orální antikoagulancia

Data z reálné praxe

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Number of NOAC-treated patients	~190 000 ¹⁻¹⁵	~87 000 ^{11-13,15-18}	8785 ¹³	—
Comparison with warfarin	~169 000 ^{1-4,6-13,15}	~20 000 ^{11,12,18}	—	—
Effectiveness vs warfarin?	✓ ^{1-4,6,7}	—	—	—
Safety vs warfarin?	✓ ^{1-4, 6-13}	✓ ^{12,13}	—	—
Healthcare resource utilization data?	✓ ¹⁵	✓ ¹⁹	—	—

1. Graham et al. Circulation 2015; 2. Villines et al. Thromb Haemost 2015; 3. Seeger et al. Thromb Haemost 2015; 4. Lauffenburger et al. J Am Heart Assoc 2015; 5. Beyer-Westendorf et al. Thromb Haemost 2015; 6. Larsen et al. J Am Coll Cardiol 2013; 7. Larsen et al. Am J Med 2014a; 8. Hernandez et al. JAMA Intern Med 2015; 9. Larsen et al. Am J Med 2014b; 10. Larsen et al. Am J Med 2014c; 11. Staerk et al. Europace 2015; 12. Chang et al. BMJ 2015; 13. Abraham et al. BMJ 2015; 14. Tepper et al. Presented at ESC 2015; 15. Sussman et al. Presented at AMCP 2014; 16. Camm et al. Eur Heart J 2015; 17. Tamayo et al. Clin Cardiol 2015; 18. Beyer-Westendorf et al. Blood 2014; 19. Laliberté et al. Adv Ther 2015

WHAT COMPARATIVE REAL-WORLD HCRU DATA ARE PUBLISHED FOR THE NOACS?

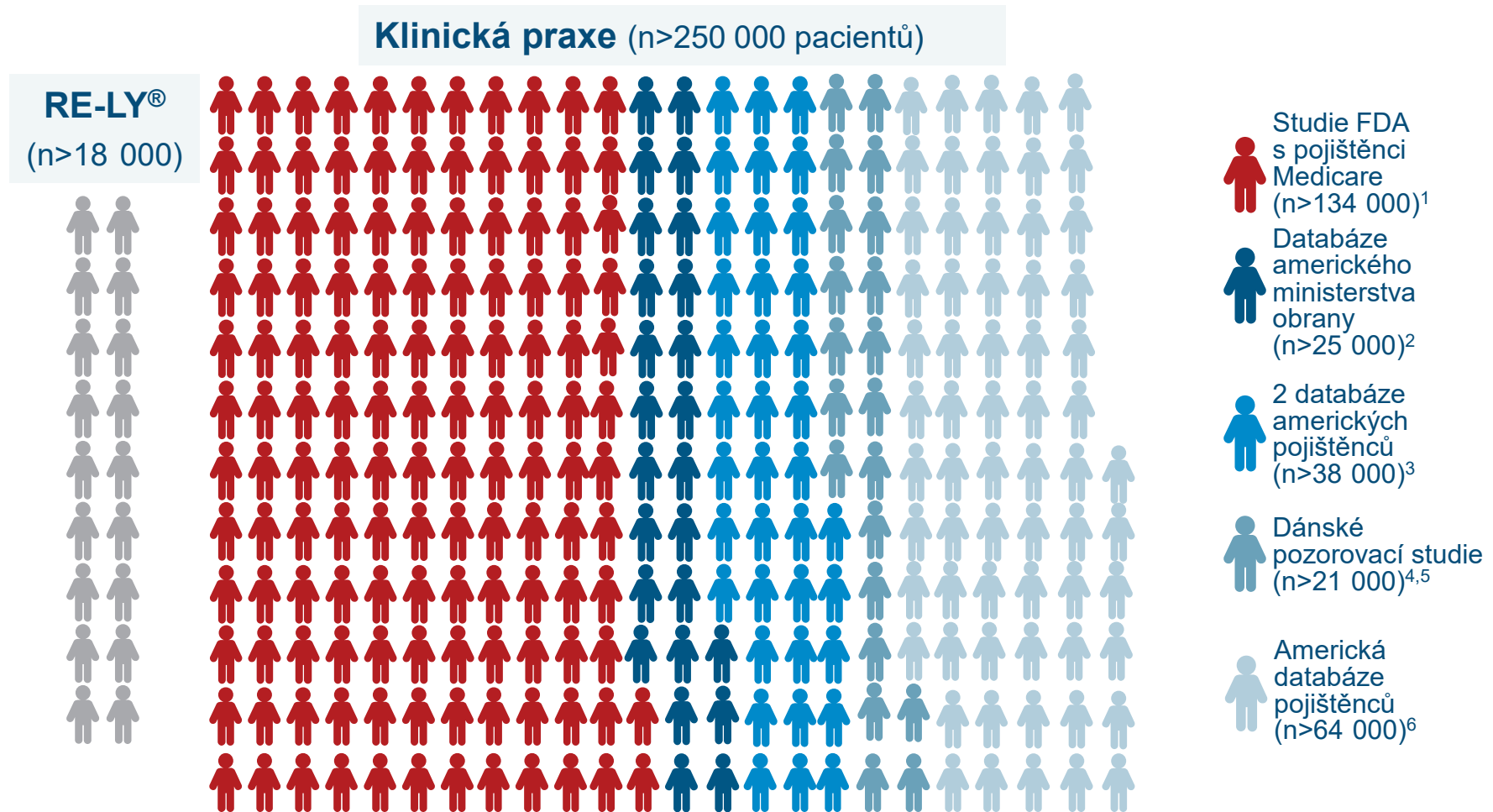
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Total number of patients	11 842 ^{1-10*}	4506 ¹¹	Not available	Not available
Hospitalisations	 1-10	 11	—	—
Emergency room visits	 1-10	 11	—	—
Outpatient visits	 3,4, 7-9	 11	—	—
Medication persistence	 3-10*	—	—	—

Dabigatran has the largest body of real-world HCRU evidence of any NOAC¹⁻¹⁰

***Dabigatran medication persistence data n=9238. Above real world studies compare the respective NOAC to warfarin.**

1. Sussman M et al. AMCP Oct 2014, 2. Sussman et al. Manuscript Submitted;
3. Michels SL et al. AMCP April 2014; 4. Reynolds S et al. Manuscript Submitted; 5. Francis K et al. ACPM Feb 2013; 6. Zalesak M et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6:567-74; 7. Iorga SR et al. ACCP May 2014; 8. Bancroft T et al. Manuscript Submitted;
9. Fu A-C et al. ACPM Feb 2014; 10. Limone B et al. ACPM Feb 2015; 11. Laliberte F et al. Clin Ther 2015;37:554-562

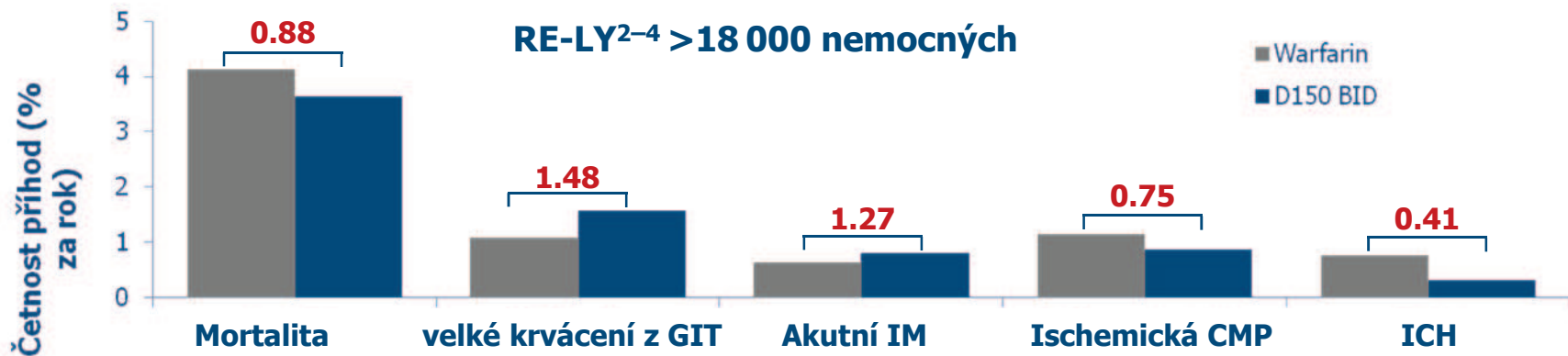
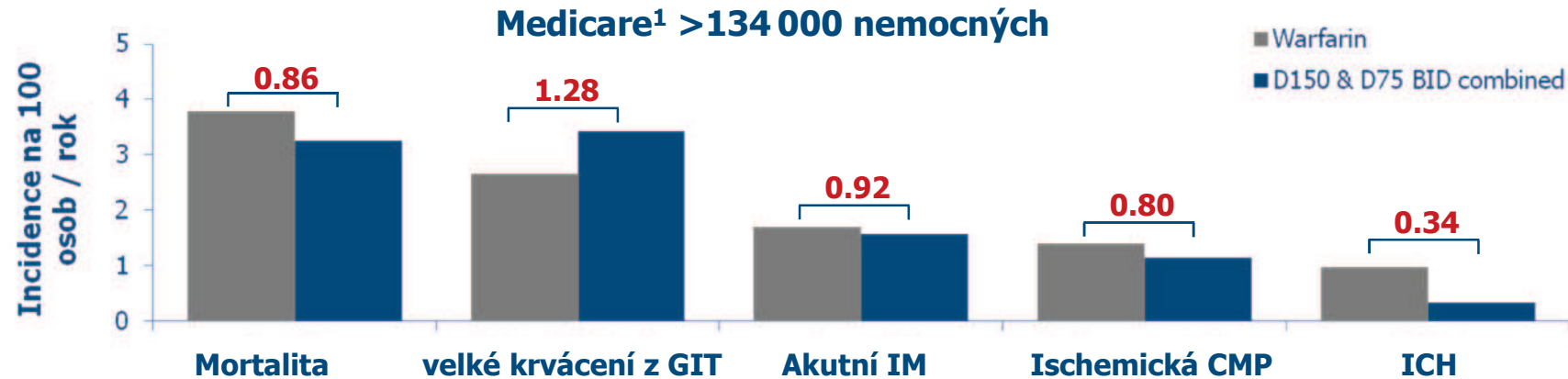
Rostoucí objem reálných dat pro > 250 000 pacientů potvrzuje bezpečnostní a účinnostní profil dabigatranu



Dávky Pradaxa® schválené v USA: Pradaxa® 150 mg 2x denně a Pradaxa® 75 mg 2x denně k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých s nevalvulární AF

1. Graham D.J. et al. Circulation 2015; 2. Villines T.C. et al. Circulation 2014; 3. Seeger J. et al. Circulation 2014; 4. Larsen T.B. et al. Am J Med 2014a; 5. Larsen T.B. et al. Am J Med 2014b; 6. Lauffenburger J.C. et al. J Am Heart Assoc 2015

Analýza FDA databáze MEDICARE je vs výsledky RE-LY



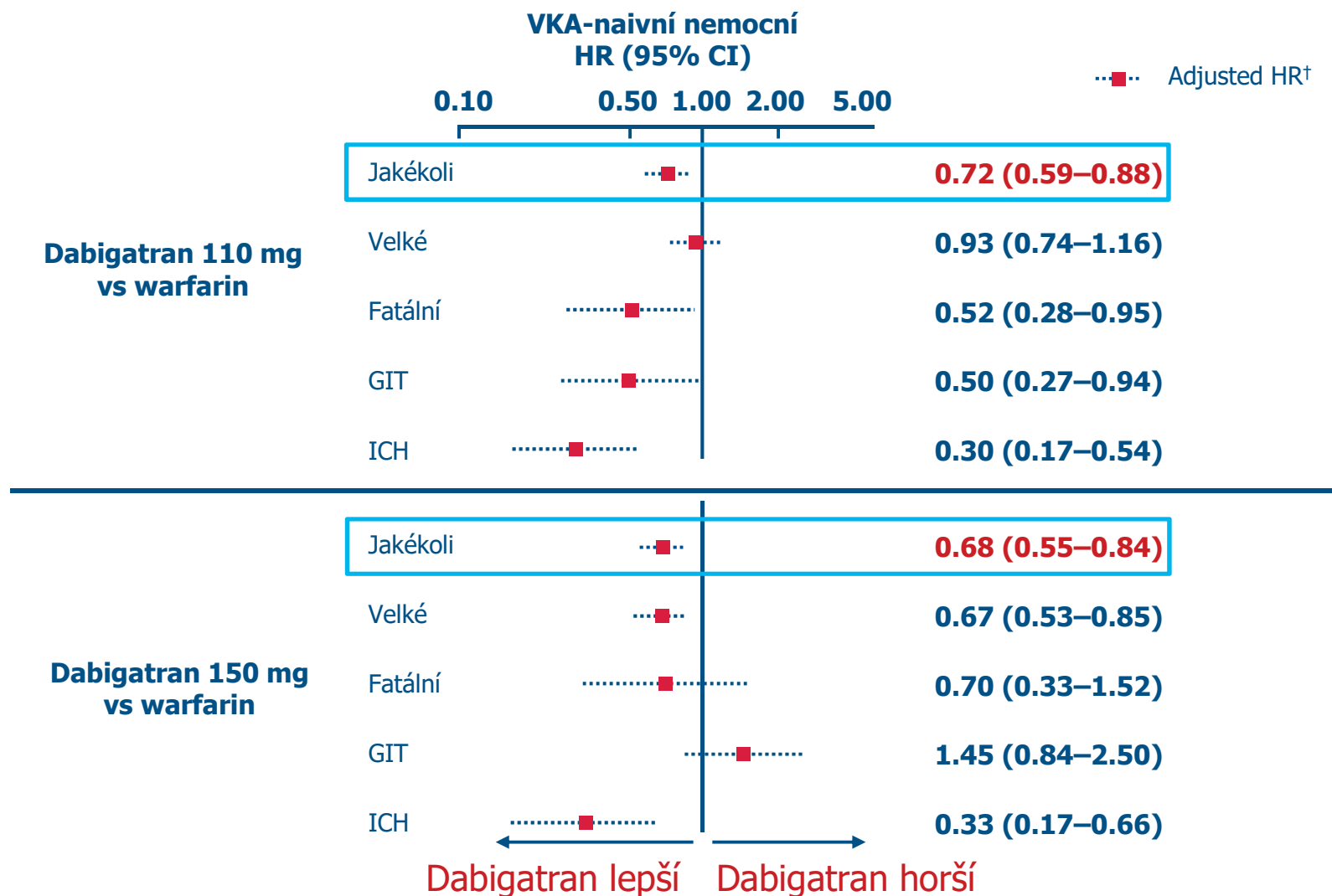
Čísla nad sloupci = HRs vs warfarin. D75 = dabigatran 75 mg; D150 = dabigatran 150 mg


1. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Graham D.J. et al. Circulation 2015;131:157–64

2. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51;

3. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6; 4. Pradaxa®: EU SPC, 2014

Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation.





Srovnání rizika krvácení v reálné praxi mezi pacienty s NVFS na apixabanu, dabigatranu, rivaroxabanu

(kohorta zahrnující nové uživatele a/nebo převedené z warfarinu)

Srovnání rizika krvácení v reálné praxi mezi pacienty s NVFS na apixabanu, dabigatranu, rivaroxabanu

Zdroj dat: databáze pojišťovny Marketscan earlyview

Vhodní pacienti: ≥ 18 let s NVFS, kterým indikováno NOAC nebo byli převedeni z warfarinu na NOAC v období 01/01/2013 – 31/10/2014

Počty pacientů:

- Apixaban 8 785
- Dabigatran 20 963
- Rivaroxaban 30 529

	Apixaban (n= 8785) (Ref)	Dabigatran (n=20963)	Rivaroxaban (n=30529)
Dávka, %			
snížená	16,9	12,0	20,3
Standartní	79,1	83,1	76,3
neznámá	4,0	4,9	3,4

Zadavatel: Bristol-Myers Squibb

P. Teper, J. Mardekian, C. Masseria, H. Phatak, S. Kamble, Y. Abdulsattar, W. Petkun, **GYH.Lip**;

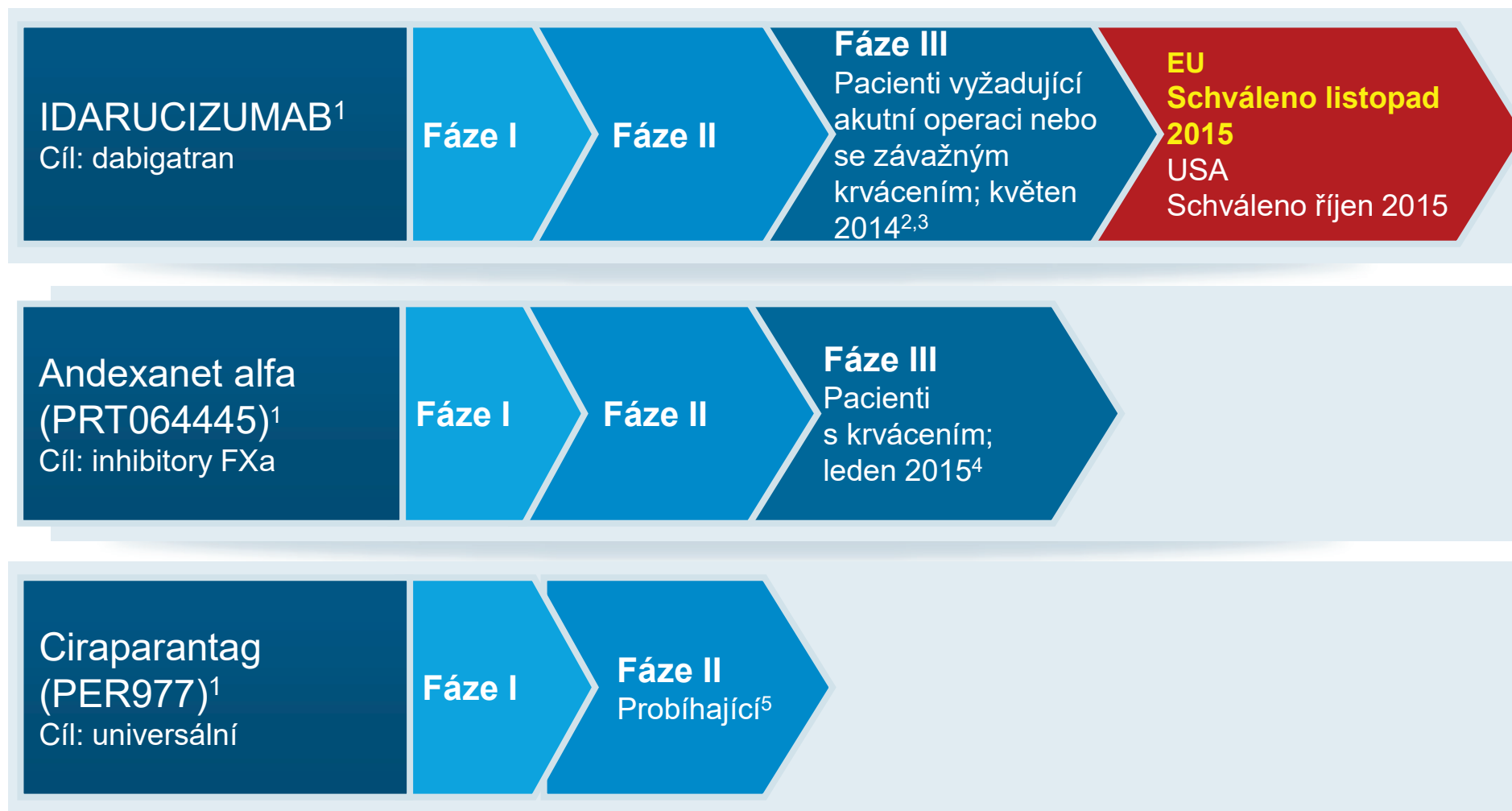
Presentováno ESC Londýn 2015

Srovnání rizika krvácení v reálné praxi v USA mezi pacienty s NVFS na apixabanu, dabigatranu, rivaroxabanu

	Adjustované HR (dabigatran vs apixaban)	Adjustované HR (rivaroxaban vs apixaban)
Závažné krvácení	0,99 (0,86-1,12)	1,34 (1,20-1,51)
Intrakraniální	1,08 (0,75-1,55)	1,41 (1,01-1,97)
Gastrointestinální	1,04 (0,83-1,32)	1,54 (1,23-1,91)
Jiné	0,96 (0,83-1,12)	1,33 (1,15-1,53)
Klinicky významné nezávažné	1,03 (0,95-1,12)	1,39 (1,28-1,51)
Gastrointestinální	1,24 (1,07-1,44)	1,50 (1,31-1,73)
Jiné	0,95 (0,85-1,05)	1,38 (1,25-1,51)
Všechna krvácení	1,03 (0,96-1,11)	1,37 (1,28-1,47)
Krvácení u hospitalizovaných pacientů	Adjustované HR (dabigatran vs apixaban)	Adjustované HR (rivaroxaban vs apixaban)
Všechna	0,95 (0,77-1,16)	1,52 (1,26-1,83)
Intrakraniální	1,15 (0,61-2,17)	1,36 (0,77-2,53)
Gastrointestinální	1,00 (0,77-1,29)	1,60 (1,26-2,03)
Jiné	0,81 (0,56-1,16)	1,46 (1,05-2,02)

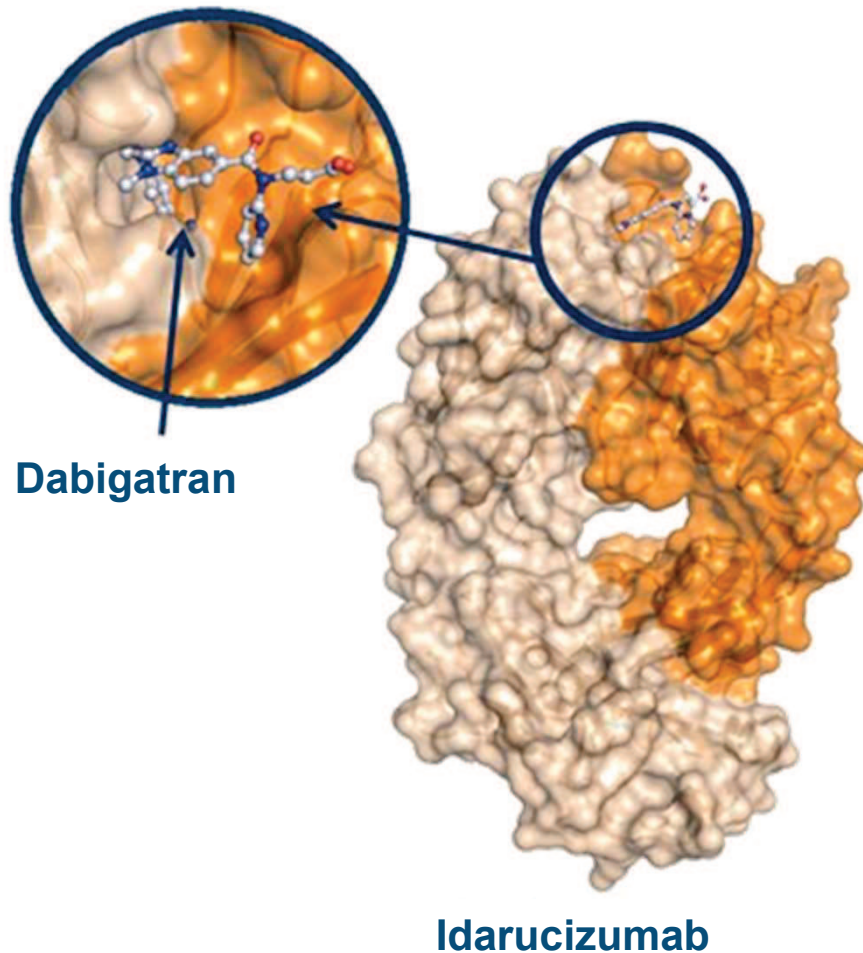
Antidota

Stádia vývoje přípravků pro antagonizaci účinku NOACs



1. Upraveno podle Greinacher et al. Thromb Haemost 2015; 2. Identifikační č. ClinicalTrials.gov: NCT02104947; 3. Pollack et al. Thromb Haemost. 2015; 4. Identifikační č. ClinicalTrials.gov: NCT02329327; 5. Identifikační č. ClinicalTrials.gov: NCT02207257

Idarucizumab byl vyvinut jako specifický přípravek k antagonizaci antikoagulačního účinku dabigatranu



➔ Fragment humanizované Fab

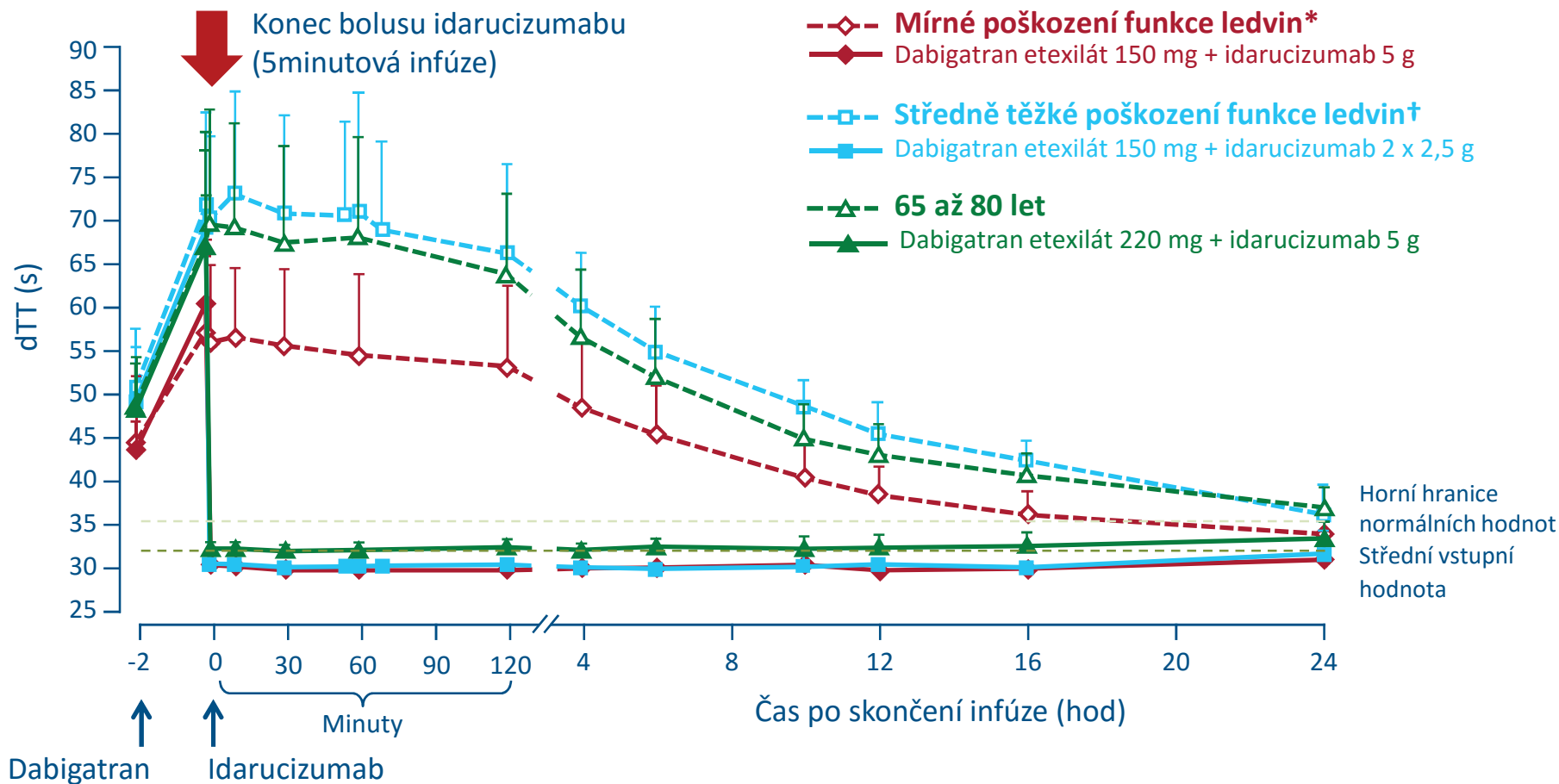
➔ Afinita ~ **350x vyšší** než afinita dabigatranu k trombinu

➔ Bez vnitřního prokoagulačního nebo antikoagulačního účinku

➔ Intravenózní podání formou bolusu nebo rychlé infúze; okamžitý nástup účinku

➔ Krátký poločas

Idarucizumab má **okamžitý a úplný** antagonistický účinek u zdravých starších dobrovolníků a u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin



U > 200 dobrovolníků nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí příhody spojené s lékem

*CrCl ≥ 60 až < 90 ml/min; †CrCl ≥ 30 až < 60 ml/min; AE - nežádoucí příhoda; dTT - dilutovaný trombinový čas
 Glund et al. ASH 2014; Glund et al. Lancet 2015; Glund et al. Thromb Haemost 2015

Praktické aspekty bezpečné léčby NOAC

- Zahajování léčby a sledování pacientů
- Měření antikoagulačního účinku
- Lékové interakce a farmakokinetika
- Změny antikoagulační léčby
- Zajištění adherence
- Chyby v dávkování
- Chronické renální onemocnění
- Podezření na předávkování, zvýšené hodnoty koagul. testů
- Řešení krvácivých komplikací
- Plánované operace, ablace
- Urgentní operace
- Fibrilace síní a ICHS
- Kardioverze
- Akutní CMP
- Malignity



Europace (2015) **17**, 1467–1507
doi:10.1093/europace/euv309

EHRA PRACTICAL GUIDE

Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme², Marco Alings³, Matthias Antz⁴, Hans-Christoph Diener⁵, Werner Hacke⁶, Jonas Oldgren⁷, Peter Sinnaeve², A. John Camm⁸, and Paulus Kirchhof^{9,10}

Advisors: Azhar Ahmad, M.D. (Boehringer Ingelheim Pharma), Jutta Heinrich-Nols, M.D. (Boehringer Ingelheim Pharma), Susanne Hess, M.D. (Bayer Healthcare Pharmaceuticals), Markus Müller, M.D., Ph.D. (Pfizer Pharma), Felix Münzel, Ph.D. (Daiichi-Sankyo Europe), Markus Schwertfeger, M.D. (Daiichi-Sankyo Europe), Martin Van Eickels, M.D. (Bayer Healthcare Pharmaceuticals), and Isabelle Richard-Lordereau, M.D. (Bristol Myers Squibb/Pfizer)

Document reviewers: Gregory Y.H. Lip, (Reviewer Coordinator; UK), Chern-En Chiang, (Taiwan), Jonathan Piccini, (USA), Tatjana Potpara, (Serbia), Laurent Fauchier, (France), Deirdre Lane, (UK), Alvaro Avezum, (Brazil), Torben Bjerregaard Larsen, (Denmark), Guiseppe Boriani, (Italy), Vanessa Roldan-Schilling, (Spain), Bulent Gorenek, (Turkey), and Irene Savelieva, (UK, on behalf of EP-Europace)

Závěr

1

Volba vhodné dávky NOAC s ohledem na věk pacienta, komorbidity, rizika komplikací.

2

**Případné krvácivé komplikace NOAC jsou málo časté a ve valné většině dobře řešitelné.
Dabigatran má schválené antidotum !**

3

Snížení rizika iCMP a rizika intrakraniálního krvácení významně převažuje potenciální riziko ostatních krvácivých komplikací