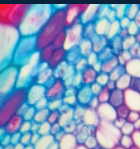


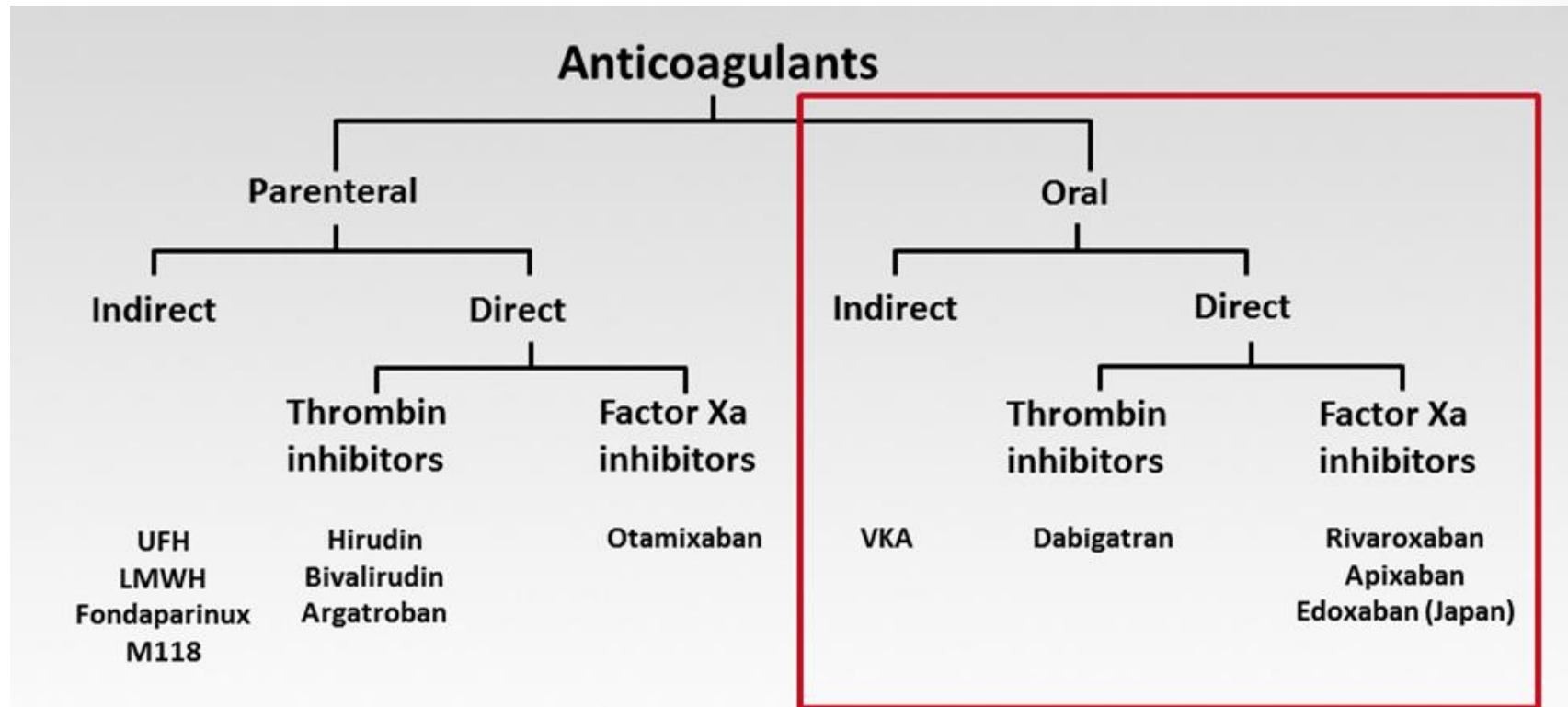


Nové orálne antikoagulanciá v liečbe venózneho tromboembolizmu

Juraj Maďarič

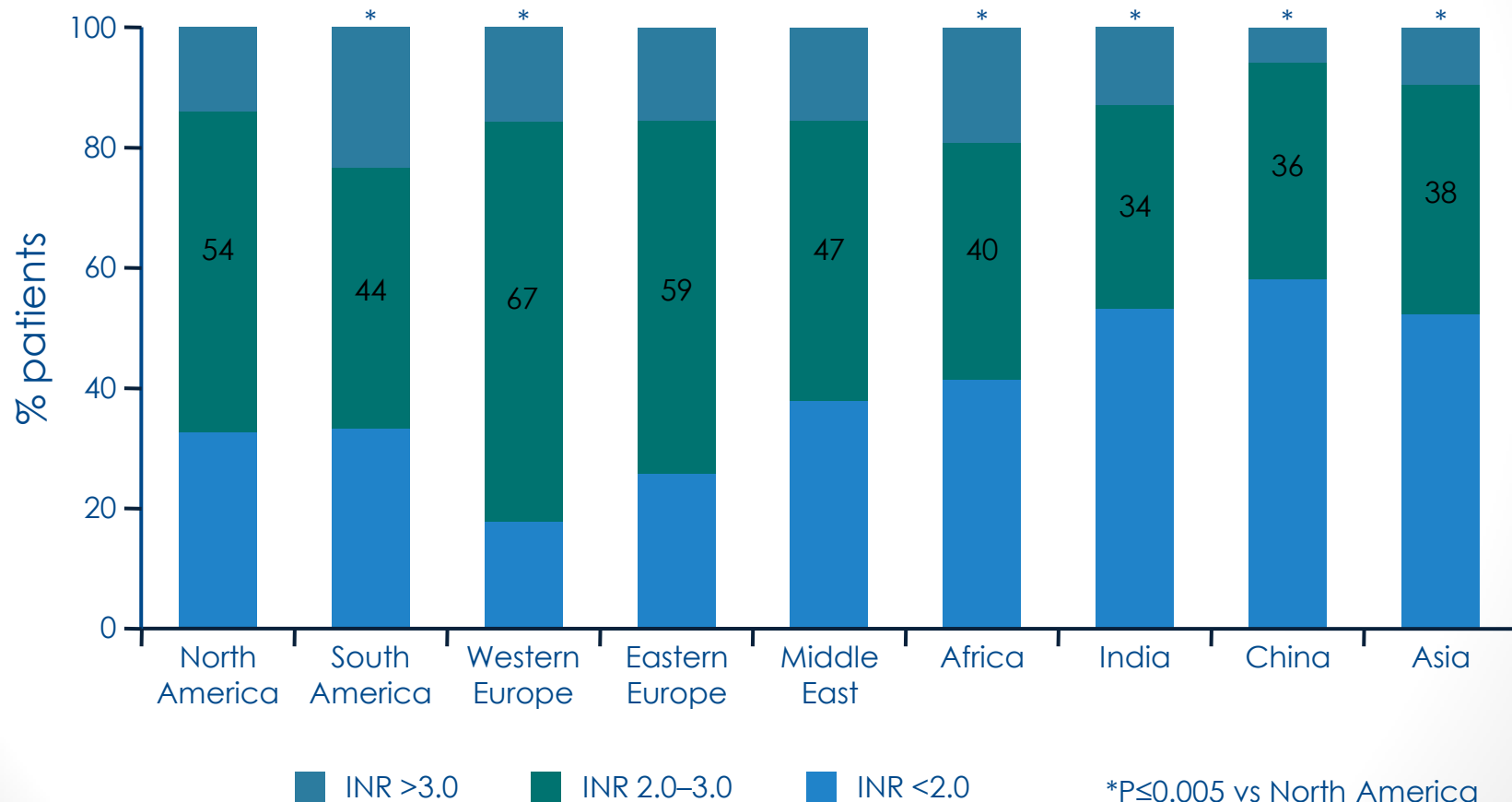


V súčasnosti dostupné antikoagulanciá



Účinná antikoagulačná liečba - warfarin

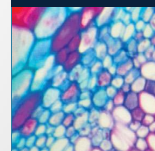
Na základe 3 posledných meraní INR (%)



Hlavné limitácie liečby warfarinom

- Úzke terapeutické okno – **veľká časť pacientov mimo terapeutického okna (do 60%!)**
- **Výskyt veľkého krvácania 2% počas prvých 6 mesiacov liečby warfarinom**
 - fatálne krvácanie 11% z krvácaní
 - intrakraniálne krvácanie 9% z veľkých krvácaní s rizikom mortality 46%

- Carrier M, et al. *Ann Intern Med* 2010
- Linkins LA, et al. *Ann Intern Med* 2003
- Douketis JD, et al. *Arch Intern Med* 2000
 - Healey J et al. *ESC* 2011

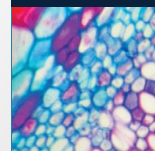


Rivaroxaban – indikácia VTE do 1.7.2014

- Liečba hlbkej venóznej (HVT) a prevencia rekurencie HVT a pľúcnej embólie (PE) po akútnej HVT u dospelých

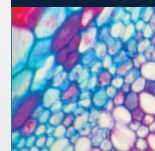
Indikačné obmedzenie

- **Liečba hlbkej venóznej trombózy pri neúčinnosti warfarínu definovanej ako hodnota INR pod 2.0 po troch týždňoch liečby potvrdená aspoň šiestimi meraniami**
 - **6 INR meraní počas 3 týždňov**, cca. každé 3 dni – v čase najväčšieho rizika embolických komplikácií a progresie trombózy
 - dosiahnutie INR nad 2.0 neznamená správnu (bezpečnú) antikoaguláciu
 - 1 meranie INR zo 6 s hodnotou nad 2 (TTR 17%) nemožno považovať za dobre kontrolovanú liečbu



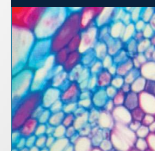
Návrh indikačného obmedzenia

- **Liečba hlbkej žilovej trombózy** a prevencia rekurencie hlbkej žilovej trombózy a pľúcnej embólie u pacientov s **proximálnou** (lokalizovaná vo vena poplitea a proximálnejšie) hlbokou žilovou trombózou, ktorá musí byť **objektívne potvrdená** (duplexným ultrazvukovým alebo venografickým vyšetrením)
- **Doba** uhrádzanej liečby **je limitovaná** na maximálne:
 - a) **3 mesiace** v prípade prvej vyprovokovanej hlbkej žilovej trombózy
 - b) **6 mesiacov** v prípade idiopatickej hlbkej žilovej trombózy
 - c) **12 mesiacov** v prípade opakovanej recidivujúcej hlbkej žilovej trombózy
 - d) **dlhodobo** u pacientov, u ktorých je indikovaná dlhodobá antikoagulačná liečba a sú **nevhodní na liečbu warfarínom**



Hlavné argumenty v prospech úpravy indikačného obmedzenia

1. **Odstrániť diskrimináciu občanov SR**
2. **Klinický benefit pre pacienta**
3. **Zvýšenie komfortu pre pacienta**
4. **Bez predpokladu masívneho navýšenia finančných nákladov** – väčšinou časovo obmedzená liečba u relat. menšej skupiny pacientov (FA 55 000 z nich po CMP 12 000; VTE 9 000 pacientov)



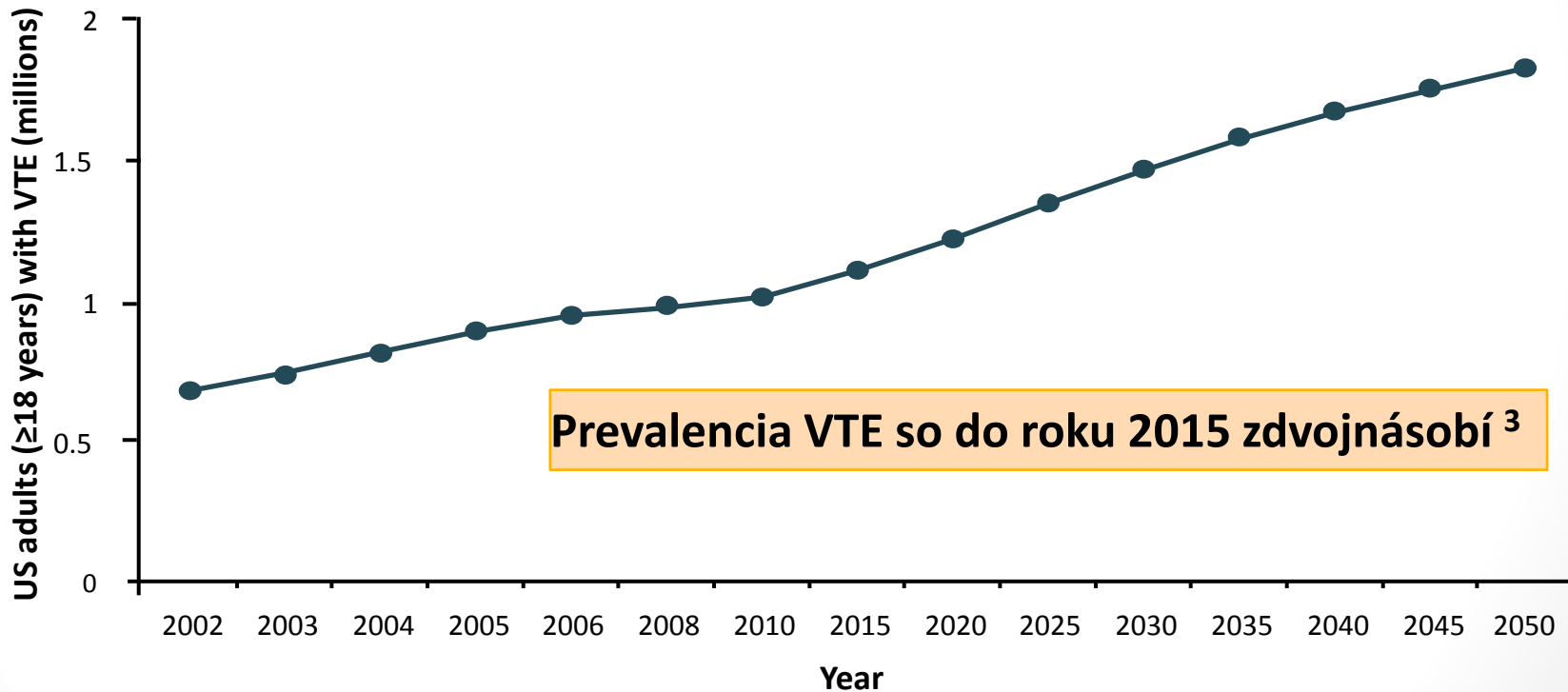
Perspektíva výskytu VTE



>750 000 VTE events/year¹



>900 000 VTE events/year²



1. Cohen AT et al. *Thromb Haemost* 2007

2. Roger VL et al. *Circulation* 2012

3. Deitelzweig SB et al. *Am J Hematol* 2011

Indikačné obmedzenia na úhradu lieku ZP

Rivaroxaban (Xarelto) v liečbe a sek.prevencii VTE

Proximálna HVT (vena poplitea a proximálnejšie)

+

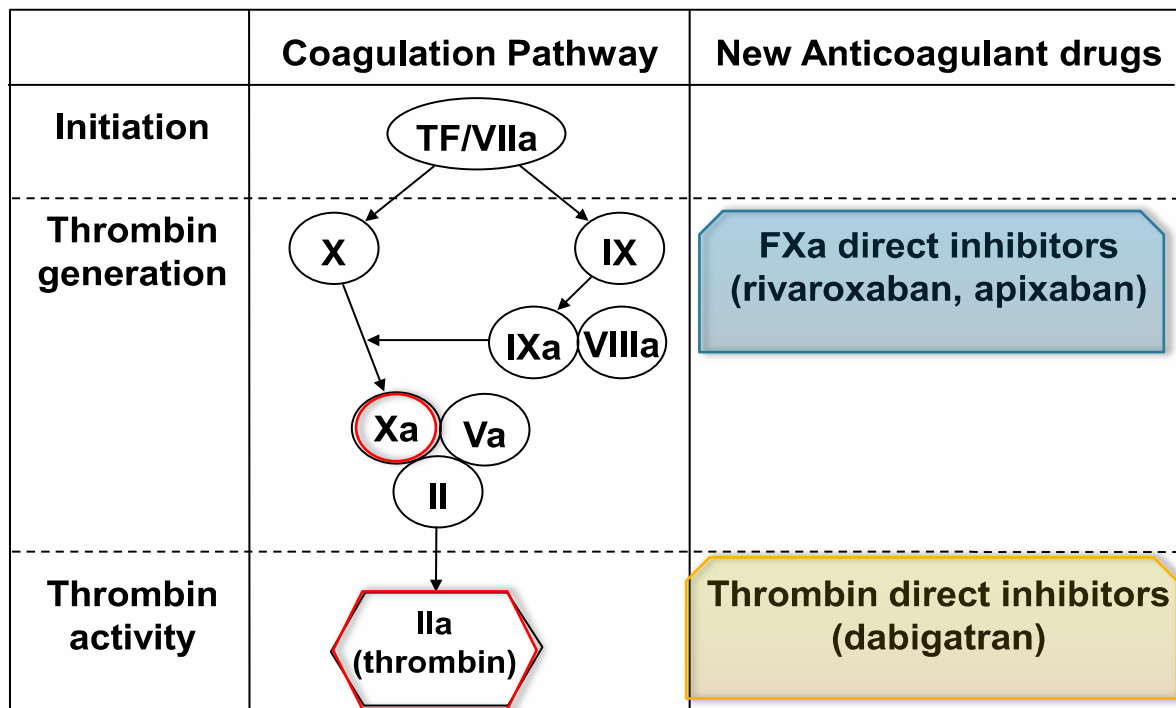
Objektívne potvrdenie HVT (Duplex USG, flebografia)



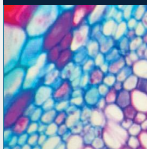
Úhrada liečby ZP maximálne:

- | | | |
|-----------|--|----------------|
| a) | Prvá vyprovokovaná HVT | 3 mes. |
| b) | Idiopatická HVT | 6 mes. |
| c) | Recidivujúca HVT | |
| | + aspoň jedno z: | |
| 1. | 2 merania zo 6-tich nie sú v rozmedzí INR 2-3 | 12 mes. |
| 2. | Recidíva HVT/PE napriek liečbe warfarínom | |
| 3. | Liečba warfarínom je kontraindikovaná | |

Nové p.o. lieky priamo ovplyvňujúce koagulačné faktory

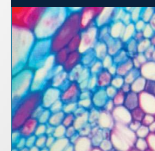


- jedna molekula fXa je zodpovedná za vznik asi 1000 molekúl trombínu
- **rivaroxaban, apixaban** inhibujú fXa priamo nezávisle na antitrombíne
- LMWH, fondaparín – nepriamo inhibítory fXa aktiváciou antitrombínu
- **dabigatran** – priamy inhibítor trombínu



Farmakodynamické charakteristiky NOAK

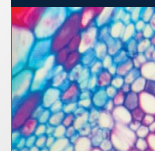
Charakteristika	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Cieľová molekula	Faktor Xa	Faktor Xa	Trombín (IIa)
Prodrug	Nie	Nie	Áno
Biologická dostupnosť	50%	80%	6%
Dávkovanie	2xdenne	2xdenne ... 1xdenne	2xdenne
T _{max}	3 – 4 h	2 – 4 h	1.25 – 6 h
Polčas	8 – 15 h	7 – 11 h	14 – 17 h
Vylučovanie obličkami	25%	35%	80%
Monitorovanie	Nie (Xa)	Nie (Xa)	Nie (aPTT,Hemoclot)



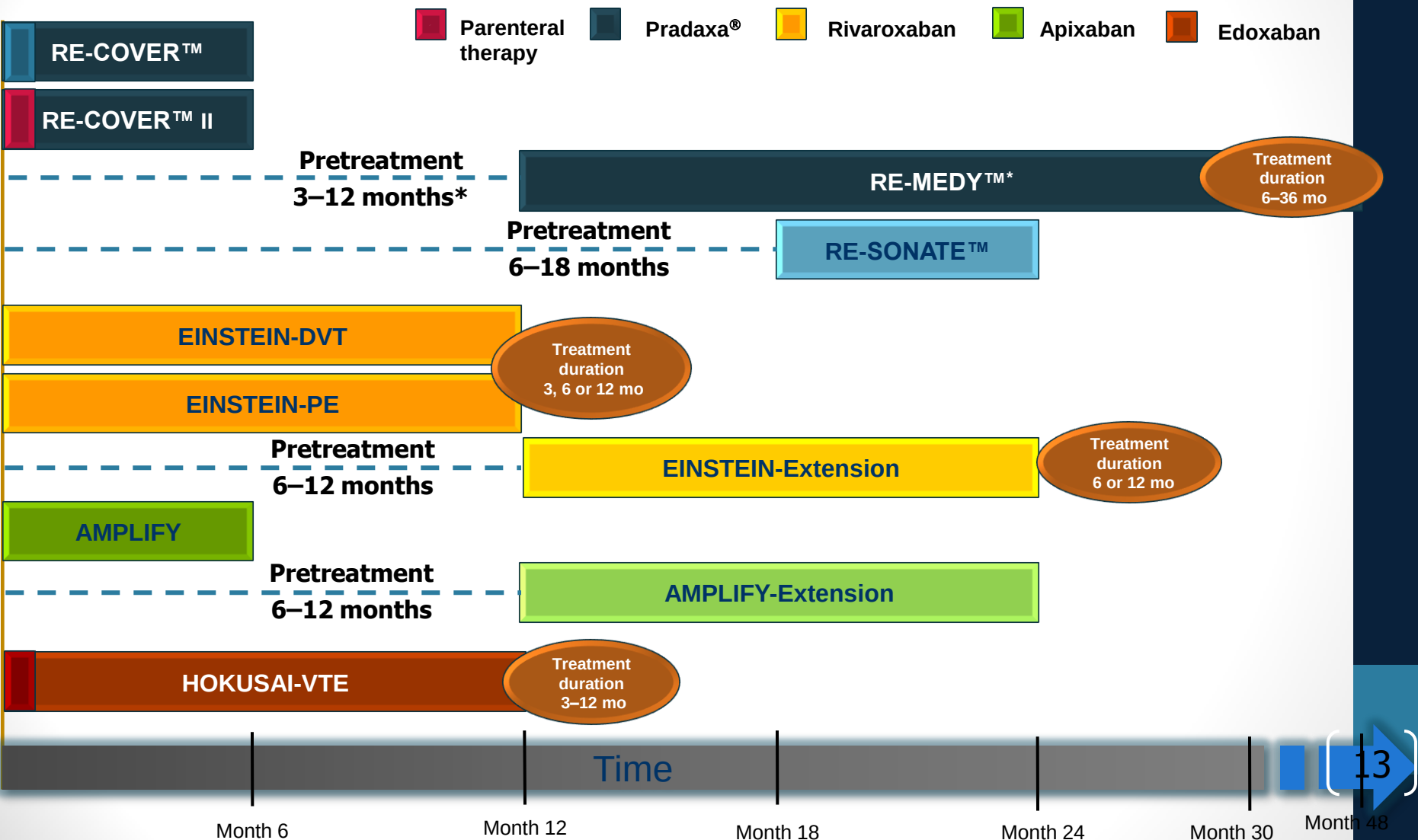
NOAK – VTE klinické štúdie

Skupiny	Látka	Prevenca VTE	Liečba a sekundárna prevencia VTE	Predĺžená liečba VTE
Antagonisti Xa	rivaroxaban	RECORD	EINSTEIN DVT EINSTEIN PE	EINSTEIN-EXT
	apixaban	ADVANCE	AMPLIFY VTE	AMPLIFY-EXT
	edoxaban	STARSE	HOKUSAI VTE	
Antagonisti trombínu (IIa)	dabigatran		RE-COVER RE-COVER II	RE-MEDY RE-SONATE

- Zjednodušené dávkovacie režimy
- Žiadne diétne obmedzenia
- Predvídateľný účinok bez potreby monitoringu
- Možnosť podávať fixné dávky

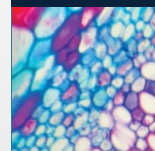


NOAK – VTE klinické štúdie

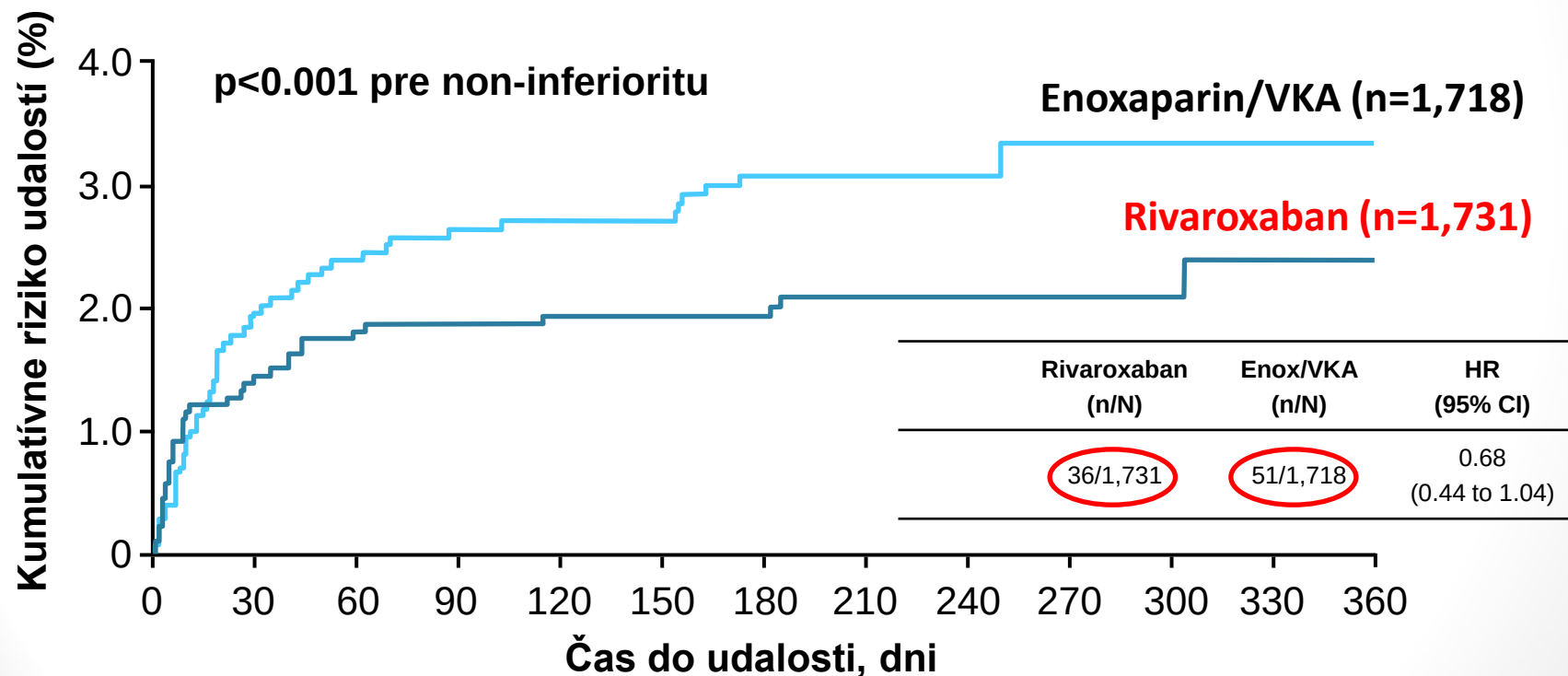


NOAK v klinických VTE štúdiách fázy III

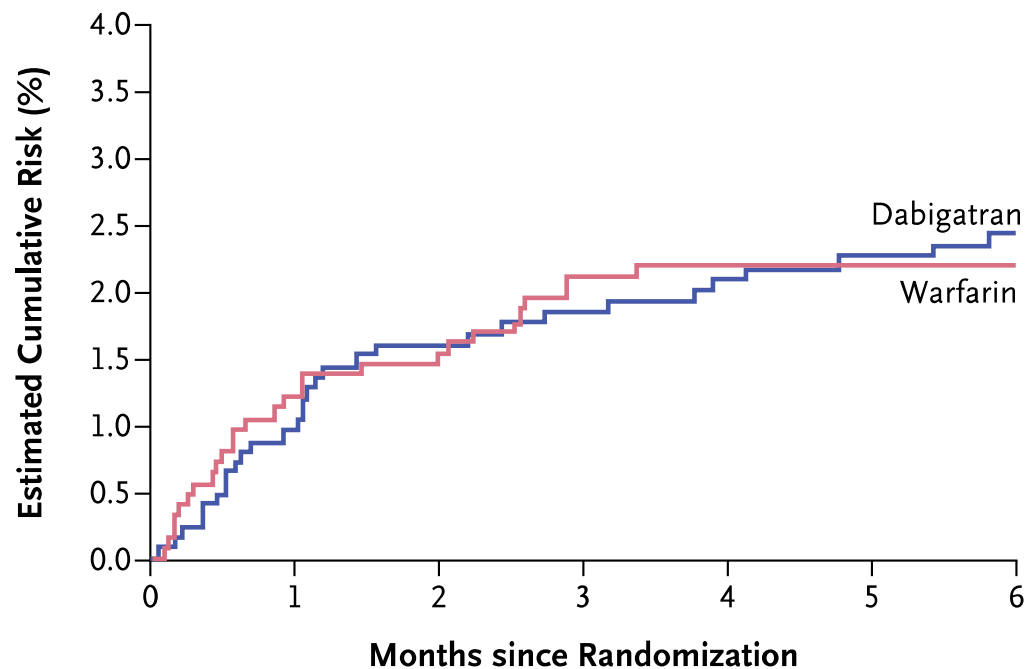
- **NOAK aspoň tak efektívne ako VKA**
- **NOAK rovnako bezpečné/bezpečnejšie ako VKA**
- **Adherencia k liečbe a vedľajšie účinky NOAK porovnateľné s VKA**



Účinnosť rivaroxabanu v liečbe a sek.prevencii VTE



Účinnosť dabigatranu v liečbe a sek.prevencii VTE



No. at Risk

Dabigatran	1274	1238	1221	1203	1192	1181	1024
Warfarin	1265	1215	1204	1194	1187	1174	998

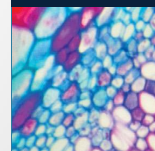
Kumulatívne riziko rekurencie VTE alebo s ňou spojennej mortality počas 6 mesačnej liečby

Účinnosť NOAK v prevencii rekurencie VTE

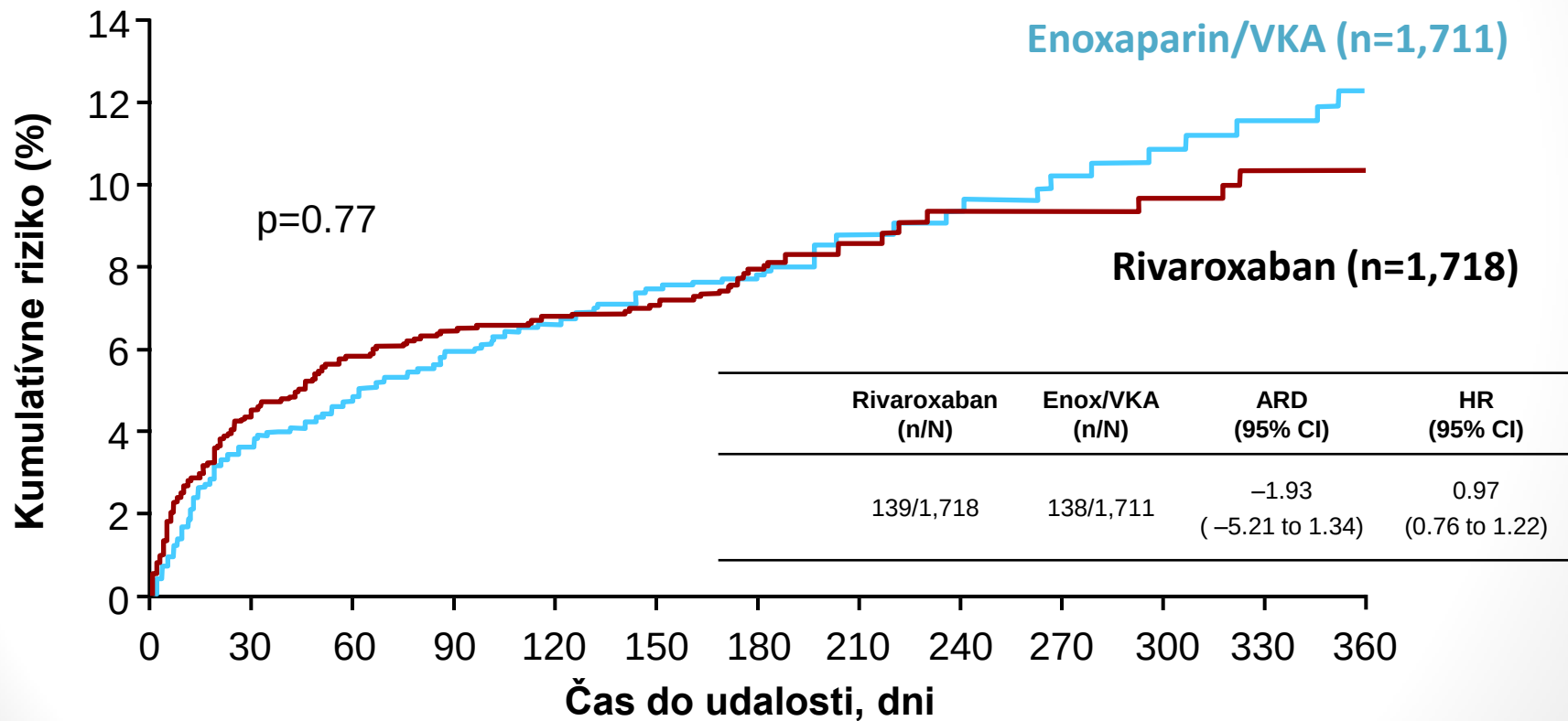
Rekurencia VTE

Trial	Agent	NOAC, %	Warfarin, %	HR (95% CI)
RE-COVER ^a	Dabigatran	2.4	2.1	1.10 (0.65-1.84)
EINSTEIN-DVT ^b	Rivaroxaban	2.1	3.0	0.68 (0.45-1.48)
EINSTEIN-PE ^c	Rivaroxaban	2.1	1.8	1.12 (0.75-1.68)
AMPLIFY ^d	Apixaban	2.3	2.7	0.84 (0.60-1.18)
HOKUSAI-VTE ^e	Edoxaban	3.2	3.5	0.89 (0.70-1.13)

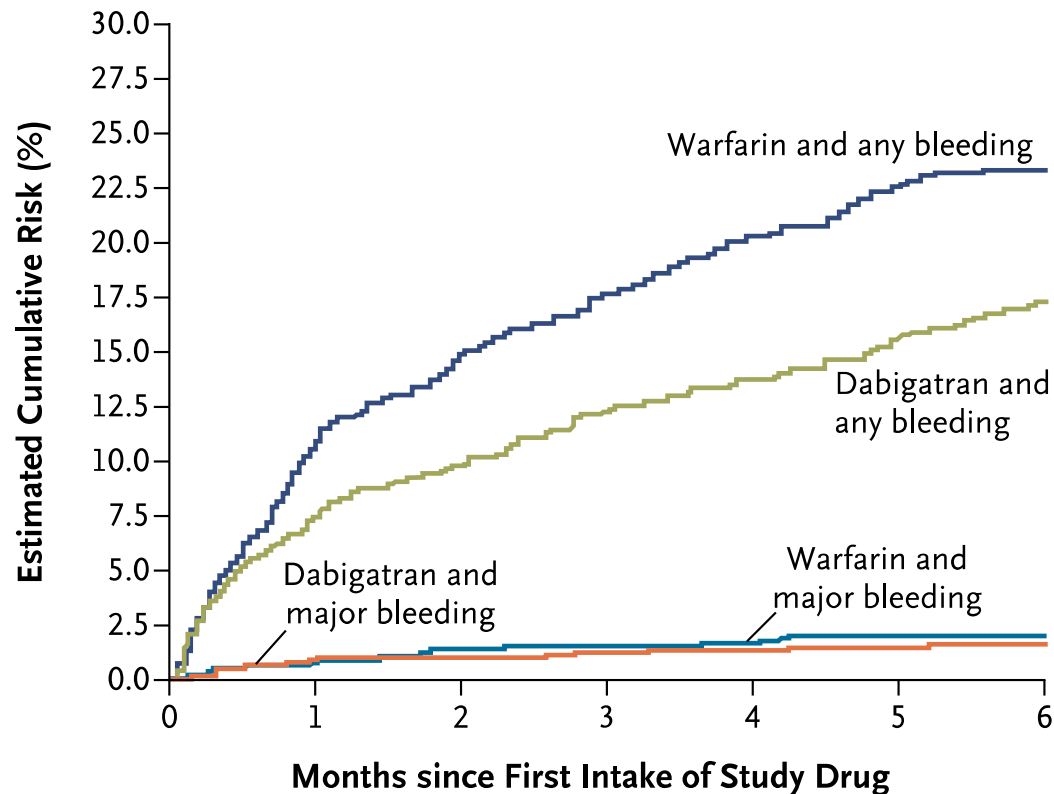
a. Schulman S, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-2352^[1]; b. EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-2510^[3]; c. EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-1297^[4]; d. Agnelli G, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808^[5]; e. Hokusai-VTE Investigators. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-1415.^[6]



Bezpečnosť rivaroxabanu v liečbe a sek.prevencii VTE



Bezpečnosť dabigatranu v liečbe a sek.prevencii VTE



Kumulatívne riziko krvácania počas 6 mesačnej liečby

Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

AMPLIFY randomized 5,395 patients to apixaban or conventional therapy with enoxaparin bridging to warfarin for 6 months.

	Apixaban (n = 2,691)	Conventional Therapy (n = 2,704)	RR (95% CI)
Recurrent VTE or Death Related to VTE	2.3%	2.7%	0.84 (0.60-1.18)
Major Bleeding	0.6%	1.8%	0.31 (0.17-0.55)

Conclusion: Apixaban was noninferior to enoxaparin/vitamin K antagonist for the primary efficacy endpoint but resulted in substantially less bleeding.

Agnelli G, et al. *N Engl J Med*.
2013;Epub ahead of print.

Bezpečnosť NOAK v liečbe VTE

Výskyt veľkého krvácania

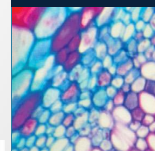
Trial	Agent	NOAC, %	Warfarin, %	HR (95% CI)
RE-COVER ^a	Dabigatran	1.6	1.9	0.82 (0.45-1.48)
EINSTEIN-DVT ^b	Rivaroxaban	0.8	1.2	0.65 (0.33-1.30)
EINSTEIN-PE ^c	Rivaroxaban	1.1	2.2	0.49 (0.31-0.79)
AMPLIFY ^d	Apixaban	0.6	1.8	0.31 (0.17-0.55)
HOKUSAI-VTE ^e	Edoxaban	1.4	1.6	0.84 (0.59-1.21)

a. Schulman S, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-2352^[1]; b. EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-2510^[3]; c. EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-1297^[4]; d. Agnelli G, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808^[5]; e. Hokusai-VTE Investigators. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-1415.^[6]

Klin.štúdie fázy 3 akútnej liečby VTE

	RE-COVER^a	EINSTEIN^{b,c}	AMPLIFY^d	Hokusai-VTE^e
Drug	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
N	5132	8282	5400	8240
Design	2× blind	PROBE	2× blind	2× blind
Indication	VTE	DVT or PE	VTE	VTE
Heparin bridge	Yes	No	No	Yes
Duration, mo	6	3, 6, 12	6	3, 6, 12

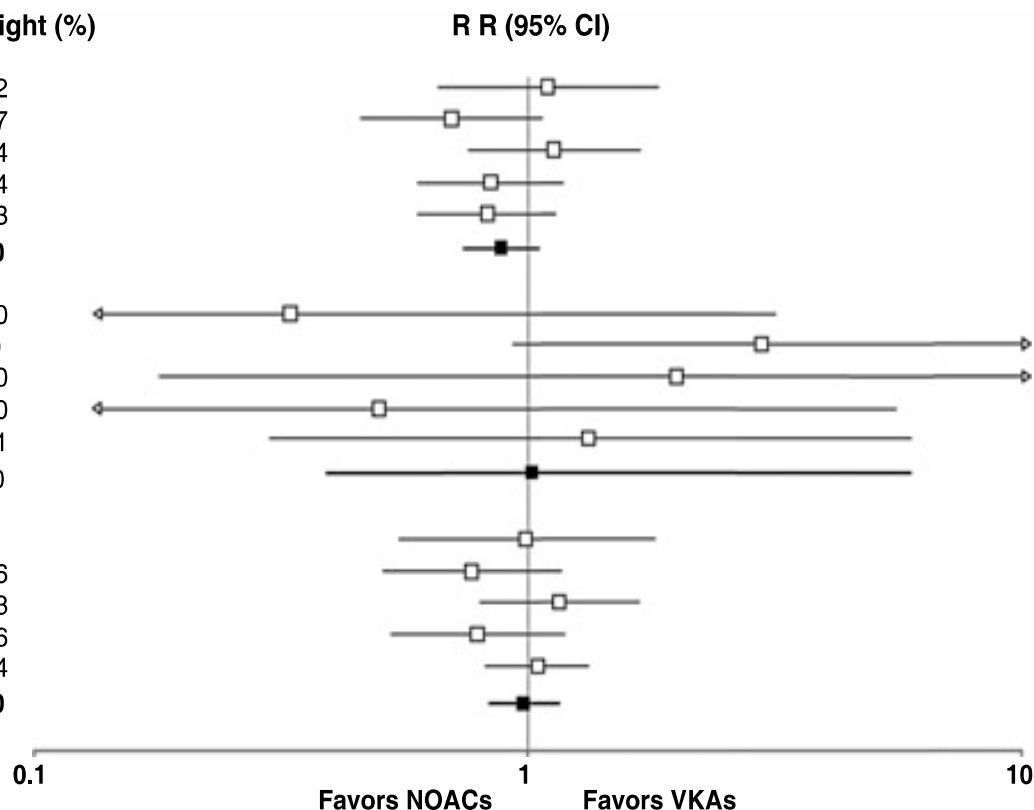
a. Schulman S, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-2352^[1]; b. EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-2510^[3]; c. EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-1297^[4]; d. Agnelli G, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808^[5]; e. Hokusai-VTE Investigators. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-1415.^[6]



Efektivita NOAK v liečbe akútnej VTE Meta-analýza

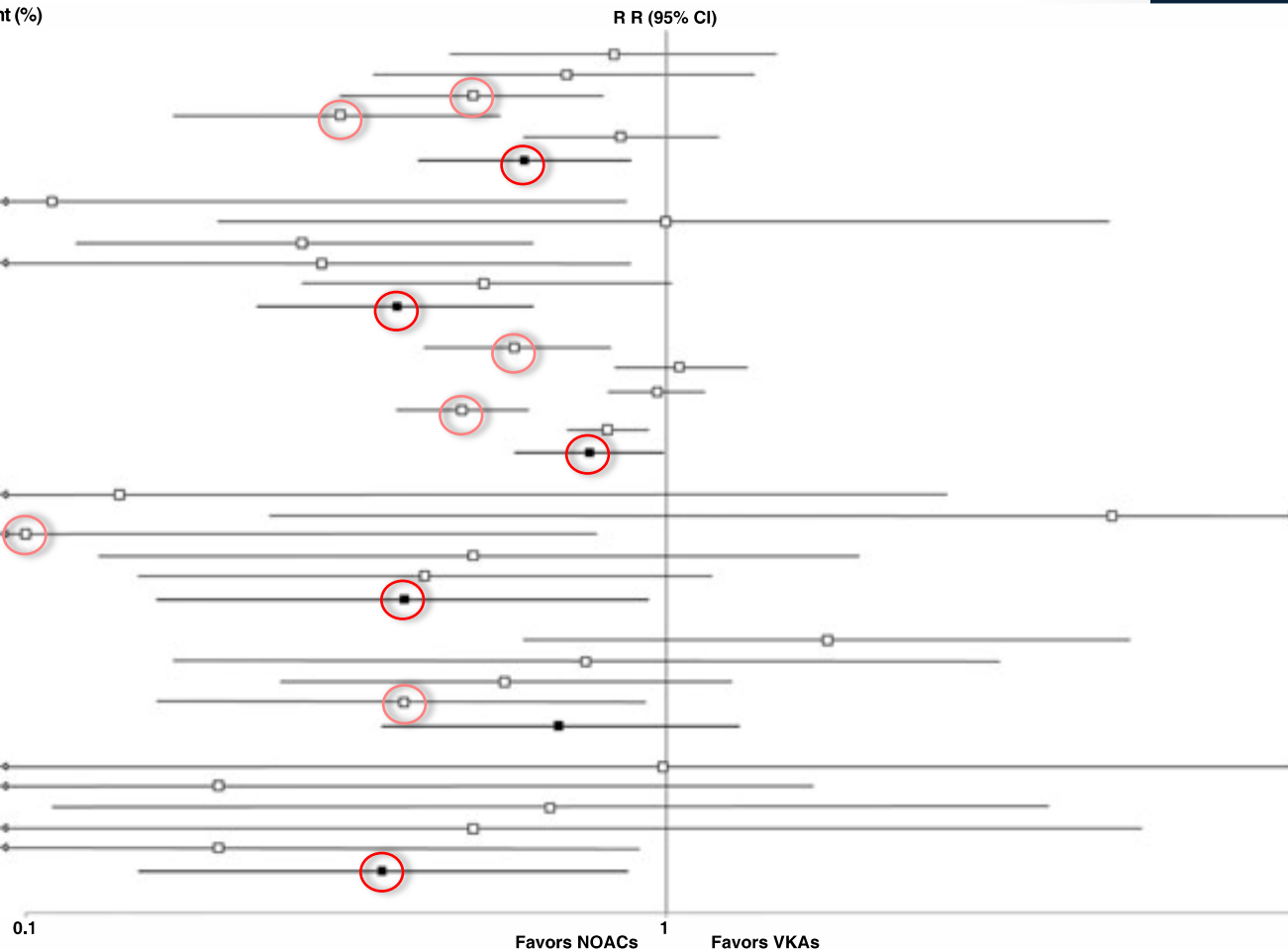
- 24.455 pacientov s akútnou VTE príhodou (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban versus warfarin = Einstein-DVT, Einstein-PE, Re-Cover, Amplify, Hokusai)

Outcome Study	R R	Lower limit	Upper limit	Weight (%)
Recurrent VTE				
Re-Cover (dabigatran)	1.10	0.66	1.84	11.2
Einstein-DVT (rivaroxaban)	0.70	0.46	1.07	16.7
Einstein-PE (rivaroxaban)	1.13	0.76	1.69	18.4
Amplify (apixaban)	0.84	0.60	1.18	25.4
Hokusai (edoxaban)	0.83	0.60	1.14	28.3
Subtotal ($I^2 = 0\%$, $P = 0.46$)	0.88	0.74	1.05	100
Fatal PE				
Re-Cover (dabigatran)	0.33	0.03	3.18	18.0
Einstein-DVT (rivaroxaban)	2.98	0.12	73.04	9.0
Einstein-PE (rivaroxaban)	2.00	0.18	21.99	16.0
Amplify (apixaban)	0.50	0.05	5.57	16.0
Hokusai (edoxaban)	1.33	0.30	5.96	41.1
Subtotal ($I^2 = 0\%$, $P = 0.71$)	1.02	0.39	5.96	100
Overall mortality				
Re-Cover (dabigatran)	0.99	0.55	1.81	7.1
Einstein-DVT (rivaroxaban)	0.77	0.51	1.17	14.6
Einstein-PE (rivaroxaban)	1.16	0.80	1.68	18.3
Amplify (apixaban)	0.79	0.53	1.19	15.6
Hokusai (edoxaban)	1.05	0.82	1.33	44.4
Subtotal ($I^2 = 0\%$, $P = 0.50$)	0.97	0.83	1.14	100



Bezpečnosť NOAK v liečbe akútnej VTE Meta-analýza

Outcome Study	R R	Lower limit	Upper limit	Weight (%)
Major bleeding				
Re-Cover (dabigatran)	0.83	0.46	1.49	18.2
Einstein-DVT (rivaroxaban)	0.70	0.35	1.38	15.9
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.50	0.31	0.80	21.8
Amplify (apixaban)	0.31	0.17	0.55	18.6
Hokusai (edoxaban)	0.85	0.60	1.21	25.5
Subtotal ($I^2 = 62\%$, $P = 0.03$)	0.60	0.41	0.88	100
Non-fatal bleeding at a critical site				
Re-Cover (dabigatran)	0.11	0.01	0.87	5.5
Einstein-DVT (rivaroxaban)	1.00	0.20	4.93	9.0
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.27	0.12	0.62	28.4
Amplify (apixaban)	0.29	0.09	0.87	17.4
Hokusai (edoxaban)	0.52	0.27	1.02	39.7
Subtotal ($I^2 = 13\%$, $P = 0.33$)	0.38	0.23	0.62	100
Clinically relevant non-major bleeding				
Re-Cover (dabigatran)	0.58	0.42	0.82	17.1
Einstein-DVT (rivaroxaban)	1.05	0.83	1.34	19.7
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.97	0.81	1.15	21.3
Amplify (apixaban)	0.48	0.38	0.61	20.0
Hokusai (edoxaban)	0.81	0.70	0.94	21.9
Subtotal ($I^2 = 88\%$, $P < 0.01$)	0.76	0.58	0.99	100
Non-fatal intracranial bleeding				
Re-Cover (dabigatran)	0.14	0.01	2.75	8.0
Einstein-DVT (rivaroxaban)	4.98	0.24	103.65	7.7
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.10	0.01	0.78	15.3
Amplify (apixaban)	0.50	0.13	2.01	28.3
Hokusai (edoxaban)	0.42	0.15	1.18	40.8
Subtotal ($I^2 = 20\%$, $P = 0.29$)	0.39	0.16	0.94	100
Major gastrointestinal bleeding				
Re-Cover (dabigatran)	1.79	0.60	5.33	22.9
Einstein-DVT (rivaroxaban)	0.75	0.17	3.33	14.5
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.56	0.25	1.27	32.4
Amplify (apixaban)	0.39	0.16	0.93	30.1
Subtotal ($I^2 = 37\%$, $P = 0.19$)	0.68	0.36	0.30	100
Fatal bleeding				
Re-Cover (dabigatran)	0.99	0.06	15.88	10.3
Einstein-DVT (rivaroxaban)	0.20	0.02	1.70	17.1
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.66	0.11	3.97	24.7
Amplify (apixaban)	0.50	0.05	5.54	13.7
Hokusai (edoxaban)	0.20	0.04	0.91	34.2
Subtotal ($I^2 = 0\%$, $P = 0.75$)	0.36	0.15	0.87	100

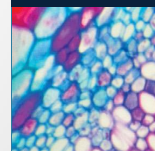


- *Van Der Hulle T, et al. J Thromb Haemost 2014*

Efektivita a bezpečnosť NOAK v liečbe akútnej VTE – Meta-analýza

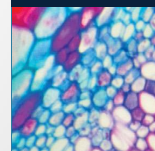
- 24.455 pacientov s akútnou VTE príhodou (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban versus warfarin = Einstein-DVT, Einstein-PE, Re-Cover, Amplify, Hokusai)

	NOAK	VKA	NNT s NOAK na prevenciu 1 príhody
Rekurencia VTE	2.0%	2.2%	417
Fatálna PE	0.07%	0.07%	10000
Mortalita	2.4%	2.4%	1000
Fatálne krvácanie	0.06%	0.17%	1111
Veľké krvácanie	1.1%	1.7%	149
Klinicky relevantné malé krvácanie	6.6%	8.4%	56
Nefatálne intrakraniálne krvácanie	0.09	0.25	714

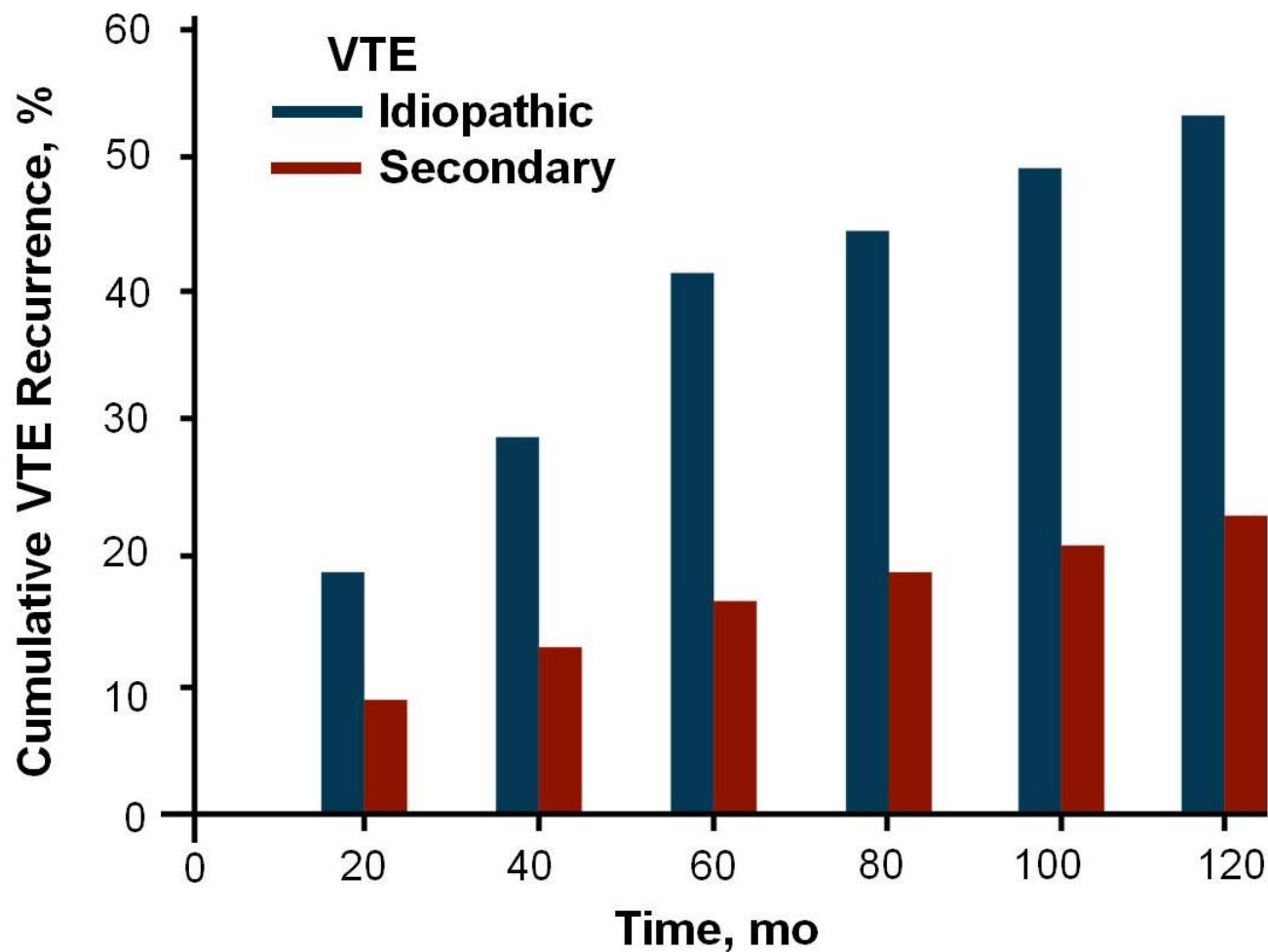


NOAK v dlhodobej liečbe a prevencii VTE

Skupiny	Látka	Prevencia VTE	Liečba a sekundárna prevencia VTE	Predĺžená liečba VTE
Antagonisti Xa	rivaroxaban	RECORD	EINSTEIN DVT EINSTEIN PE	EINSTEIN-EXT
	apixaban	ADVANCE	AMPLIFY VTE	AMPLIFY-EXT
	edoxaban	STARSE	HOKUSAI VTE	
Antagonisti trombínu (IIa)	dabigatran		RE-COVER RE-COVER II	RE-MEDY RE-SONATE

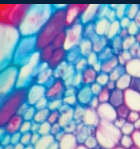


Riziko rekurencie VTE po prerušení antikoagulačnej liečby



NOAK v dlhodobej liečbe a prevencii VTE

	NOAK	Kontrola	FU
RE-MEDY (n=1430)	dabigatran 150mg/2xd	warfarin	6-36m
RE-SONATE (n=681)	dabigatran 150mg/2xd	placebo	do 12m
EINSTEIN-EXT (n=602)	rivaroxaban 20mg/d	placebo	6 alebo 12m
AMPLIFY-EXT (n=840) (n=813)	apixaban - 2.5mg/2xd apixaban - 5mg/2xd	placebo	12m

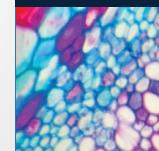


Výskyt **rekurencie VTE** v predĺžených štúdiách s NOAK

Rekurencia VTE

Štúdia	látka	NOAK (%)	Warfarin (%)	HR (95% CI)
RE-MEDY	Dabigatran	1.8	1.3	1.44 (0.78-2.64)

Štúdia	látka	NOAK (%)	Placebo (%)	HR (95% CI)
RE-SONATE	Dabigatran	0.4	5.6	0.08 (0.02-0.25)
EINSTEIN-EXT	Rivaroxaban	1.3	7.1	0.18 (0.09-0.39)
AMPLIFY-EXT	Apixaban 2.5mg	1.7	8.8	0.19 (0.11-0.33)
AMPLIFY-EXT	Apixaban 5mg	1.7	8.8	0.20 (0.11-0.34)

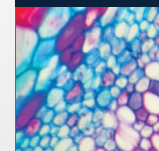


Výskyt veľkého krvácania v predĺžených VTE štúdiách s NOAK

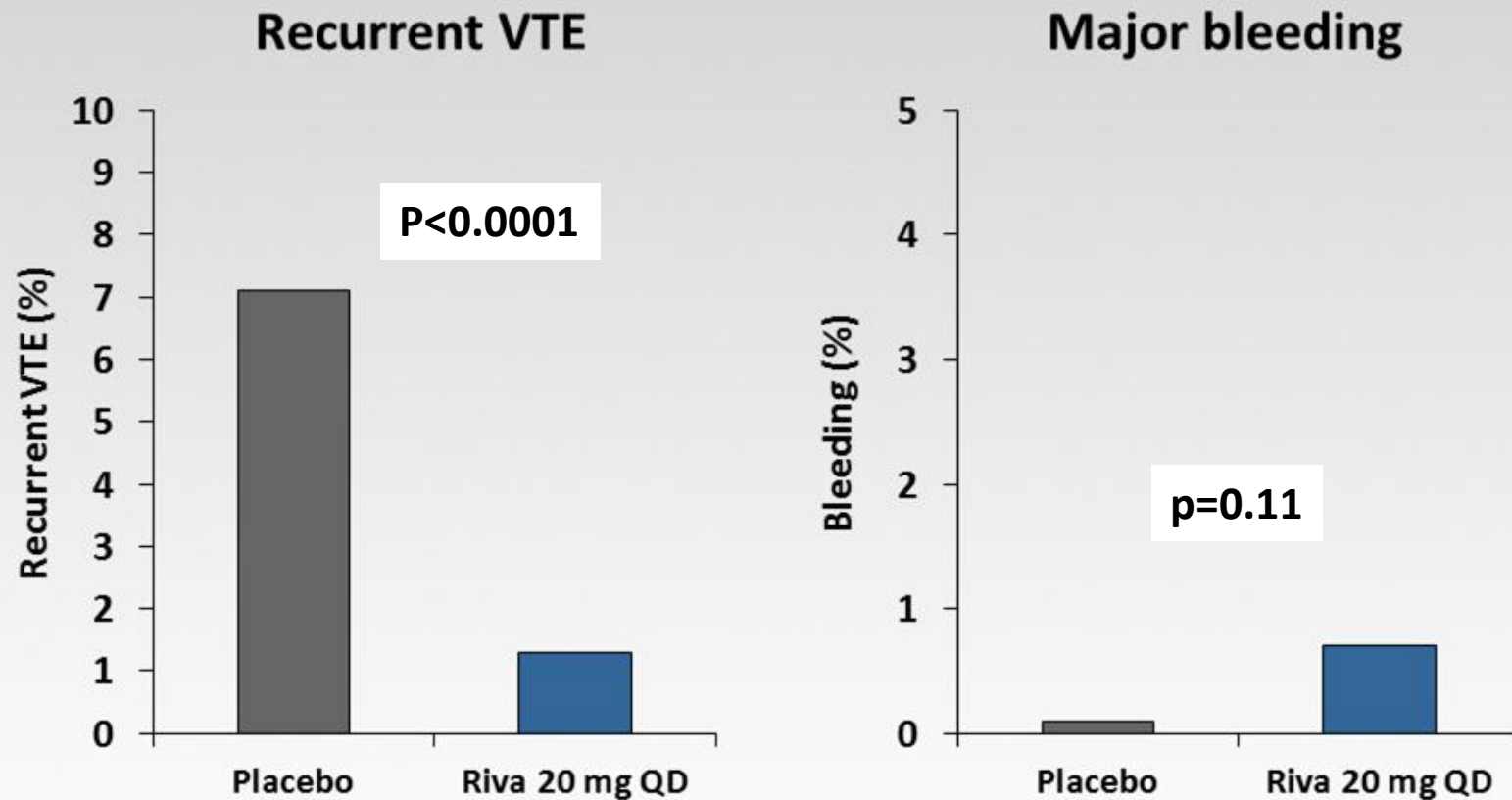
Výskyt veľkého krvácania

Štúdia	látka	NOAK (%)	Warfarin (%)	HR (95% CI)
RE-MEDY	Dabigatran	0.9	1.8	0.52 (0.27-1.02)

Štúdia	látka	NOAK (%)	Placebo (%)	HR (95% CI)
RE-SONATE	Dabigatran	0.3	0	nehodnotiteľné
EINSTEIN-EXT	Rivaroxaban	0.7	0	nehodnotiteľné
AMPLIFY-EXT	Apixaban 2.5mg	0.2	0.5	0.49 (0.09-2.64)
AMPLIFY-EXT	Apixaban 5mg	0.1	0.5	0.25 (0.03-2.24)

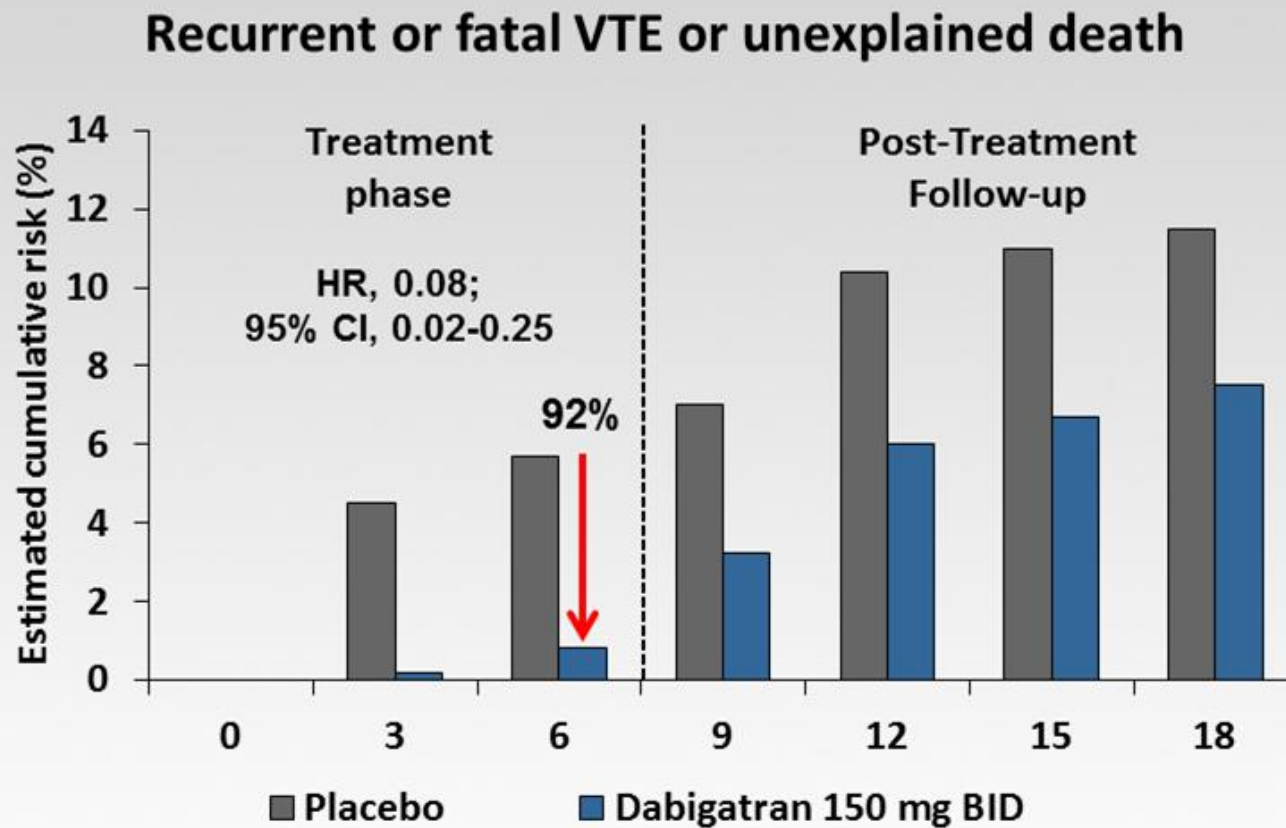


EINSTEIN-EXT: účinnosť a bezpečnosť rivaroxabanu v dlhodobej sek.prevencii VTE

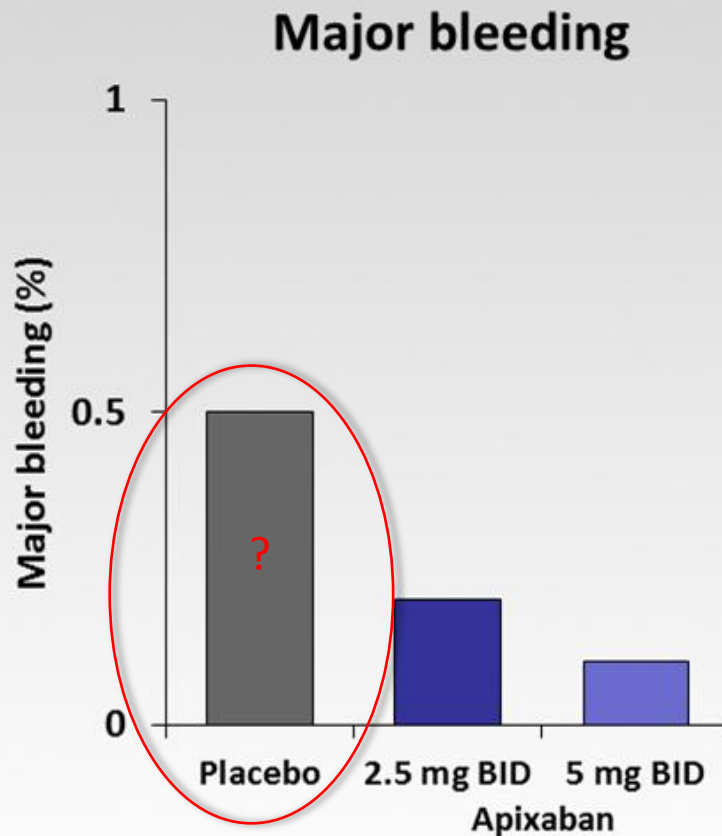
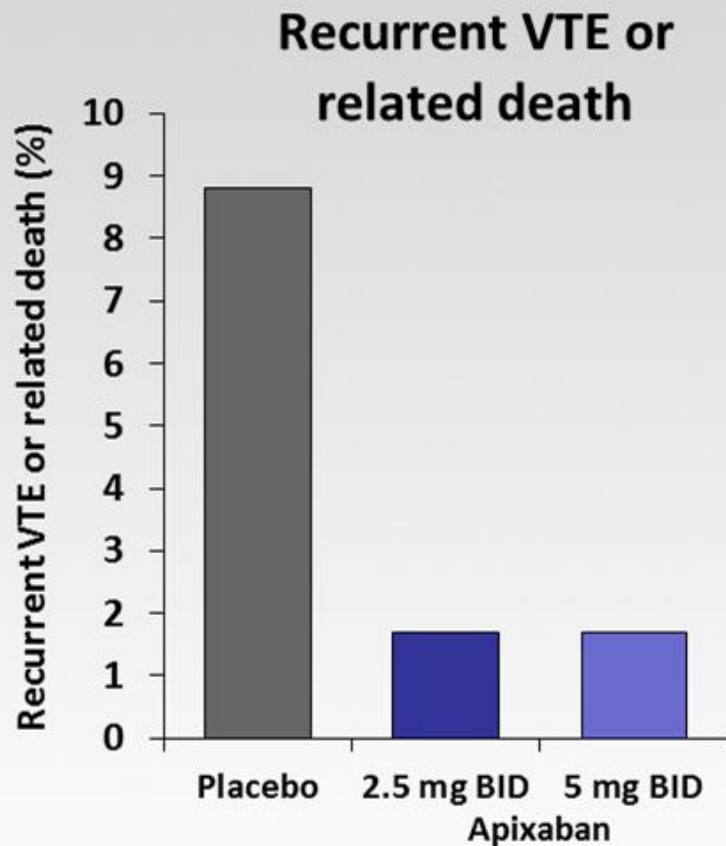


ARR = 5.8 – 15 pacientov musí byť liečených pre zabránenie 1 rekurencie VTE
NNH=139

RE-SONATE: účinnosť dabigatranu v dlhodobej sek.prevencii VTE



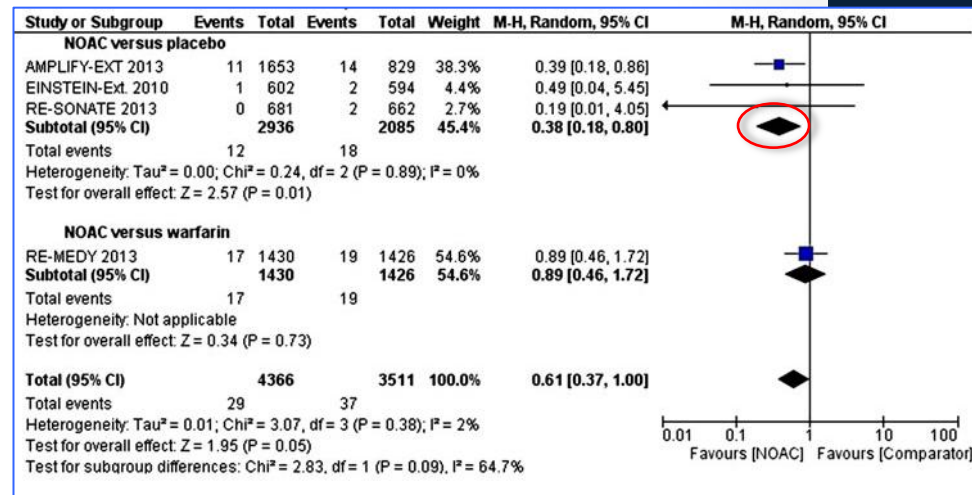
AMPLIFY-EXT: účinnosť a bezpečnosť rivaroxabanu v dlhodobej sek.prevencii VTE



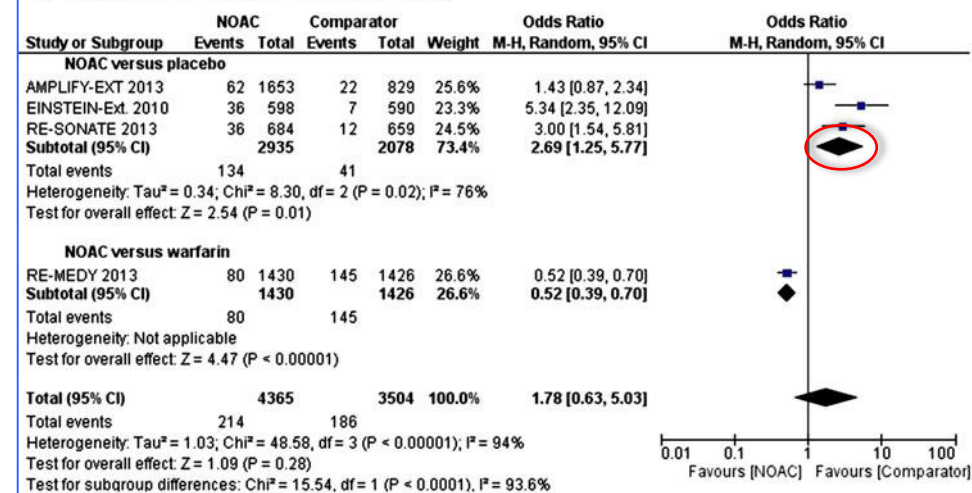
NOAK v dlhodobej liečbe a prevencii VTE

- NOAK významne znižujú riziko rekurencie VTE alebo mortality spojenj s VTE v porovnaní s placebom/warfarinom; OR 0.25, 95% CI 0.07-0.86; **NNT=30**

- NOAK spôsobujú významne vyššie riziko veľkého alebo klinicky relevantného krvácania v porovnaní s placebom; OR 2.69, 95% CI 1.25 to 5.77; **NNH=39**

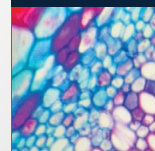


B Major or clinically relevant bleeding



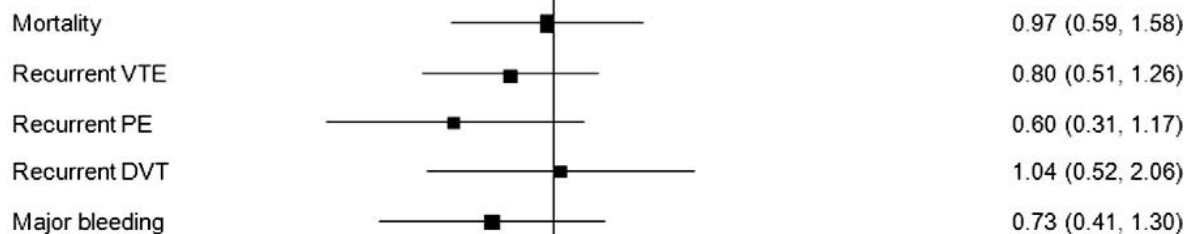
Príčiny lepšieho bezpečnostného profilu NOAK v porovnaní s VKA

- **Stabilnejší antikoagulačný účinok NOAK?**
- **Nižšie riziko intrakraniálneho krvácania**
 - zachovanie normálnych koncentrácií FVII a tvorby komplexu FVIIa-tkanivový faktor?
 - redukovaná supresia trombínu v mieste cerebrálneho poškodenia?
 - neschopnosť rivaroxabanu výraznejšie prechádzať hematoencefalickou bariérou?

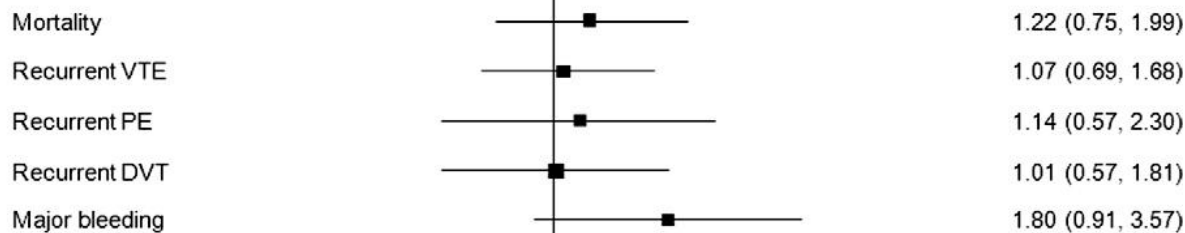


Nepriame porovnanie NOAK

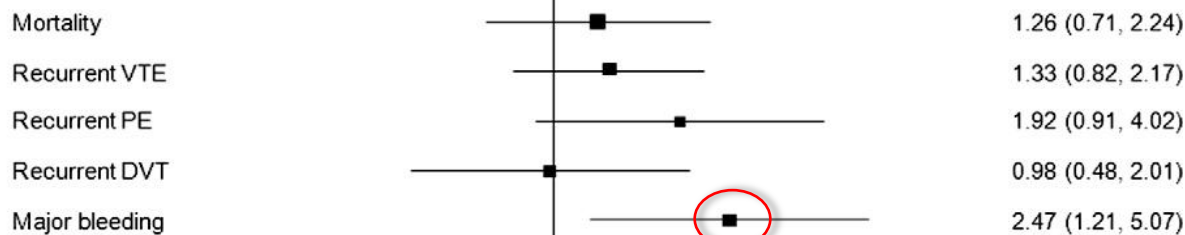
Rivaroxaban vs. dabigatran



Rivaroxaban vs. apixaban



Dabigatran vs. apixaban



0.2 0.5 1 2 5 10

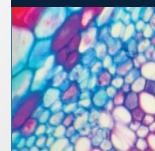
Koagulačné testy vo vzťahu k NOAK

Test	Trombínové inhibítory (dabigatran)	Inhibítory Faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban)	Komentár
aPTT	Áno	Nie	
Trombínový čas	Nie (možno na kvalitatívne stanovenie)	Nie	Veľmi citlivé
Anti-Xa	Nie	Áno	Neštandardizované
PČ	Nie	Áno	Pri rivaroxabane s využitím neoplastínu

dabigatran – **APTT** (lineárny vzťah medzi APTT a koncentráciou dabigatranu (po 200ng/ml), Hemoclot assay

Prečo/kedy kontrola lab.parametrov?

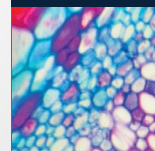
- Pri potrebe urgentného chirurgického výkonu
- Pred elektívnym výkonom na stanovenie pretrvávania antikoagulačného efektu
- Kontrola compliance
- Kontrola pri krvácavej komplikácii, resp. pri suspektom predávkovaní
- Kontrola pri novej trombóze
- Pri renálnej dysfunkcii, obezite, gravidite, u pediatrických pacientov



NOAK – potreba prerušenia liečby

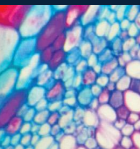
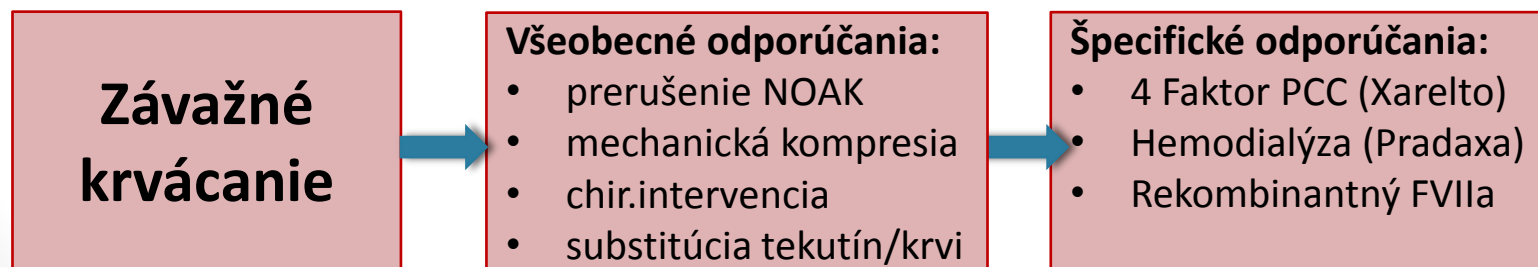
- **Operačný/intervenčný výkon**

- u pacientov s normálnou funkciou obličiek pred výkonom s nízkym rizikom hemoragických komplikácií (napr. kolonoskopia bez odstraňovania polypov) – **prerušenie NOAK 1 deň pred výkonom**
- u pacientov so zníženou funkciou obličiek ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$) a/alebo pred výkonom s vyšším rizikom hemoragických komplikácií – **prerušenie NOAK 2-5 dní** (s možnou potrebou prechodu na LMWH)
 - bridging zvyšuje krvácavé komplikácie
- po výkone pokračovať v liečbe NOAK čo najskôr ako to klinická situácia umožní a ak je **potvrdená adekvátna hemostáza**

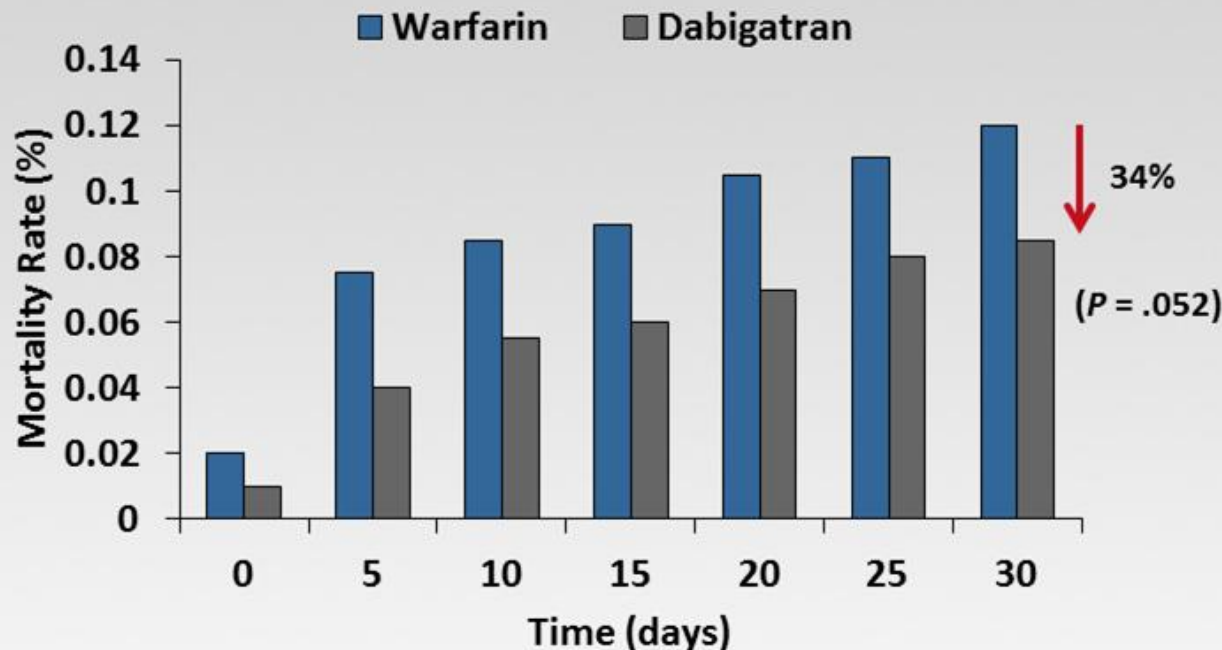


NOAK – potreba reverzie antikoagulačného účinku

- potreba reverzie antikoagulačného účinku zriedkavá
- **koncentrát protrombínového komplexu – PCC** (Protromplex, Octaplex) – štandard liečby pri potrebe reverzie účinku NOAK
- rekombinantný aktivovaný faktor VII – liečebná možnosť druhej línie (Novoseven)
- špecifické antidotá sú vo vývoji



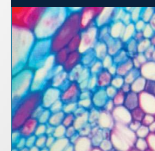
Dabigatran vs warfarin – 30-dňová mortalita po veľkom krvácaní (n=1034)



Adjusted for sex, age, weight, renal function at the time of the bleed, and additional antithrombotic therapy, the odds ratio for 30-day mortality in the combined dabigatran treatment groups was 0.66 (95% CI: 0.44-1.00; $P = .051$).

Rivaroxaban – krvácavé komplikácie

- **Krvácanie pri rivaroxabane v dennej praxi je akceptovateľne nízke:**
 - 3-4 prípady/100 pacientov/rok
- **Veľké krvácanie** je zriedkavé a a väčšinou dobre zvládnuteľné
 - 90-dňová mortalita pri veľkom krvácaní **6.3%** rivaroxaban vs **15%** VKA



Liečba VTE u onkologických pacientov

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart Association
Learn and Live..

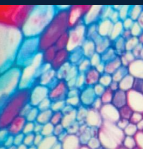
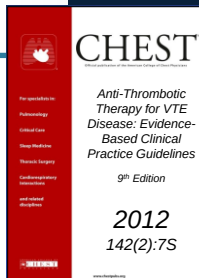
Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension
: A Scientific Statement From the American Heart Association

- Onkologickí pacienti s IF HVT majú byť liečení **monoterapiou LMWH minimálne počas 3 – 6 mesiacov**, alebo až do vyliečenia onkologického ochorenia, resp. počas podávania onkologickej liečby (chemoterapia) (Trieda I, LOE A)

•Jaff MR, *Circulation* 2011

- U pacientov s **onkologickým ochorením** sa odporúča podávanie **LMWH** pred liečbou warfarinom (Grade 2B).

•ACCP 9th Edition, CHEST 2012



NOAK v liečbe VTE u onkologických pacientov

Agent	Trial	Cancer Patients Randomized, %	Recurrent VTE (vs VKA), %	Major Bleeding and CRNM (vs VKA), %
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT	6	3.4 (5.6)	14.4 (15.9)
	EINSTEIN-PE	4.6	1.8 (2.8)	12.3 (9.3)
Dabigatran	RECOVER	4.8	3.1 (5.3)	NA
	RE-MEDY	2.1	3.3 (1.7)	NA
Edoxaban	Hokusai-VTE	2.5	3.7 (7.1)	18.3 (25.3)

Liečba VTE u gravidných pacientiek

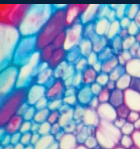
- **U gravidných žien s akútnou VTE** sa odporúča liečba **LMWH** pred UFH (1B) ako aj pred VKA (1A)
- **U gravidných žien s akútnou VTE** sa odporúča **pokračovanie v antikoagulačnej liečbe minimálne 6 týždňov po pôrode** (pri minimálnej celkovej dĺžke antikoagulácie 3 mesiace) (2C)
- **U gravidných žien s anamnézou VTE** sa odporúča **popôrodná profylaxia počas 6 týždňov** profylaktickými alebo strednými dávkami LMWH alebo warfarinom s INR 2-3 (2B)
- **Pre dojčiace ženy** sa odporúča pokračovanie v liečbe warfarinom (1A), alebo LMWH (1B)

Antitrombotická liečba u pacientov po PKI (PVI) vyžadujúcich antikoagulačnú liečbu

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In patients with a firm indication for oral anticoagulation (e.g. atrial fibrillation with CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 , venous thromboembolism, LV thrombus, or mechanical valve prosthesis), oral anticoagulation is recommended in addition to antiplatelet therapy.	I	C
New-generation DES are preferred over BMS among patients requiring oral anticoagulation if bleeding risk is low (HAS-BLED ≤ 2).	IIa	C
In patients with SCAD and atrial fibrillation with CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 at low bleeding risk (HAS-BLED ≤ 2), <u>initial triple therapy of (N)OAC and ASA (75–100 mg/day) and clopidogrel 75 mg/day should be considered for a duration of at least one month after BMS or new-generation DES followed by dual therapy with (N)OAC and aspirin 75–100 mg/day or clopidogrel (75 mg/day) continued up to 12 months.</u>	IIa	C
DAPT should be considered as alternative to initial triple therapy for patients with SCAD and atrial fibrillation with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≤ 1 .	IIa	C
In patients with ACS and atrial fibrillation at low bleeding risk (HAS-BLED ≤ 2), initial triple therapy of (N)OAC and ASA (75–100 mg/day) and clopidogrel 75 mg/day should be considered for a duration of 6 months irrespective of stent type followed by (N)OAC and aspirin 75–100 mg/day or clopidogrel (75 mg/day) continued up to 12 months.	IIa	C
<u>In patients requiring oral anticoagulation at high bleeding risk (HAS BLED ≥ 3), triple therapy of (N)OAC and ASA (75–100 mg/day) and clopidogrel 75 mg/day should be considered for a duration of one month followed by (N)OAC and aspirin 75–100 mg/day or clopidogrel (75 mg/day) irrespective of clinical setting (SCAD or ACS) and stent type (BMS or new-generation DES).</u>	IIa	C
<u>Dual therapy of (N)OAC and clopidogrel 75 mg/day may be considered as an alternative to initial triple therapy in selected patients.</u>	IIb	B
The use of ticagrelor and prasugrel as part of initial triple therapy is not recommended	III	C
Anticoagulation therapy after PCI in ACS patient		
In selected patients who receive ASA and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg twice daily) may be considered in the setting of PCI for ACS if the patient is at low bleeding risk.	IIb	B
Anticoagulation during PCI in patients on oral anticoagulation		
It is recommended to use additional parenteral anticoagulation, regardless of the timing of the last dose of (N)OAC.	I	C
Periprocedural parenteral anticoagulants (bivalirudin, enoxaparin or UFH) should be discontinued immediately after primary PCI.	IIa	C

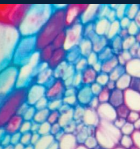
Nevýhody NOAK

- **Limitovaná možnosť stanovovania koncentrácie a účinnosti NOAK** (napr. aj zisťovanie nedostatočnej compliance pacientov)
- **Krátky polčas – rýchly pokles antikoagulačného účinku po vynechaní liečby (?)** (štúdie to ako limitáciu nepreukázali, reálna prax ...?)
- Limitované použitie u pacientov s chron.ochorením obličiek
- Málo dát u pacientov starých, morbidne obéznych a onkologických
- Neprítomnosť antidota pri veľkom krvácaní
- Vysoká cena v porovnaní s VKA



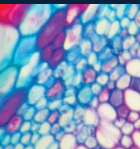
NOAK otázky

- Bude **krátky polčas NOAK** v klinickej praxi skôr eliminovať potrebu antidot, alebo skôr zvyšovať riziko spojené s vynechaním dávky?
- Ako **stanoviť antikoagulačný účinok** v akútnej situácii?
- NOAK ako **úvodná liečba** VTE, alebo NOAK ako **prechod** z LMWH, alebo z warfarínu?
- Môže mať **eliminácia antikoagulačného monitoringu** pri NOAK negatívny vplyv na kvalitu celkovej starostlivosti o pacienta?



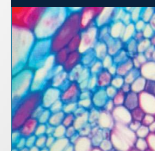
NOAK otázky

- Efekt a použitie NOAK u **onkologických** pacientov (?)
- Použitie NOAK u pacientov s **chlopňovými protézami** (?)
- Použitie NOAK u pacientov s potrebou duálnej antiagregačnej liečby – **tripple terapia** (?)



Kto je vhodný kandidát na liečbu NOAK

- **Pacient s problematickým udržaním terapeutického INR**
- **Pacient s obzmedenou možnosťou pravidelného INR monitoringu**
- **Pacient s pravdepodobnosťou liekovej alebo potravinovej interakcie s VKA**
- **Pacient s komplikáciami pri VKA**
- **Pacient preferujúci NOAK**



Indikačné obmedzenia na úhradu lieku ZP

– rivaroxaban (Xarelto) v liečbe a sek.prevencii VTE

Proximálna HVT (vena poplitea a proximálnejšie)

+

Objektívne potvrdenie HVT (Duplex USG, flebografia)



Úhrada liečby ZP maximálne:

- | | | |
|-----------|--|----------------|
| a) | Prvá vyprovokovaná HVT | 3 mes. |
| b) | Idiopatická HVT | 6 mes. |
| c) | Recidivujúca HVT | |
| | + aspoň jedno z: | |
| 1. | 2 merania zo 6-tich nie sú v rozmedzi INR 2-3 | 12 mes. |
| 2. | Recidíva HVT/PE napriek liečbe warfarinom | |
| 3. | Liečba warfarinom je kontraindikovaná | |

Rivaroxaban (Xarelto) v liečbe a sek.prevencii VTE

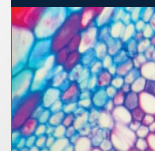


Dávkovanie

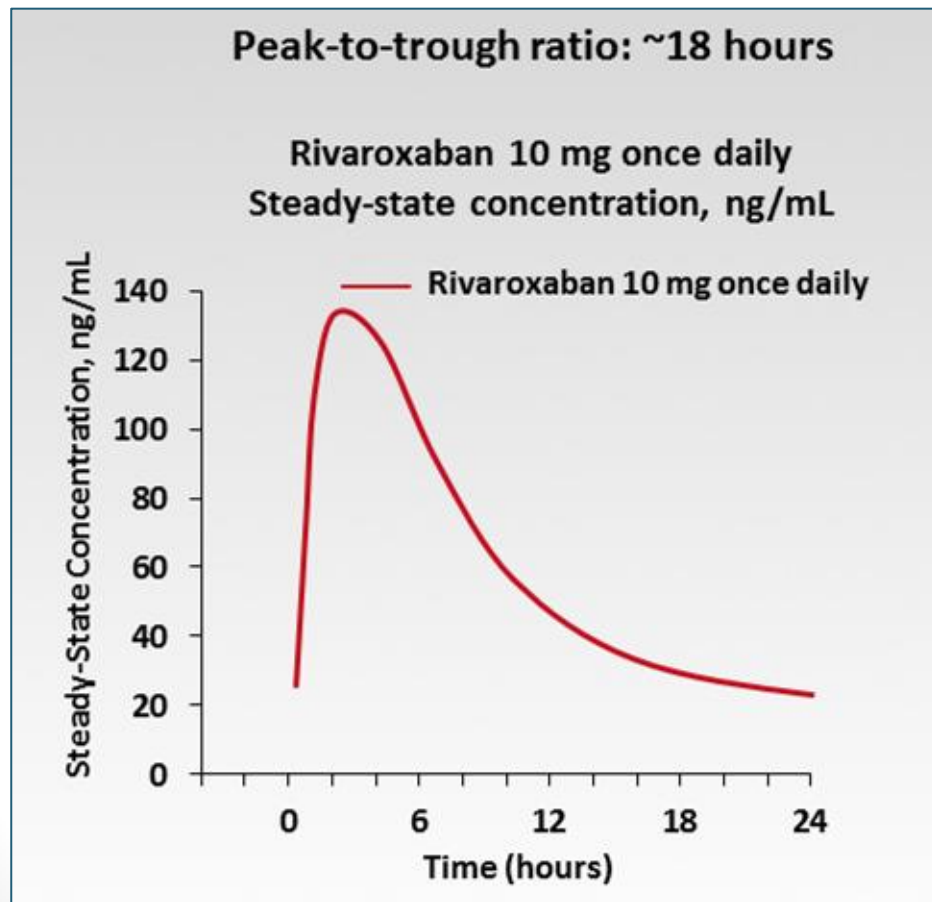
1. až 21. deň: **15 mg 2x denne (42 tbl.balenie, minimálny doplatok)**
22. a ďalej: **20 mg 1x denne**
15 mg 1x denne , ak je kl. kreatinínu 15-49 ml/min

Úprava dávky pri poškodení funkcie obličiek:

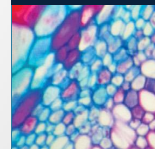
- ◆ mierne poškodenie (CrCl 50-80 ml/min): bez redukcie dávky
- ◆ stredne ťažké poškodenie (CrCl 30-49 ml/min): redukovať pokračujúcu dávku na **1 x denne 15 mg** (miesto raz denne 20 mg)
- ◆ ťažké poškodenie (CrCl 15-29 ml/min): redukovať pokračujúcu dávku na **1 x denne 15 mg** (miesto raz denne 20 mg), **podávať s opatrnosťou**
- ◆ obličkové zlyhanie (kl. kreat. menej ako 15 ml/min): **Rivaroxaban sa neodporúča**



Rivaroxaban (Xarelto) v liečbe a sek.prevencii VTE



- **RIV test** – orientačná kontrola plazmatickej koncentrácie rivaroxabanu (pomocou stanovenia antiXa aktivity chromogénnou metódou)
 - **C max (2-4 hod. po podaní):** 174-459 ng/ml
 - **C through (po 24 hod – pred ďalšou dávkou)** 32,3-237 ug/l
- Podávanie s jedlom
- Resp. denná doba podľa režimu pacienta



Dabigatran (Pradaxa) v liečbe VTE

Dávkovanie

150mg 2x denne po minimálne 5-10 dňovej liečbe LMWH/UFH

- 110mg 2xdenne pre starších pacientov, pri postihnutí renálnych funkcií a vysokom riziku krvácania?

April 07, 2014

FDA Approves Pradaxa® (dabigatran etexilate mesylate) for Treatment and Reduction in the Risk of Recurrence of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism

Three pivotal trials showed PRADAXA as non-inferior to warfarin in reduction of DVT and PE recurrence; fourth pivotal trial showed PRADAXA reduced risk of recurrence by 92 percent compared to placebo

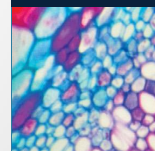
06 June 2014

Pradaxa® gains EU approval for treatment and prevention of recurrence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism

For media outside of the U.S., the UK & Canada only

- Pradaxa® is a simple treatment option that is as effective as warfarin with significantly lower bleeding rates, a major advance for DVT and PE patients ¹⁻⁴
- EU approval follows recent U.S. FDA approval of Pradaxa® in DVT and PE and increases access to a treatment with proven protective benefits ¹⁻⁵

- **Nová indikácia pre Pradaxu (dabigatran) v liečbe VTE v SR v priebehu roku 2015**



Apixaban (Eliquis) v liečbe VTE



2x denne 10mg – 7 dní
2x denne 5 mg

- EMEA schválila indikáciu apixabanu pre liečbu VTE koncom júla 2014

European Commission Approves Eliquis to Treat DVT and PE

29 Jul 2014

Earlier today, Pfizer and Bristol-Myers Squibb issued a [news release](#) announcing that the European Commission has approved Eliquis for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.

- FDA schválila indikáciu apixabanu pre liečbu VTE v auguste 2014 (21.8.2014)

FDA Approves Eliquis for New Indications

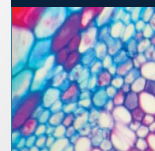
21 Aug 2014

Earlier today, Pfizer and Bristol-Myers Squibb announced that the U.S. FDA approved a supplemental new drug application for Eliquis for the treatment of deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), and for the reduction in risk of recurrent DVT and PE following initial therapy.

U.S. FDA Approves Eliquis (apixaban) for the Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT) and Pulmonary Embolism (PE), and for the Reduction in the Risk of Recurrent DVT and PE Following Initial Therapy

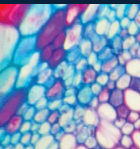
- *Eliquis demonstrated noninferiority in the primary efficacy endpoint of recurrent symptomatic venous thromboembolism (VTE) or VTE-related death versus enoxaparin/warfarin in the AMPLIFY trial*
- *Eliquis demonstrated superiority in the primary safety endpoint of major bleeding versus enoxaparin/warfarin in the AMPLIFY trial*

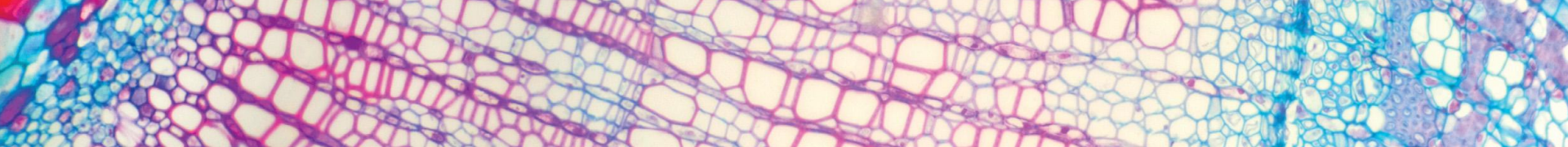
- Nová indikácia pre Eliquis (apixaban) v liečbe VTE v SR v priebehu roku 2015



Záver

- **NOAK – významný krok vpred v manažmente pacientov s VTE**
- **Nezaradenie NOAK medzi naše liečebné možnosti VTE by bolo neetické voči pacientom**
- Porovnateľná účinnosť jednotlivých NOAK s warfarínom
- Lepší bezpečnostný profil NOAK v porovnaní s warfarínom
- Predĺžená liečba VTE pomocou NOAK redukuje rekurenciu VTE o 80-90% pri akceptovateľnom bezpečnostnom profile
- Porovnateľná účinnosť jednotlivých NOAK pri ich rôznych špecifikách a profiloch





VII. angiologický deň

NÁRODNÉHO ÚSTAVU SRDCOVÝCH A CIEVNYCH CHORÔB, a. s.

26. SEPTEMBRA 2014

ĎAKUJEM ZA POZORNOSŤ

