Basic Concepts About NOACs

Behshad Naghshtabrizi

Associate Professor of Cardiology

Interventional Cardiologist

Farshchian Heart Center

Hamedan University of Medical Sciences

شماری از شهدای راه خدمت و سلامت مردم ایران

جان‌های شیفته

این مردان و زنان، سرمایه‌های ارزشمند این کشور بودند؛ پزشک و پرستار و بهیار و ماما. آنان بر بالین مبتلایان کووید ۱۹ شب را به صبح دوختند و بهای این ایستادگی، جان عزیز خودشان بود که فدا شد.

بقشه سلامگویس | عکس‌هایی که در این صفحه می‌بینید این ۹۹ نفر بر دیدگان خویشبخت کشور با خود و با خواهر و مادر تنگ نشسته. صاحبان این عکس‌ها مردان و زنانی هستند که پارسال، همین موقع روز ۱۹ آبان، در میان ما بودند دوست و همسر و برادر و خواهر و فرزند و پدر و مادر و عزیز یک خانواده بودند و حالا از آنها فقط خاطراتی باقی مانده و عکس‌هایی و سنگ‌مزاری سرد که با گذشت روزها و ماه‌ها، سردتر هم می‌شود. این مردان و زنان مانند اغلب انسان‌ها امیدوار به روزهای روشن‌تر برای فردای خود آرزوهایی داشتند اما امروز، همه آن آرزوها و امیدها، تراتی از خاک گور شده و با مادر خاک فقط می‌توانند با دل خواهی همه آنچه این مردان و زنان می‌خواستند باشند، دل‌های بی‌تاب و رخوت‌شان را در فرای این عزیزان از دست رفته، تسکین دهند. این مردان و زنان، سرمایه‌های ارزشمند این کشور بودند و پزشک و پرستار و بهیار و ماما بودند و انتخاب کرده بودند که هر نفس‌شان و هر قدم‌شان، تلاش برای نجات یک جان باشد. آنها با بیمان به همین انتخاب، ۸ ماه و ۲ ماه و ۲ هفته و ۹ ماه و... پای بالین مبتلایان کووید ۱۹ در بیمارستان‌ها و درمانگاه‌ها و اتاق‌های جراحی و بخش‌های مراقبت ویژه ایستادند و شب را به صبح دوختند تا نفسی راحت و امیدی را بارور کنند و چه بالاتر و دهشتناک‌تر و جانکاه‌تر از اینکه بهای این ایستادگی، جان عزیز خودشان بود که فدا شد.

صاحبان این عکس‌ها، کارنامه اعمال ما هستند: ما که هنوز هوا و جان‌های خفته، بدون ماسک در خیابان و مترو و اتوبوس را دمی شوییم و خود را شجاع و باشعور و منطقی و محافظه‌کار می‌نامیم و دیگران را... ما که برای رفع بی‌حوصلگی، تقویم را ورق می‌زنیم و تعطیلات چند روزه یا پایان هفته را به مقصد یک منطقه گردشگری علامت می‌زنیم. ما که برای تنوع در روزمرگی‌های‌مان، با جمعه‌های خالی، راهی پاساژها و مغازه‌ها می‌شویم و بی‌هدف از آخرین تغییرات و بدترین بوتیک‌ها و فروشگاه‌ها و قیمت اجناسی که در این وامصای اقتصادی به درد بادمجان هم نمی‌خورد، آمار می‌گیریم. ما که سه قهوه‌خانه می‌رویم و از ترازو و شسته به شانه در حفره‌های تنگ و بی‌هوا به گلوی قلیان پک می‌زنیم و از فضای استثار شده پشت کرکره‌های فروافتاده، مرگ و بیماری را برای اعضای خانواده سوغات می‌آوریم.

همه مسیول از دست رفتن جان صاحبان این عکس‌ها هستیم! زنان و مردانی که هر کدام، نابغه‌ای بودند که از سد سخت آزمون پزشکی و پرستاری رد شدند و حالا سنگی سرد، تنها نکته ملموس و باقیمانده از جاهطلبی‌های بی‌تکرار و ارزشمند شده است.

خانواده این عزیزان، نمی‌توانند مانند ما قسوت داشته باشند. آنها امروز، سوگوار و سیاهپوش و بهت‌زده، شاهدان حجم عمیق و سنگین بی‌عدالتی و بی‌مسوولیتی آدم‌هایی که از سر جهالتی آشکار، حکم مرگ عزیزان‌شان را صادر کردند، از خودشان می‌پرسند چه کدامین گناه؟!

این فهرست ناتمام است. در روزهای آینده این فهرست طویل‌تر می‌شود و عکس‌های دیگری از باقی عزیزان شهید در صفحات این روزنامه منتشر خواهد شد و جهالتی که سنگینی این صفحات را قرین خواهد کرد، چیزی نخواهد بود جز کمبودی بر از دست دادن انسان ارزشمندی که نمی‌خواست بمیرد. با نهایت تاسف، تا ۷ آبان ۱۴۰۰، ۹۹ هست. انتشار فهرست عزیزان شهید سلامت در روزنامه «اعتماد» ادامه خواهد داشت.

انتشار این صفحات انتشار تمامی پزشکان و پرستاران و ماماها و بهیارانی که جان جهالت مردم را با جان خودشان پرداخت کرده‌اند ادامه خواهد داشت چون صفحات تاریخ گواه آن است که جهالت پایانی ندارد.

نرجس خانعلی‌زاده - غلامرضا توفیق‌کیا - علی شیخ‌مرادی - فریبا یزدیناهی - سعادت شکیبایی - طاهره اسماعیلی - محسن خادم - کامران بیات - جواد جلالی‌نیا - حسن مکرمی رستمی - اسماعیل بخشی‌پور - علی‌اکبر ناظری‌پور - مولودالسادات جعفری - رامین عزیزی‌فر - شهروز کریمیان - تهمینه ادیبی - ایمان معین‌زاده - محمد باراحمدی - ناهید نوشاد - رضا فضعیلی - انوشه بیکیان - آریا سیگارودی - سیده عظمت موسوی - رلیده روتنی - دکتر حبیب‌الله پیروی - دکتر موسی فتح‌آبادی - دکتر عباس توسی - دکتر عبدالرحیم‌الملکی - دکتر عباس توسی - دکتر اسماعیل یزدی - دکتر سیدمحمدامیر مجدسجادی - دکتر محمدعلی پورهاشم - دکتر حمیدرضا زنگی - دکتر مهدی وریجی - دکتر نیلوفر اسماعیل‌بیگی - دکتر حمیدرضا حجازان طوسی - دکتر وحید مشهدی صمد ابروتی - دکتر افشار امیری - دکتر محمود ابروتی - دکتر محمدآبادی - دکتر ارسطو رستم‌زاده - دکتر شیرین روحانی‌راد - دکتر سیدمرتضی وجدان - دکتر سیدمظفر ربیعی - دکتر وحید بحیوی الوار - دکتر سیدحمید نامیمیتی - دکتر غلامعلی معتوریان - دکتر وحید بحیوی الوار - دکتر سیدحمید نامیمیتی - دکتر غلامعلی معتوریان - دکتر سیامک دیوشلی - دکتر حمید لطیفی - دکتر فریدنیرویی - دکتر احسان وفاخواه - محمدبخشعلی‌زاده دشتی - دکتر محمدعلی ربیعی - دکتر مصطفی صمدی - دکتر عباس مومنی - دکتر سهیل کیانفر - دکتر حسین جوهری - دکتر محمدمحمدی گوهله - دکتر سعید عزیزی - دکتر عبدالشکور هژیرامیری - دکتر کوروش گودرزی‌پور - دکتر صمد بابازاده دولوکلا - دکتر رضا کاوچکی‌نیا - دکتر حمیدرضا داودی - دکتر مجید فرهاد - دکتر سیدحسین احمدمیری - دکتر مجتبی عابدیان کاسگری - دکتر مهرداد نوروزی - دکتر سعید حقیقی - دکتر علی محمود خان شیرازی - دکتر رالوتا زاکوتام - دکتر ایرج ابراهیم‌زاده - دکتر سیدیوسف موسوی خسروی - دکتر ابوالقاسم گیوان رهمایی - دکتر عبدالله عباسی - دکتر عبدالله عباسی - دکتر میرعباس هاشمی - دکتر تقی اغرجی فرشی - مجید دارشیری - اسدالله شیخ جابری - عابد عدالتی - جمشید معدلی - محمدنادر نوروزمهر - ذبیح‌الله کاویانی - احمد سلیم‌آبادی - حسن ارباب - محمود شمس‌الدینی - رشید شیخ آقایی - ناصر حسین‌پور - داریوش بیشرو - علی‌اصغر رهبان - منوچهر سامانی - شهرام‌نو جعفری - فیروزه خوش گلفار - دکتر وحید بحیوی - دکتر منوچهر حاجی آقایی - دکتر محمدرضا میرزاآقایی - دکتر عبدالرضا رودباری - دکتر سید حسن ابن‌الشهیدی - دکتر حمید غفیلی - سمیه خیرالهی

منبع: سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران

ESC
European Society of Cardiology
Europace (2021) 00, 1–65
doi:10.1093/europace/euab065

POSITION PAPER
EHRA PRACTICAL GUIDE

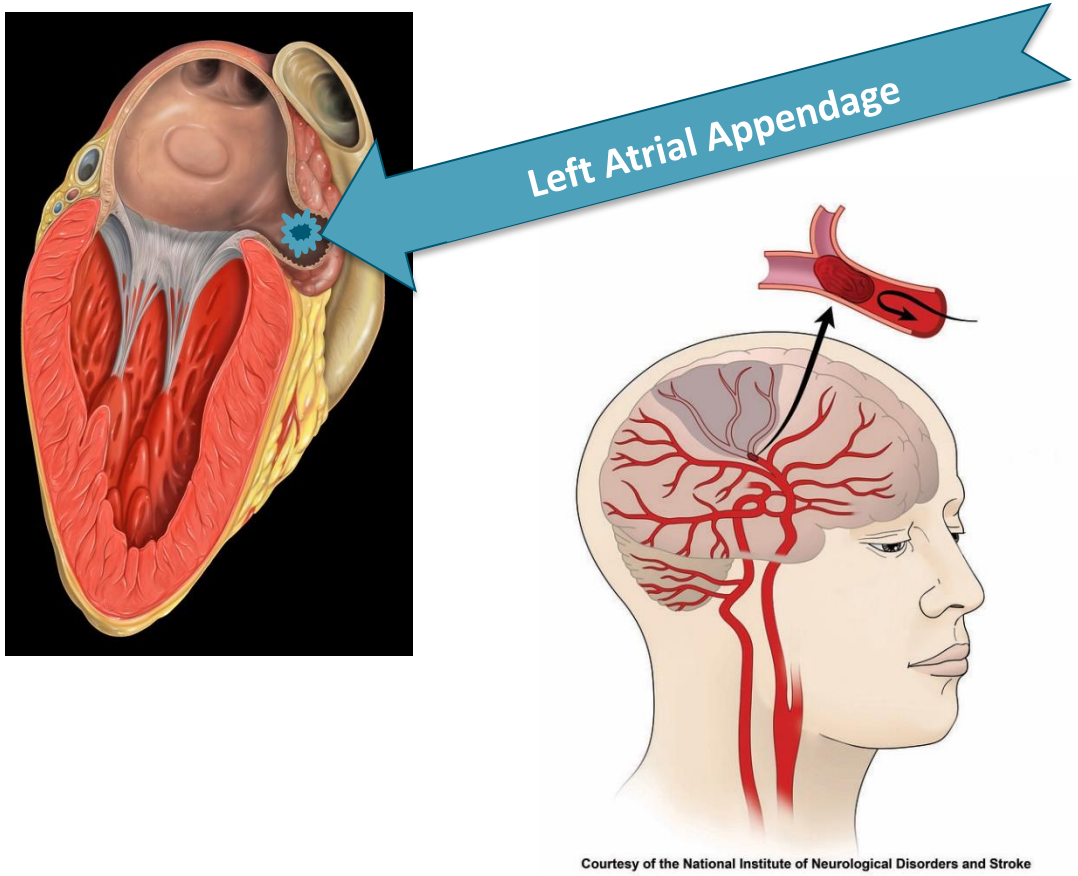
2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

Jan Steffel[1]*, Ronan Collins[2], Matthias Antz[3], Pieter Cornu[4], Lien Desteghe[5,6], Karl Georg Haeusler[7], Jonas Oldgren[8], Holger Reinecke[9], Vanessa Roldan-Schilling[10], Nigel Rowell[11], Peter Sinnaeve[12], Thomas Vanassche[12], Tatjana Potpara[13], A. John Camm[14], and Hein Heidbüchel[5,6]

External reviewers: Gregory Y.H. Lip (review coordinator)[15,16,17] Thomas Deneke[18], Nikolaos Dagres[19], Giuseppe Boriani[20], Tze-Fan Chao[21], Eue-Keun Choi[22], Mellanie True Hills[23], Itamar de Souza Santos[24,25], Deirdre A. Lane[15,16,17], Dan Atar[26,27], Boyoung Joung[28], Oana Maria Cole[15,16], and Mark Field[15,16]

Atrial Fibrillation: Prevention of Stroke and Systemic Arterial Thromboembolism

- Risk of stroke increase with AF



- Most common arrhythmia in older adults; prevalence increases with age
  - 2% of people <65 yr of age have AF
  - 9% of people ≥65 yr of age have AF
  - AF prevalence in US in 2010: 2.7-6.1 million; estimated increase to 12.1 million by 2030[1,2]
- Associated with a 4- to 5-fold increased risk of stroke[1]
- 2- to 3-fold increased risk of heart failure
- 2-fold increased risk of mortality

1. CDC. https://www.cdc.gov/dhdsp/data_statistics/fact_sheets/fs_atrial_fibrillation.htm.
2. Benjamin. Circulation. 2018;137:e67.

Slide credit: clinicaloptions.com

Assessing Stroke and Bleeding Risk in NVAF

CHA_2DS_2-VASc Score[1]: Quantifies Annual Stroke Risk

CHA_2DS_2-VASc Condition	Points
CHF or LV dysfunction	1
Hypertension (**diagnosis regardless of BP**)	1
Age ≥75 yr	2
Diabetes mellitus	1
Stroke, TIA, or thromboembolism	2
Vascular disease (defined as prior MI, PAD, aortic plaque)	1
Age 65-74 yr	1
Sex category (female gender)	1
Max score = 8-9 (based on age)	

HAS-BLED Score[2]: Predicts Annual Risk of Major Bleeding on OAC

HAS-BLED Condition	Points
Hypertension with SBP >160 mm Hg	1
Abnormal renal or liver function*	1 point for each
Stroke (history of hemorrhagic/ischemic CVA or TIA)	1
Bleeding history or predisposition†	1
Labile INR on warfarin with TTR < 60%	1
Drugs/alcohol concomitantly‡	1 point for each
Max Score =9	

↑ Score = ↑ Thrombotic/Bleeding Risk

*Abnormal renal or liver function indicated by: dialysis, renal transplant, sCr > 2.3 mg/dL); chronic hepatitis, cirrhosis, bilirubin >2 x ULN, LFTs >3 x ULN). †History of major bleed or predisposition such as anemia. Concomitant use of antiplatelets, NSAIDs; "alcohol excess" defined as >8 units/wk.

1. January. Circulation. 2014;130:e199. 2. Lane. Circulation. 2012.126:860.

Slide credit: clinicaloptions.com

DOAC in Renal Dysfunction

- Patients with atrial fibrillation and renal dysfunction are at an increased risk of systemic embolic events and bleeding compared with those without chronic kidney disease
  - Stroke risk **increases 7%** with every **10 mL/min/1.73 m^2 decrease** in eGFR
- Cockcroft-Gault was used to estimated creatinine clearance in all phase III clinical trials of DOAC
  - Utilized ACTUAL body weight

Fanikos. Am J Med. 2017;130:1015.

Slide credit: clinicaloptions.com

DOAC in End-Stage Renal Disease on Hemodialysis

- Apixaban and rivaroxaban can be used in patients on HD
  - Apixaban is most commonly used
- Retrospective cohort study concluded that for patients with end-stage renal disease and atrial fibrillation
  - Apixaban 5 mg twice daily vs warfarin associated with lower risk of incidence of stroke/SE (HR: 0.64; $P = .04$), major bleeding (HR: 0.71; $P = .02$), and death (HR: 0.63; $P = .003$)
  - Apixaban 2.5 mg twice daily vs warfarin associated with lower incidence of major bleeding (HR: 0.71; 95% CI: 0.56-0.91; $P = .007$) but no difference in the rates of stroke/SE or death

Bottom line: Apixaban 2.5 mg twice daily should only be used in patients on HD with atrial fibrillation if they are ≥80 yr of age or weigh ≤60 kg

Siontis. Circulation 2018;138:1519.

Slide credit: clinicaloptions.com

Risk Reduction Strategies and Checklist

Item	Interval	Comments
Adherence	Each visit	Bring medications/list, counsel/educate about importance of adherence, recommend adherence aids; if necessary, consider insurance coverage
Thromboembolism	Each visit	Has the patient had any changes to their condition (eg, TIA, stroke)?
Bleeding	Each visit	Any evidence of bleeding? Does the patient know what to look for? Reinforce education and make adjustments as necessary
Adverse events	Each visit	In relation to the anticoagulant, do changes need to be made?
Drug interactions	Each visit	Include prescription and over-the-counter medications
Blood sampling	6-mos/yearly	Renal and hepatic function, hemoglobin/hematocrit, platelets (if ≥75 yr of age, every 6 mo)
	X-monthly	If CrCl ≤60 mL/min,* recheck at interval = CrCl/10
Manage modifiable risk factors for bleeding	Each visit	Based on current guidelines[2], control hypertension, reduce medications that can increase risk, alcohol
Reassess if anticoagulant is appropriate	Each visit	Is this best choice for the patient? Is dose correct?

*Cockcroft-Gault method preferred.

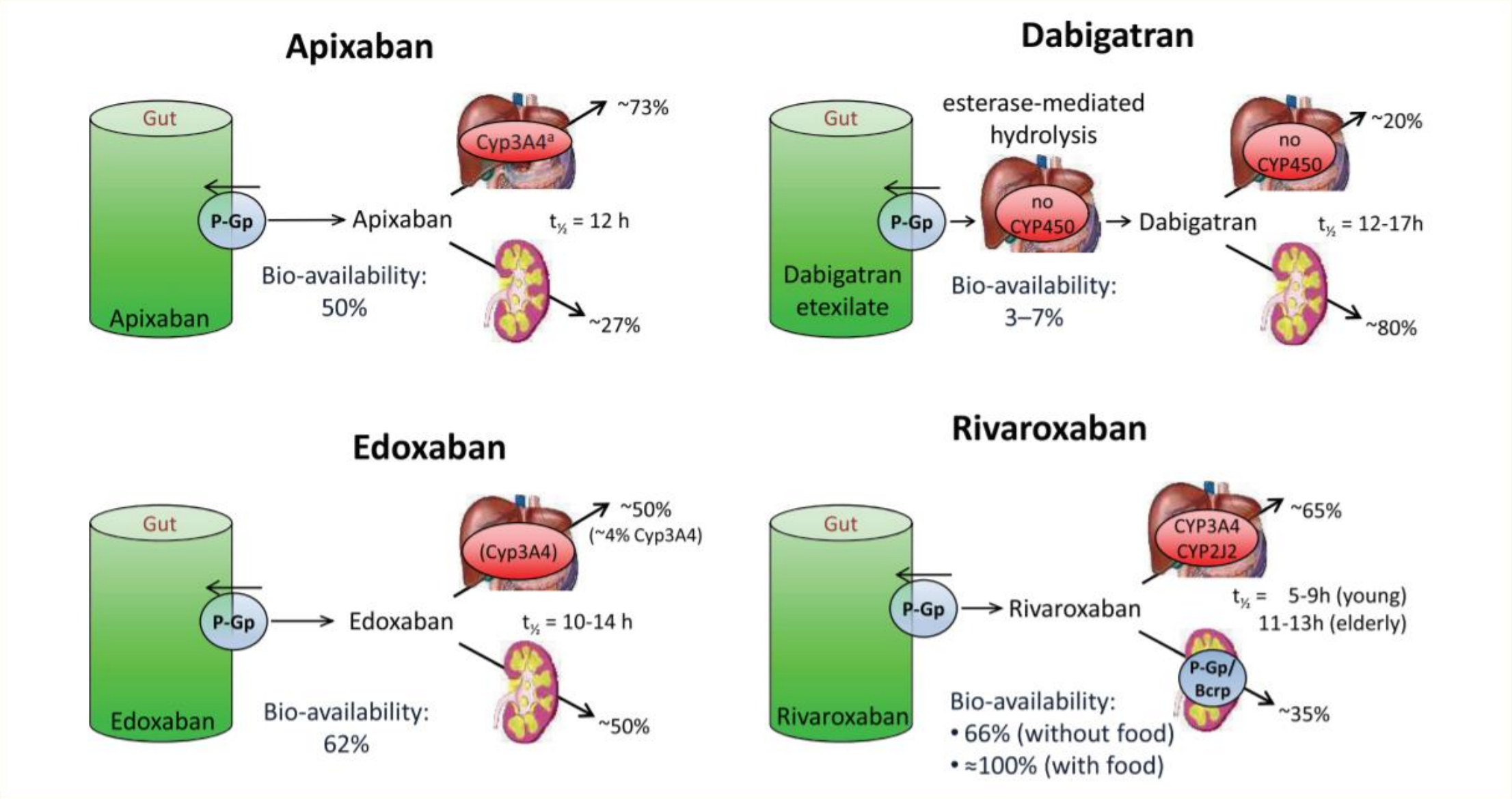
1. Steffel. Eur Heart J. 2018;39:1330. 2. Kirchhof. Eur Heart J. 2016;37:2893.

Slide credit: clinicaloptions.com

DOAC Counseling Points

- Dabigatran is a prodrug given in an acidic core[1]
  - Increased risk of GI upset
- Must store in original container—NOT in pill boxes[2]
  - Swallow whole; do not crush
- Rivaroxaban should be given with the largest meal of the day[3]
  - This may NOT be the evening meal for all of our patients
  - Real-world data suggest rivaroxaban is associated with higher rate of GI bleeding
- Apixaban and rivaroxaban may be crushed for administration[3]

1. Ellis. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:341 2. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-special-storage-and-handling-requirements-must-be-followed pradaxa#:~:text=Tell%20patients%20that%20Pradaxa%20must,pill%20boxes%20or%20pill%20organizers. 3. Steffel. Eur Heart J. 2018;39:1330.


Apixaban
Gut
Apixaban
P-Gp
Apixaban
Cyp3A4[a]
~73%
$t_{½}$ = 12 h
~27%
Bio-availability:
50%
Dabigatran
Gut
Dabigatran
etexilate
P-Gp
esterase-mediated
hydrolysis
no
CYP450
Dabigatran
no
CYP450
~20%
$t_{½}$ = 12-17h
~80%
Bio-availability:
3–7%
Edoxaban
Gut
Edoxaban
P-Gp
Edoxaban
(Cyp3A4)
~50%
(~4% Cyp3A4)
$t_{½}$ = 10-14 h
~50%
Bio-availability:
62%
Rivaroxaban
Gut
Rivaroxaban
P-Gp
Rivaroxaban
CYP3A4
CYP2J2
~65%
$t_{½}$ = 5-9h (young)
11-13h (elderly)
P-Gp/
Bcrp
~35%
Bio-availability:
• 66% (without food)
• ≈100% (with food)

Clinical Implications

Dabigatran = low oral bioavailability

- Potential PPI drug–drug interaction (decreased average drug exposure by ~20%-25%)
- Increases the risk of GI upset and dyspepsia

Rivaroxaban bioavailability ↑ with food

- Take with the largest meal of the day

Edoxaban efficacy decreases with high renal function

- For atrial fibrillation, do not use with CrCl >95 mL/min

Apixaban and rivaroxaban have the lowest renal excretion

- Safest for use in hemodialysis patients

Steffel. Eur Heart J. 2018;39:1330. Stangier. Clin Pharmacokinet. 2008;47:47.

Drug–Drug Interactions

- **Pharmacokinetic**
  - All DOACs are P-gp substrates
  - Apixaban and rivaroxaban are CYP3A4 substrates
  - DOACs interact with strong inhibitors (↑ DOAC level) or inducers (↓ DOAC level) of CYP3A4 and/or P-gp
    - **Enzyme inhibitors: consider a reduced dose of the DOAC**
    - **Enzyme inducers: avoid use of DOACs**
- **Pharmacodynamic**
  - Medications that increase the risk for bleeding
  - Antiplatelet drugs, NSAIDs, systemic steroid therapy, other anticoagulants

Steffel. Eur Heart J. 2018;39:1330.

Slide credit: clinicaloptions.com

Drug–Drug Interactions

Strong P-gp and/or CYP3A4 Inhibitors	Strong P-gp and/or CYP3A4 Inducers
Amiodarone	Carbamazepine
Clarithromycin/erythromycin	Levetiracetam
Diltiazem/verapamil	Phenytoin/phenobarbital
Dronedarone	Rifampin
Cyclosporine/tacrolimus[1]	St John's wort
Fluconazole/ketoconazole/itraconazole	
HIV protease inhibitors*	
Anticancer agents*	

*Several agents within these drug classes interact; see Steffel et al for details.

Steffel. Eur Heart J. 2018;39:1330. 1. Bashir. Clin Transl Sci. 2018;11: 590.

Slide credit: clinicaloptions.com

Interactions of drugs used in the treatment of COVID-19

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Azithromycin	P-gp inhibition	No PK data	No PK data	No PK data	No PK data
Atazanavir	CYP3A4 inhibition	No PK data	No PK data Consider avoiding	No PK data	No PK data Consider avoiding
Lopinavir / Ritonavir	P-gp and BCRP inhibition or induction; CYP3A4 inhibition	No PK data Consider avoiding	No PK data	No PK data Consider avoiding	+153% (ritonavir)
Darunavir / Cobicistat	CYP3A4 inhibition, P-gp and BCRP inhibition				
Ribavirin	--	No information retrievable			
Remdesivir	--	No information retrievable			
Favipiravir	--	No information retrievable			
Bevacizumab	--				
Eculizumab	--				
Tocilizumab	--	No information retrievable			
Fingolimod	--				
Interferon	--				
Pirfenidone	--				
Methylprednisolone	--				
Nitazoxanide	--	No information retrievable			

2021 EHRA Practical Guide (Europace 2021)

Measurements of NOAC plasma levels

NOACs are designed to provide reliable PK/PD

Unmonitored use of NOAC is as effective / safer than well-monitored VKA

Measurement of NOAC plasma levels has *not* been shown to further improve risk/benefit of OAC

measurement of plasma levels is *not recommended* for the routine management of NOACs

EHRA 2021

Expected plasma levels of NOACs in patients treated for AF

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Peak levels	52-383	69-321	101-288	178-343
Trough levels	28-215	34-230	12-43	12 - 137

[ng/ml] ; Dabigatran: 10-90% percentiles, FXa inhibitors: 5-95% percentiles

Consider plasma level measurements in case of:

- Severe or life-threatening bleeding
- Emergency operation (or high-risk elective operation)
- Ischemic stroke on NOAC
- Special situations, e.g.
    - Multiple drug-drug interactions
    - Extremes of bodyweight
    - CKD stage 4 / 5

Only in centers with experience in determination and interpretation of NOAC plasma levels

Vast majority of patients: NO necessity for plasma level measurements

2021 EHRA Practical Guide (Europace 2021)

Prevention and management of bleeding

anticoagulation saves lives and prevents disability

anticoagulation increases risk of bleeding

NOACs < well-controlled VKA < poorly controlled VKA

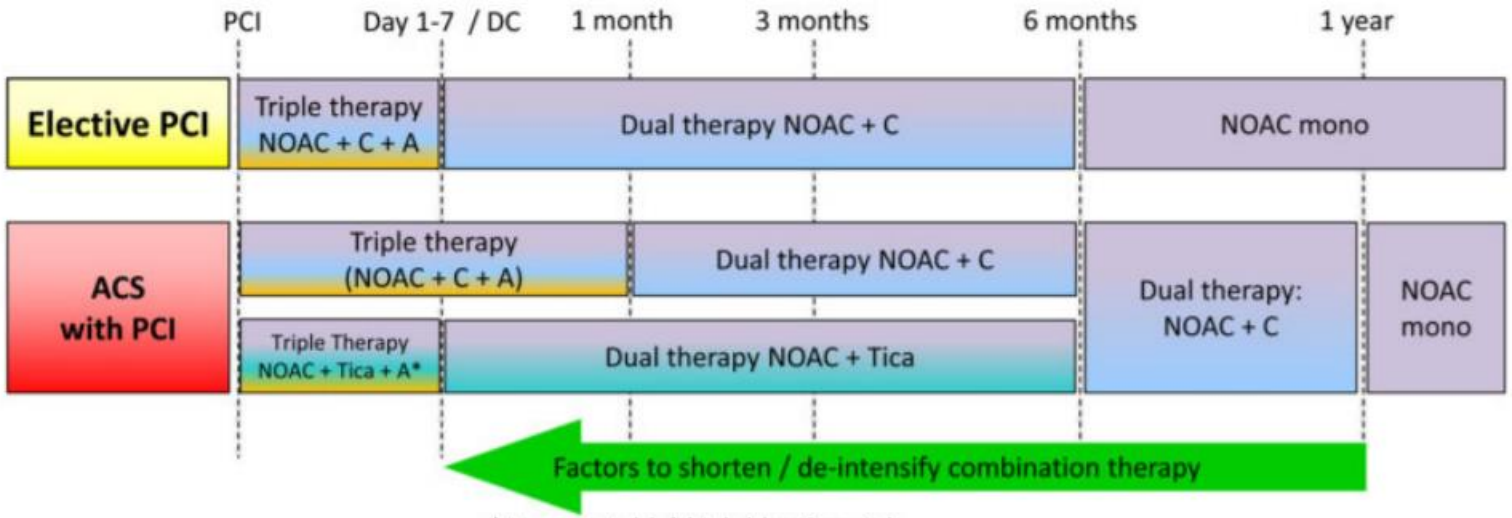
prevention and treatment of bleeding are **crucial to optimize the benefit of anticoagulation**

EHRA 2021

Table 1 Selected indications and contraindications for NOAC therapy in AF patients

Condition	Eligibility for NOAC	Comment
Mechanical prosthetic valve	Contraindicated	Excluded from pivotal RCTs Data indicating worse outcome[15,16]
Moderate to severe mitral stenosis (usually rheumatic)	Contraindicated	Excluded from pivotal RCTs Little rationale for less efficacy and safety vs. VKA
Other mild to moderate valvular disease (e.g. degenerative aortic stenosis, mitral regurgitation etc.)	Included in NOAC trials	Data regarding efficacy and safety overall consistent with patients without valvular heart disease[12,17–22]
Bioprosthetic valve/valve repair (after >3 months postoperative)	Acceptable	Some data from NOAC RCTs Single RCT indicating non-inferiority to VKA[24] Patients without AF usually on ASA after 3–6 months post-surgery, hence NOAC therapy acceptable for stroke prevention if diagnosed with AF
Severe aortic stenosis	Limited data (excluded in RE-LY)	No pathophysiological rationale for less efficacy and safety Most will undergo intervention
Transcatheter aortic valve implantation	Acceptable	Single RCT + observational data May require combination with APT[25,26]
Percutaneous transluminal aortic valvuloplasty	With caution	No prospective data May require combination with APT
Hypertrophic cardiomyopathy	Acceptable	No rational for less efficacy and safety vs. VKA Observational data positive for NOACs[33–36]

Hatched, limited data; See text for details.
AF, atrial fibrillation; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; RCT, randomized clinical trial; VKA, vitamin K antagonist.



- (Uncorrectable) high bleeding risk
- Low atherothrombotic risk (by REACH or SYNTAX score if elective; GRACE < 140 if ACS)

Factors to lengthen / intensify combination therapy

- High atherothrombotic risk (scores as above; stenting of left main, proximal LAD, proximal bifurcation; recurrent MIs; stent thrombosis etc.) and low bleeding risk

In all patients:

- Avoid use of BMS / first generation DES
- Use PPI if on triple / dual therapy
- Minimize bleeding risk by assessing and treating modifiable bleeding risk factors (e.g., hypertension, etc.)
- Close follow-up; check for signs of (occult) bleeding

Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

ROCKET AF

Kenneth W. Mahaffey, MD and Keith AA Fox, MB ChB

on behalf of the ROCKET AF Investigators

ROCKET AF

Study Design

Risk Factors
- CHF
- Hypertension
- Age ≥ 75
- Diabetes

At least 2 or 3 required*

OR
- Stroke, TIA or Systemic embolus

Atrial Fibrillation

Randomize
Double Blind /
Double Dummy
(n ~ 14,000)

Rivaroxaban

20 mg daily
15 mg for Cr Cl 30-49 ml/min

Warfarin

INR target - 2.5
(2.0-3.0 inclusive)

Monthly Monitoring
Adherence to standard of care guidelines

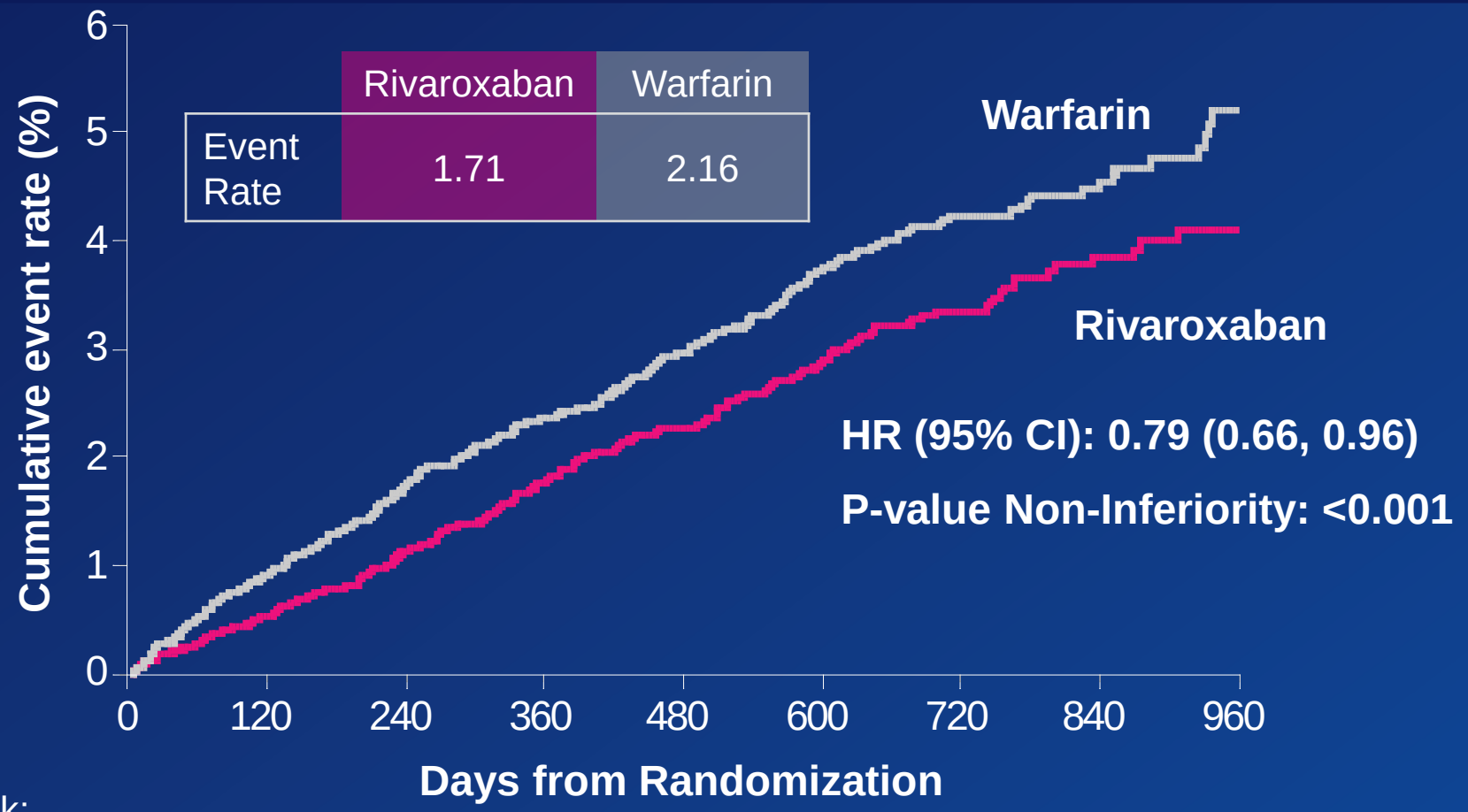
Primary Endpoint: Stroke or non-CNS Systemic Embolism

* Enrollment of patients without prior Stroke, TIA or systemic embolism and only 2 factors capped at 10%

ROCKET AF

Primary Efficacy Outcome

Stroke and non-CNS Embolism



No. at risk:

Rivaroxaban	6958	6211	5786	5468	4406	3407	2472	1496	634
Warfarin	7004	6327	5911	5542	4461	3478	2539	1538	655

Event Rates are per 100 patient-years
Based on Protocol Compliant on Treatment Population

ROCKET AF

Summary

- **Efficacy**:
  - Rivaroxaban was non-inferior to warfarin for prevention of stroke and non-CNS embolism.
  - Rivaroxaban was superior to warfarin while patients were taking study drug.
  - By intention-to-treat, rivaroxaban was non-inferior to warfarin but did not achieve superiority.
- **Safety**:
  - Similar rates of bleeding and adverse events.
  - Less ICH and fatal bleeding with rivaroxaban.
- **Conclusion**:
  - Rivaroxaban is a proven alternative to warfarin for moderate or high risk patients with AF.

Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Results of the ARISTOTLE Trial

Presented on behalf of the ARISTOTLE Investigators and Committees

Sponsored by Bristol-Myers Squibb and Pfizer

Duke Clinical Research Institute

UCR
UPPSALA CLINICAL RESEARCH CENTER

Atrial Fibrillation with at Least One Additional Risk Factor for Stroke

ARISTOTLE

Inclusion risk factors
- Age ≥ 75 years
- Prior stroke, TIA, or SE
- HF or LVEF ≤ 40%
- Diabetes mellitus
- Hypertension

Randomize
double blind, double dummy
(n = 18,201)

Major exclusion criteria
- Mechanical prosthetic valve
- Severe renal insufficiency
- Need for aspirin plus thienopyridine

Apixaban 5 mg oral twice daily
(2.5 mg BID in selected patients)

Warfarin
(target INR 2-3)

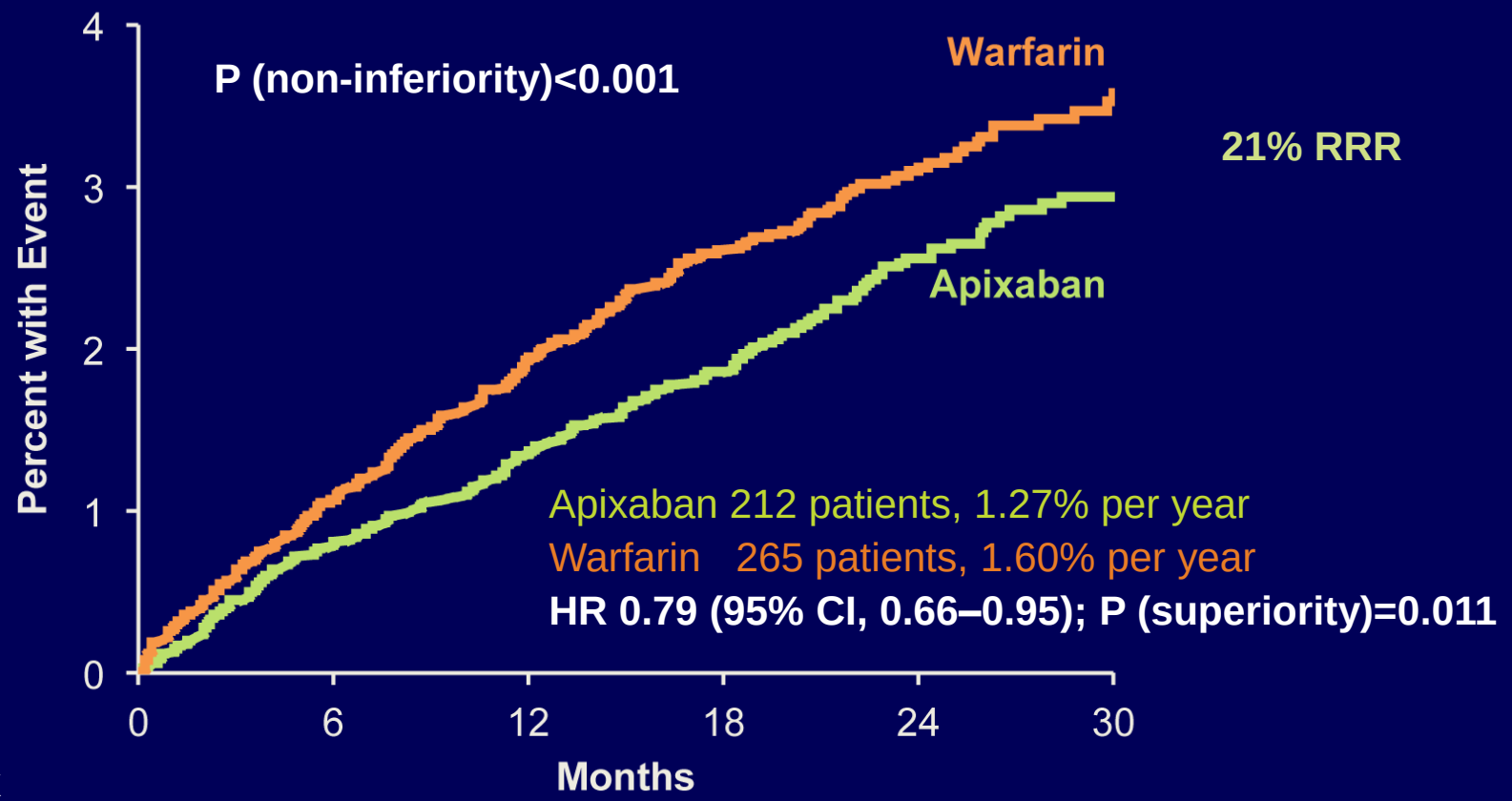
Warfarin/warfarin placebo adjusted by INR/sham INR based on encrypted point-of-care testing device

Primary outcome: stroke or systemic embolism

Hierarchical testing: non-inferiority for primary outcome, superiority for primary outcome, major bleeding, death

Primary Outcome

Stroke (ischemic or hemorrhagic) or systemic embolism



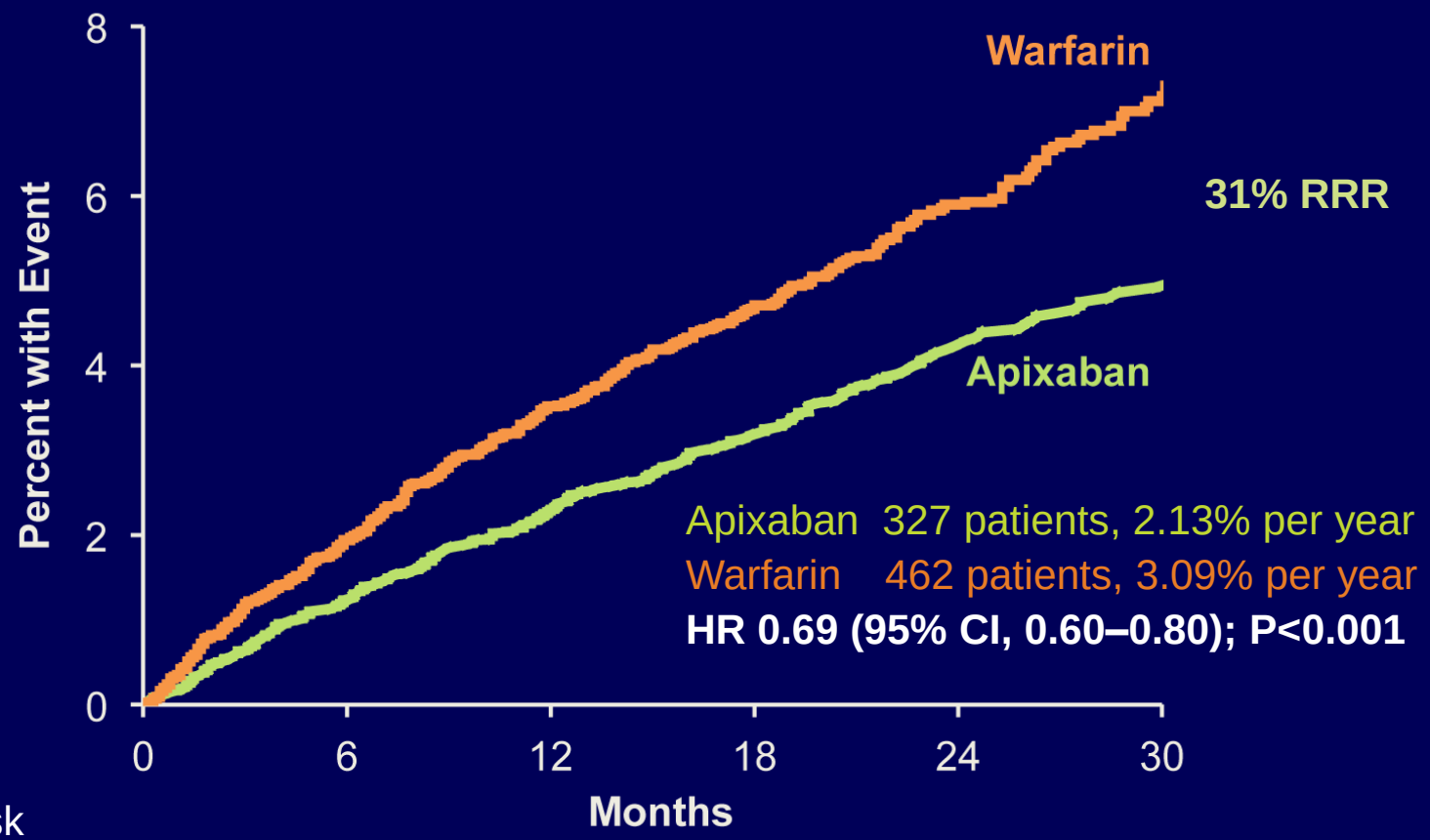
No. at Risk						
Apixaban	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarin	9081	8620	8301	5972	3405	1768

Duke Clinical Research Institute

UCR UPPSALA CLINICAL RESEARCH CENTER

Major Bleeding

ISTH definition



No. at Risk						
Apixaban	9088	8103	7564	5365	3048	1515
Warfarin	9052	7910	7335	5196	2956	1491

Duke Clinical Research Institute

UCR UPPSALA CLINICAL RESEARCH CENTER

Treatment with apixaban as compared to warfarin in patients with AF and at least one additional risk factor for stroke:

- Reduces stroke and systemic embolism by 21% ($p=0.01$)
- Reduces major bleeding by 31% ($p<0.001$)
- Reduces mortality by 11% ($p=0.047$)

with consistent effects across all major subgroups and with fewer study drug discontinuations on apixaban than on warfarin, consistent with good tolerability.

Conclusion

ARISTOTLE

In patients with atrial fibrillation, apixaban is superior to warfarin at preventing stroke or systemic embolism, causes less bleeding, and results in lower mortality.

Engage AF
TIMI 48

BWH

TIMI

VE RI TAS

Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation – TIMI 48

Study Design

21,105 PATIENTS
AF on electrical recording within last 12 m
$CHADS_2$ ≥2

RANDOMIZATION
1:1:1 randomization is stratified by $CHADS_2$ score 2–3 versus 4–6 and need for edoxaban dose reduction*

Double-blind, Double-dummy

Warfarin (INR 2.0–3.0)

High-dose Edoxaban 60* mg QD

Low-dose Edoxaban 30* mg QD

*Dose reduced by 50% if:
- CrCl 30–50 mL/min
- weight ≤60 kg
- strong P-gp inhibitor

1º Efficacy EP = Stroke or SEE
2º Efficacy EP = Stroke or SEE or CV mortality
1º Safety EP = Major Bleeding (ISTH criteria)

Non-inferiority
Upper 97.5% CI <1.38

CI = confidence interval; CrCl = creatinine clearance; ISTH=International Society on Thrombosis and Haemostasis; P-gp = P-glycoprotein; SEE=systemic embolic event

Ruff CR et al. Am Heart J 2010; 160:635-41.

Engage AF TIMI 48

Summary

Compared to well-managed warfarin (TTR 68.4%) once-daily edoxaban:

- **Non-inferior for stroke/SEE (both regimens)**
  - **High dose ↓stroke/SEE on Rx (trend ITT)**
- **Both regimens *significantly* reduced:**
  - **Major bleeding (20%/53%) - ICH (53%/70%)**
  - **Hem. stroke (46%/67%) - CV death (14%/15%)**
- ***Superior* net clinical outcomes**

No excess in stroke or bleeding during transition → oral anticoagulant at end of trial

RELY®

Study of stroke prevention in atrial fibrillation

The RE-LY Study: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY

Dabigatran Compared to Warfarin in 18,113 Patients with Atrial Fibrillation at Risk of Stroke

RE-LY: A Non-inferiority Trial

RE-LY® Study of stroke prevention in atrial fibrillation

Atrial fibrillation
≥1 Risk Factor
Absence of contra-indications
951 centers in 44 countries

PROBE=Prospective Randomized Open Trial with Blinded Adjudication of Events.

R

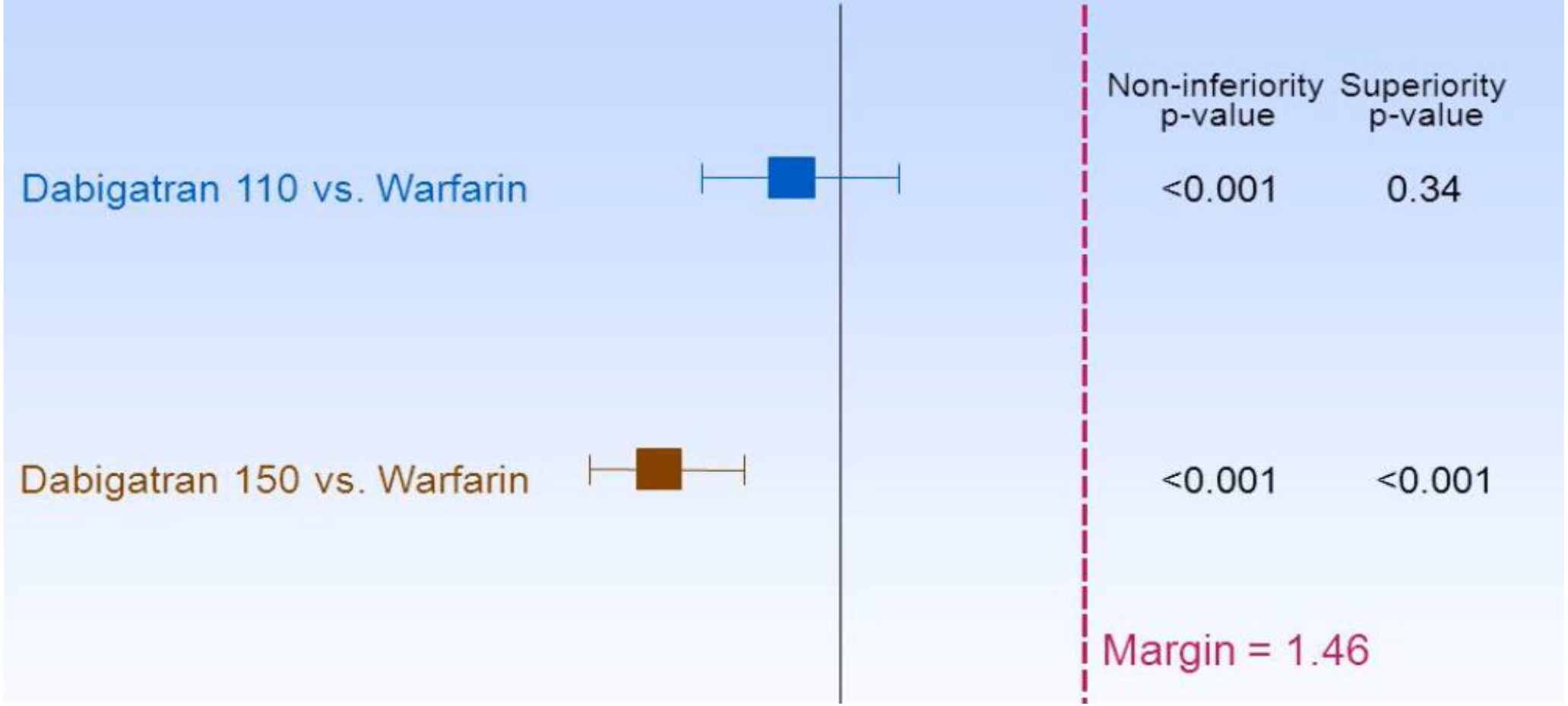
open

Blinded

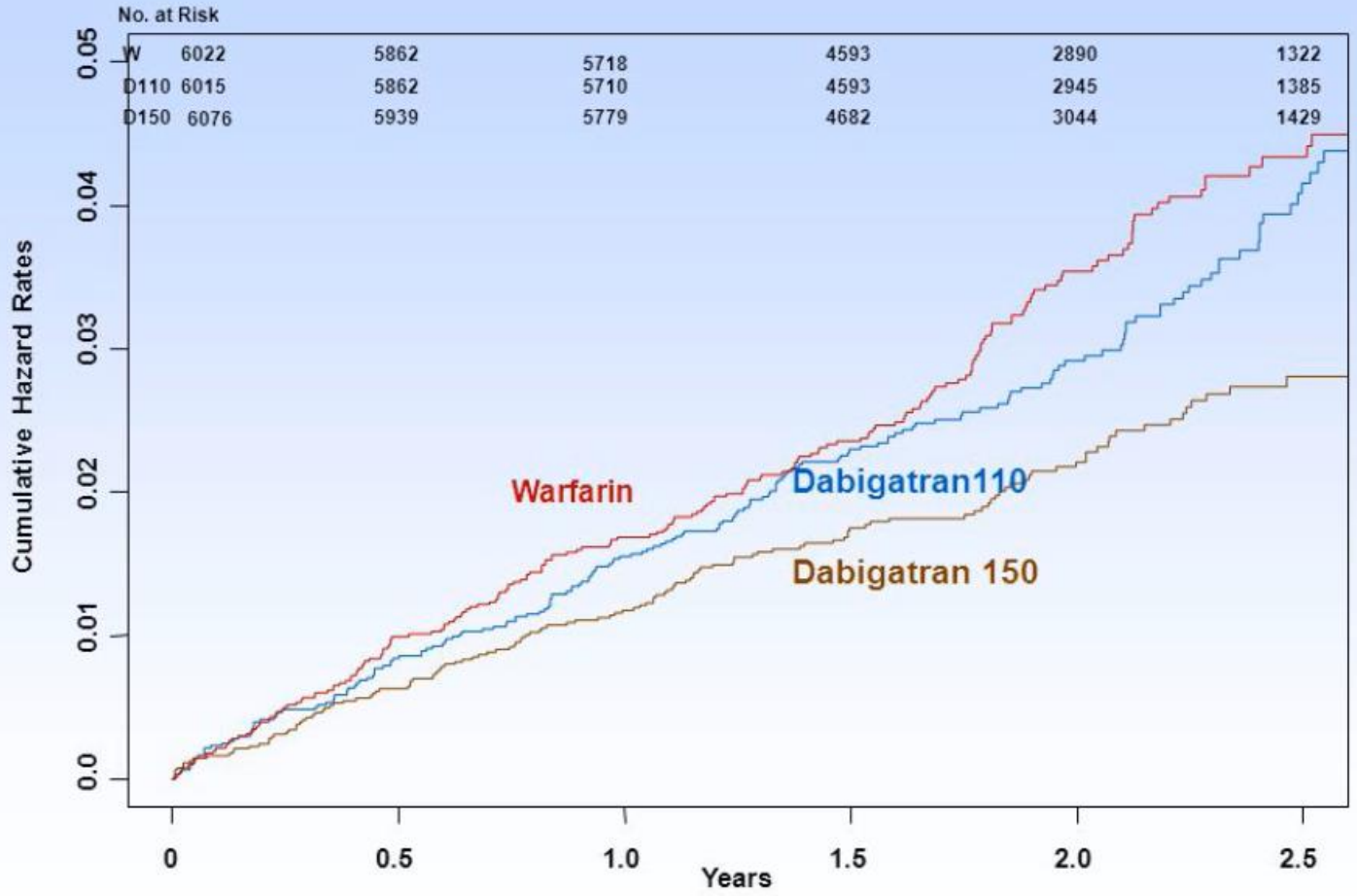
Warfarin (INR 2.0-3.0) N=6000	Dabigatran Etexilate 110 mg b.i.d. N=6000	Dabigatran Etexilate 150 mg b.i.d. N=6000

1^0 efficacy outcome = stroke or systemic embolism
1^0 safety outcome = major bleeding
Non-inferiority margin 1.46

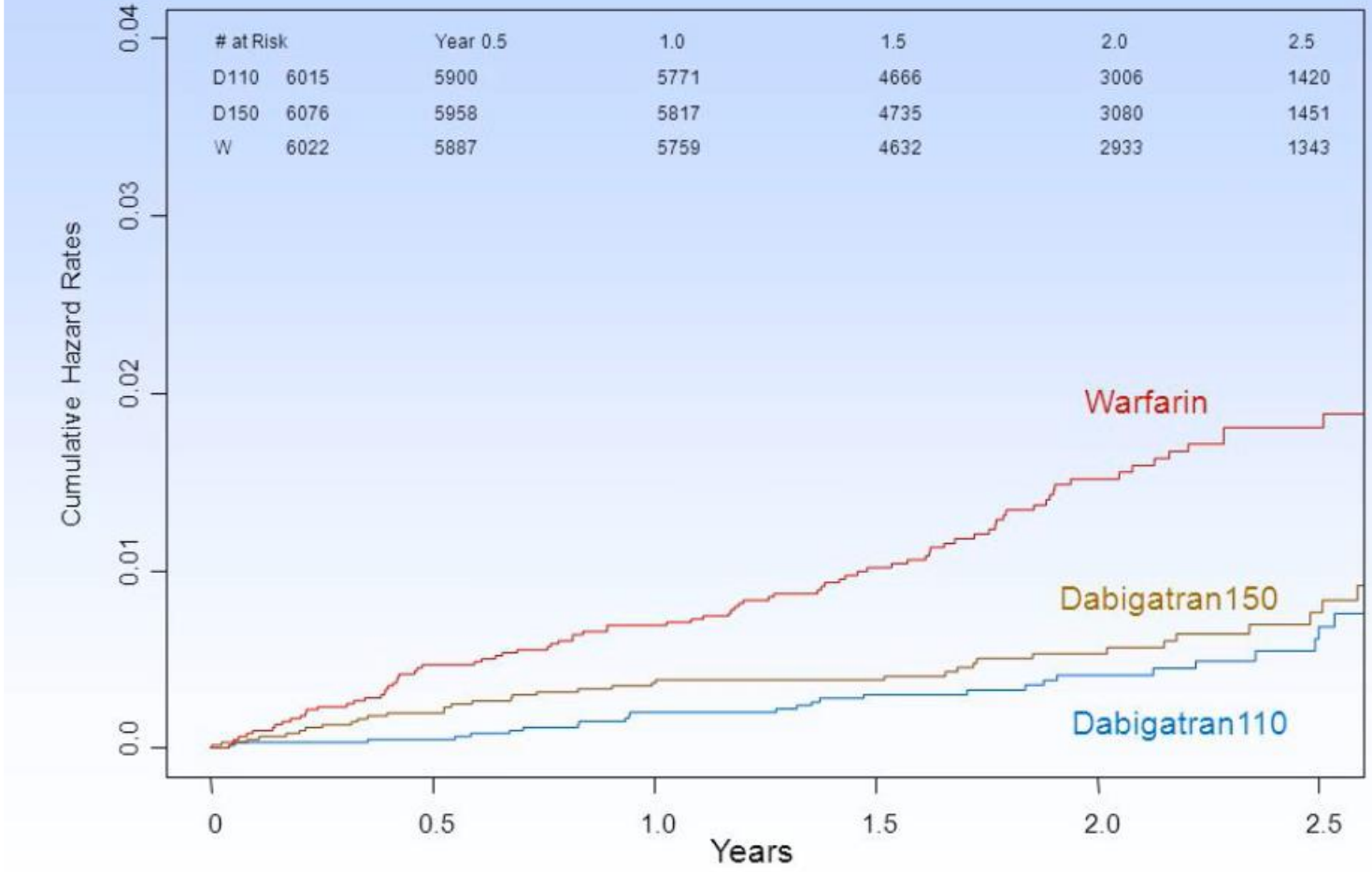
Stroke or Systemic Embolism



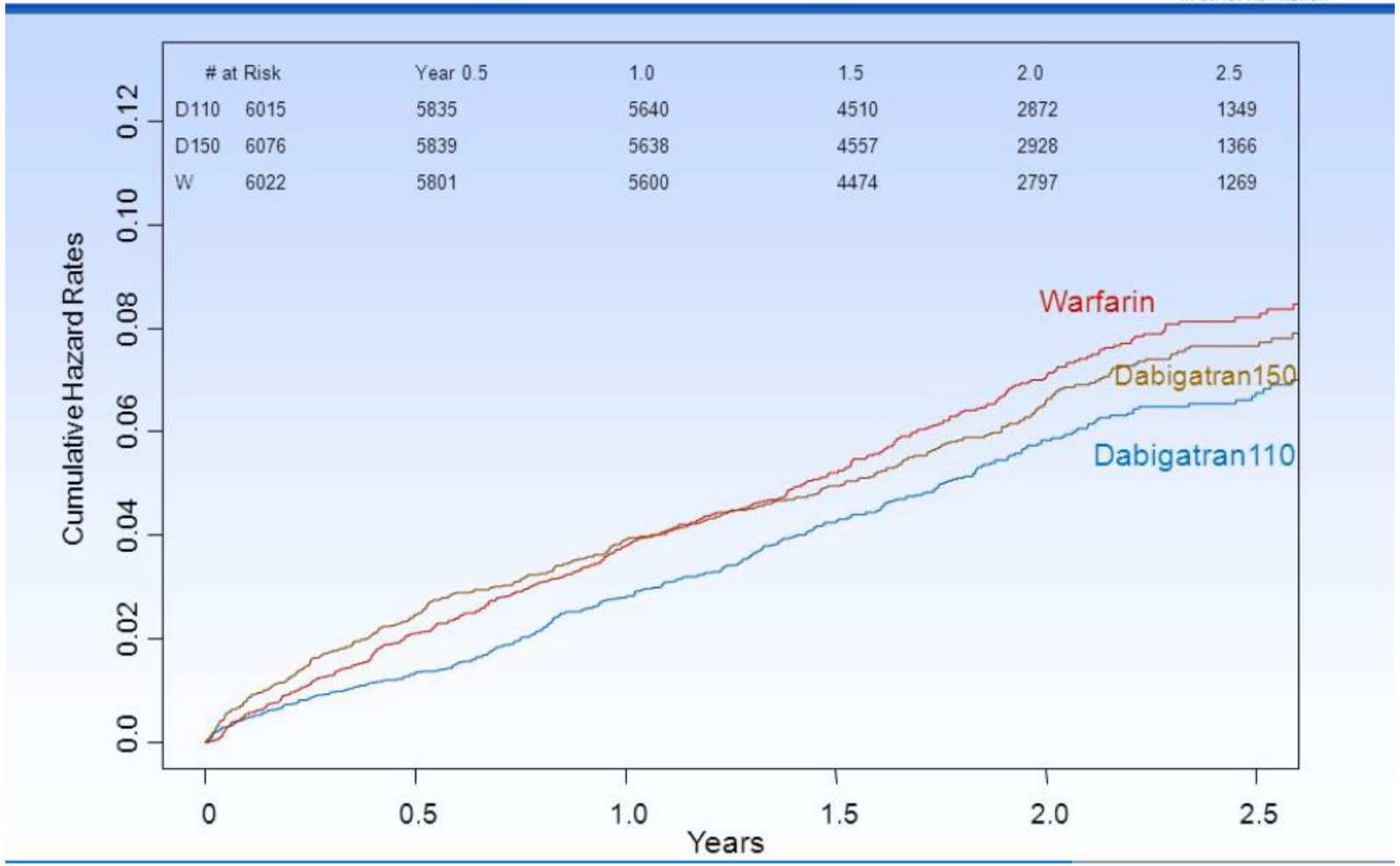
Stroke or Systemic Embolism



All Intracranial Bleeding



Major Bleeding



Conclusions

RELY® Study of stroke prevention in atrial fibrillation

- Dabigatran 150 mg significantly reduced stoke compared to warfarin with similar risk of major bleeding
- Dabigatran 110 mg had a similar rate of stroke as warfarin with significantly reduced major bleeding
- Both doses markedly reduced intra-cranial and life-threatening hemorrhage
- Both doses are free of liver and other major toxicity, although they increase dyspepsia and GI bleeding


Thank
You
Merci
Gracias
Grazie
Danke
Spacibo
Hvala
Arigato
Xièxie
Mesi
Takk
Dziakuju
Chokrane
Kiitos
Tak
Any
Questions