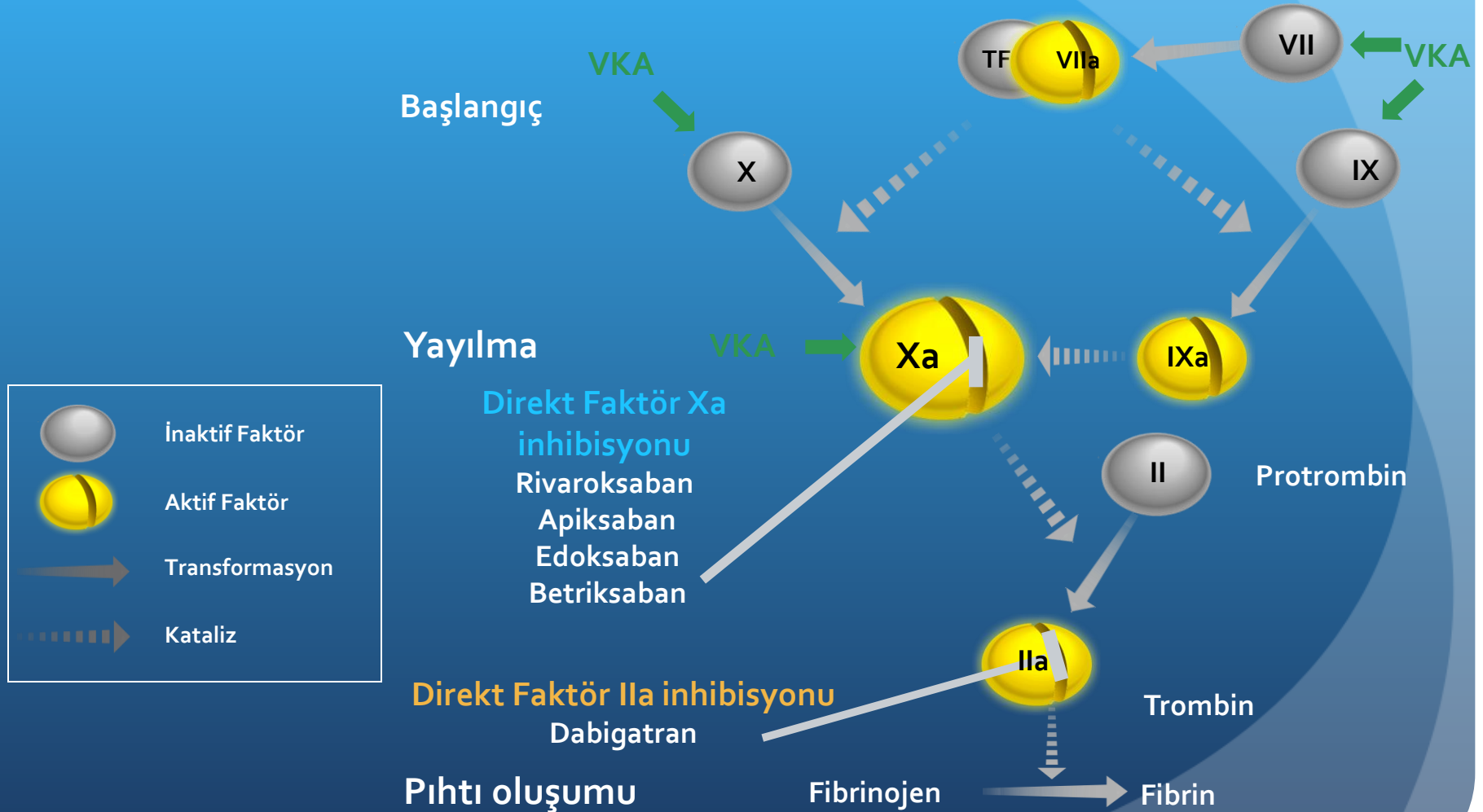


Rivaroksaban

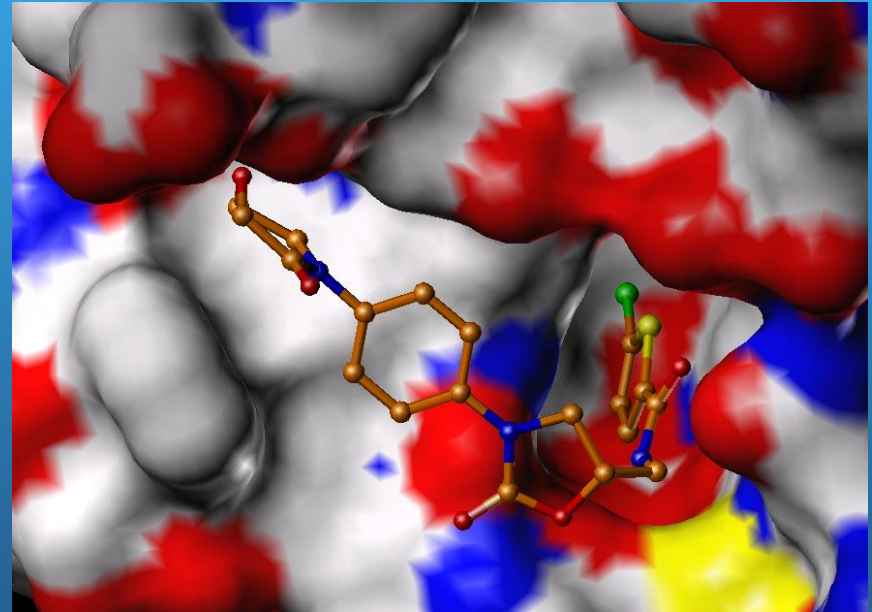
Doç.Dr.İzzet Erdinler

Antikoagülan ilaçların hedefleri nelerdir ?



Rivaroksaban: ilk oral, direkt Faktör Xa inhibitörü

- Direkt, spesifik, rekabetçi Faktör Xa inhibitörü
- Serbest ve fibrine bağlı Faktör Xa aktivitesini ve protrombinaz aktivitesini inhibe eder
- Trombin oluşumunu inhibe eder
- Trombin kaynaklı trombosit agregasyonu üzerinde direkt etkisi yoktur



Rivaroksaban 20 mg: emilim, dağılım, metabolizma, eliminasyon

- **E**milim

- Açlık koşullarında 20 mg tablet ile oral biyoyararlanım %66 olarak belirlenmiştir
- Yemekle birlikte alınan tabletler açlık koşullarında alınan tabletlere kıyasla AUC değerini %39 artırmış ve neredeyse tam emilim ve yüksek oral biyoyararlanım göstermiştir

- **D**ağılım

- Orta düzey dağılım hacmi ile plazma proteinine %92-95 bağlanma

- **M**etabolizma

- Yaklaşık üçte ikisi metabolize olmaktadır
- Dolaşımda majör veya aktif metaboliti yok

- **E**liminasyon

- Yaklaşık üçte biri değişmemiş etkin madde olarak idrarla atılmaktadır
- Metabolize olan üçte ikinin: yarısı renal yoldan, yarısı hepatobiliyer yoldan elimine edilmektedir

Properties of NOAC Drugs

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Bio-availability	3–7%	50%	66% without food Almost 100% with food	62%
Prodrug	Yes	No	No	No
Clearance non-renal/renal of absorbed dose	20%/80%	73%/27%	65%/35%	50%/50%
Liver metabolism: CYP3A4 involved	No	Yes (elimination; minor CYP3A4)	Yes (elimination)	Minimal (< 4% of elimination)
Absorption with food	No effect	No effect	+ 39% more	6-22% more
Intake with food recommended?	No	No	Mandatory	No official recommendation yet
Absorption with H2B/PPI	–12-30%	No effect	No effect	No Effect
Asian ethnicity	+25%	No effect	? reduced dose (Japan)	No effect
GI tolerability	Dyspepsia 5-10%	No problem	No problem	No effect
Elimination half-life	12-17 h	12 h	5-9 h (young) 11-13 h (elderly)	9-11 h

Heidbuchel H, et al. *Europace* 2013;15:625-651,^[23] by permission of the European Society of Cardiology.

NOAC Pharmacology

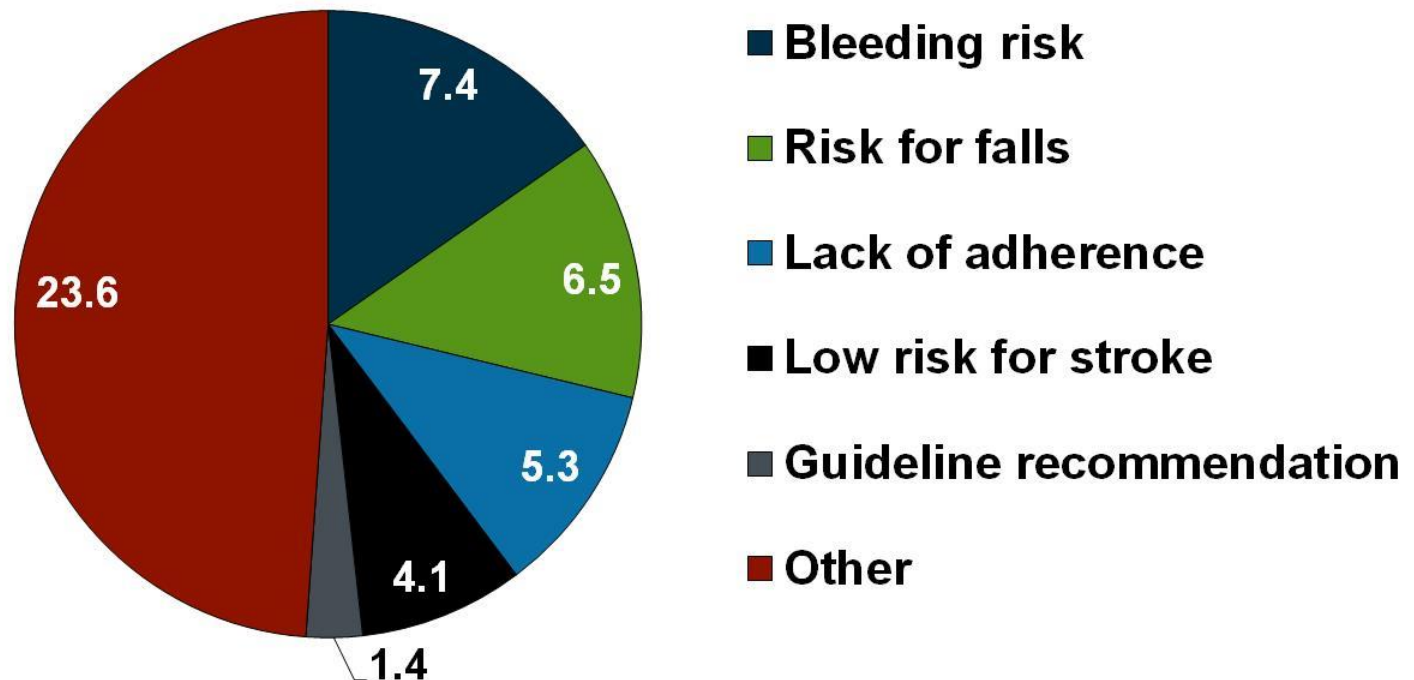
	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran Etexilate
Target enzyme	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Thrombin
T _{max} h	1-4	2-4	1-2	2
Elimination t _{1/2} , h	12	5-9 (young); 11-13 (elderly)	9-11	12-17
Nonrenal/renal clearance of adsorbed dose, %	73/27	65/35*	50/50	20/80
Dose	Twice daily	Once daily	Once daily	Twice daily

*Additional 33% cleared renally after metabolic degradation to inactive drug.

Heidbuchel H, et al. *Eur Heart J*. 2013;34:2094-2106.^[12]

Physician Reasons for Not Prescribing VKAs in Patients With CHADS₂ Score ≥ 2

Data from Garfield registry, N = 2302; 48.3% were physician choices



Medication Adherence

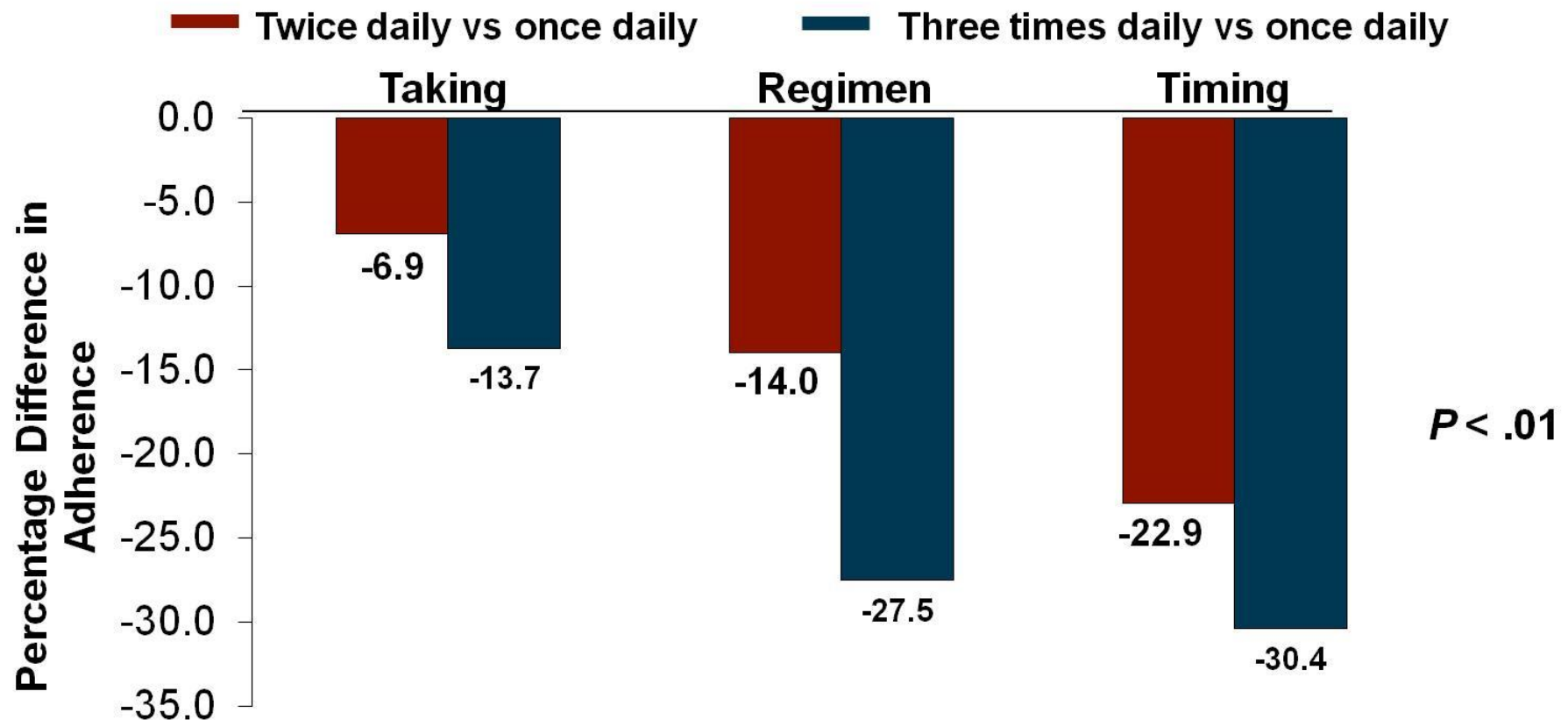
- The World Health Organization reports that ~50% of medications (including chronic cardiovascular medications) are not taken as prescribed in developed countries
- Nonadherence will likely grow as population ages
- The “next frontier in quality improvement”

Medication Adherence (cont)

- Complexity of regimen
 - Dosing frequency, total pill burden, need for drug monitoring
- Patient perception of their disease/medication
 - Symptomatology, disease, adverse effects
- Even in clinical trials, warfarin time in therapeutic range is suboptimal
 - Combined RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE median time in therapeutic range = 65% (range, 51%-76%)

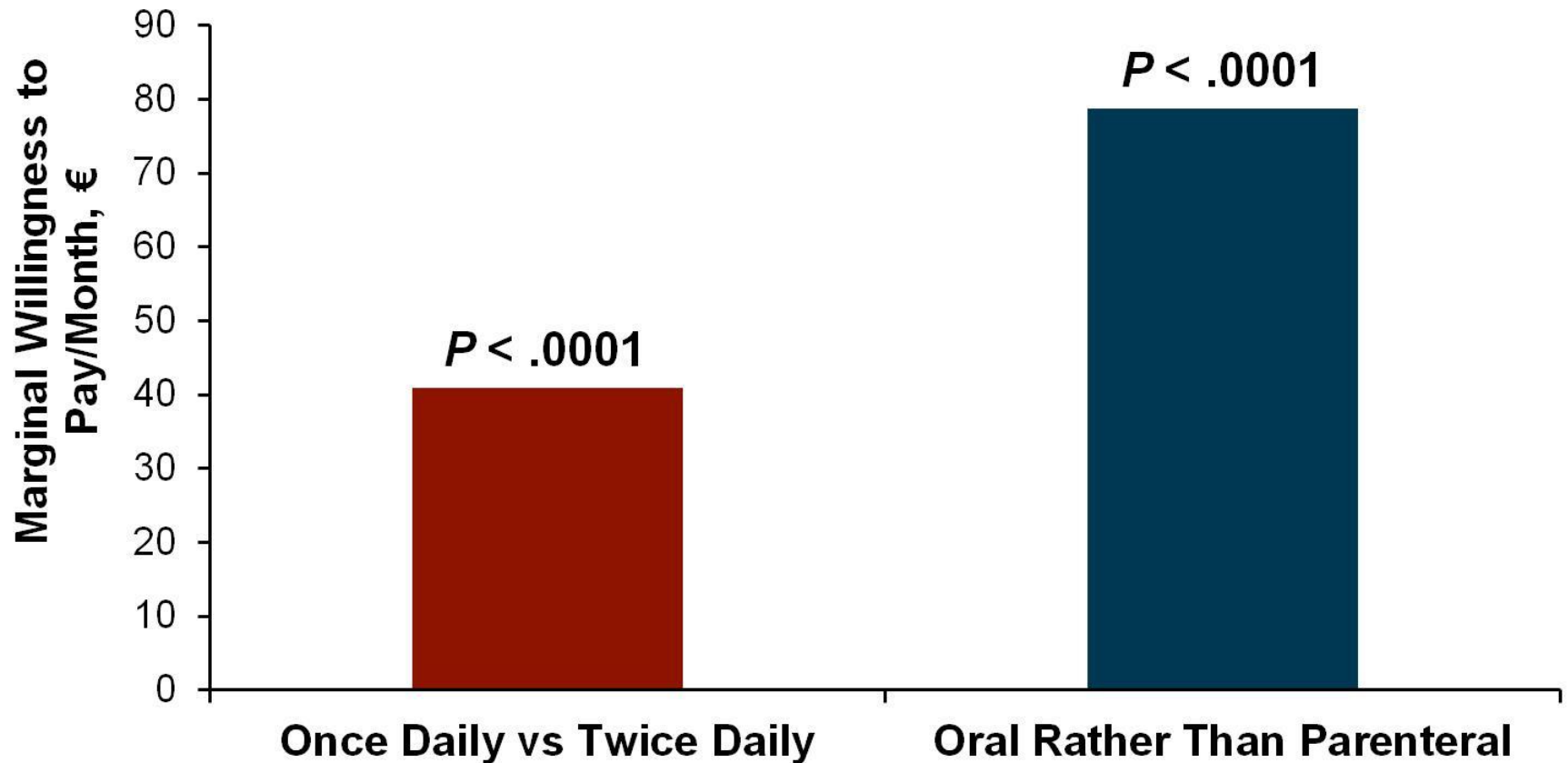
Chronic Cardiovascular Medication Adherence

Meta-analysis demonstrated decreased adherence with twice-daily and thrice-daily vs once-daily regimens with 3 definitions of adherence used

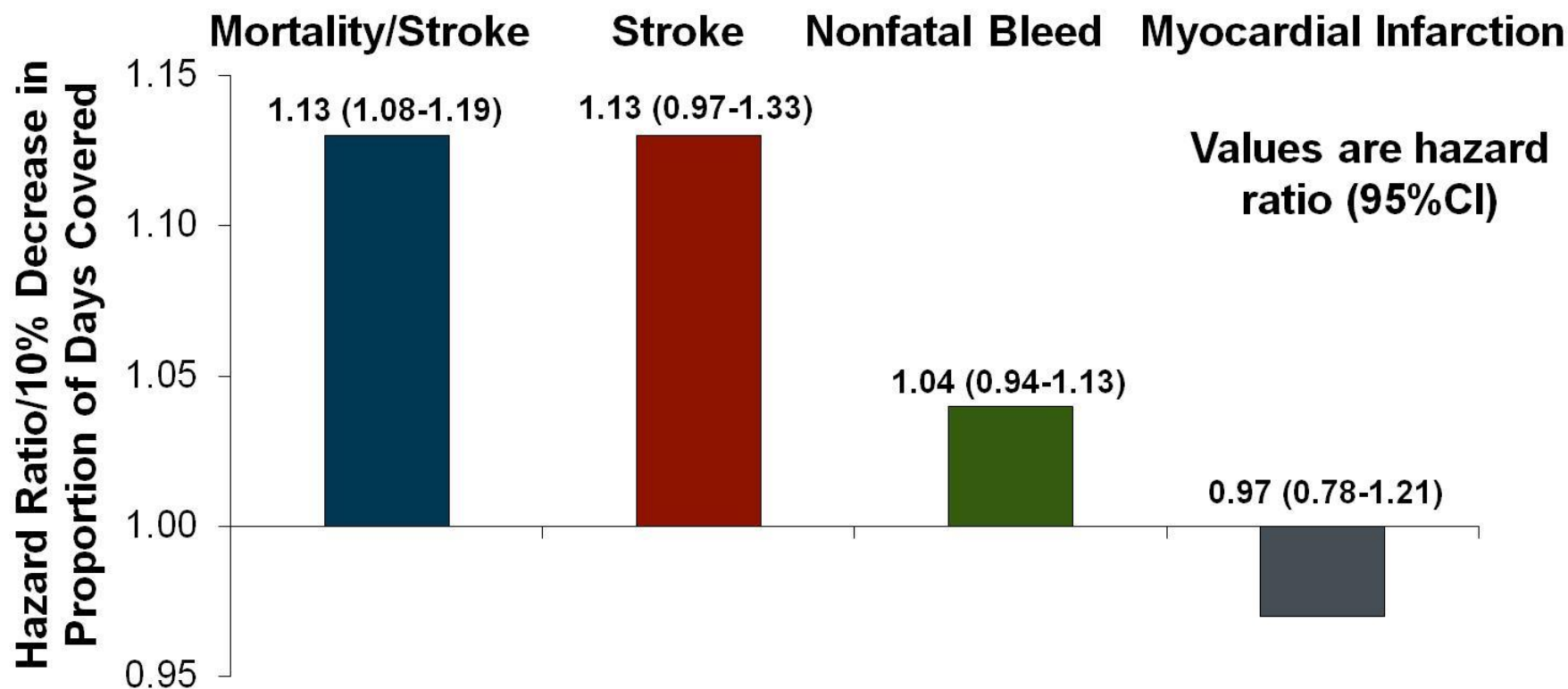


Patient Are Willing to Pay More for Once-Daily OACs

N = 255 patients attending an anticoagulation clinic



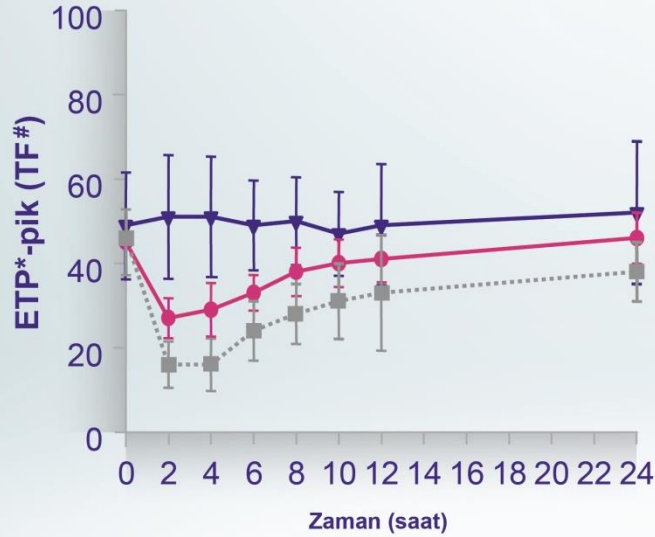
Nonadherence to Dabigatran Is Associated With Worse Outcomes



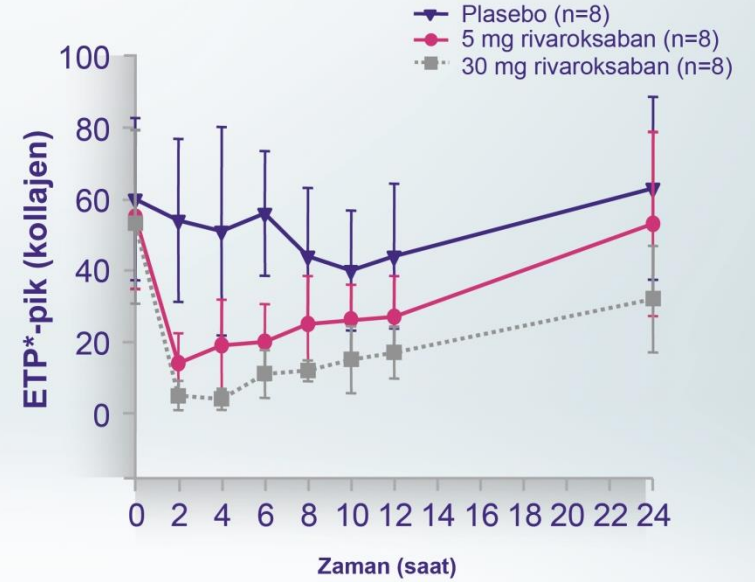
- 5376 veterans with nonvalvular atrial fibrillation (71.3 ± 9.7 years; 98.3% were men; mean CHADS₂ score was 2.4 ± 1.2 ; median follow-up was 244 days, initiated on dabigatran from October 2010 to September 2012).

Rivaroksaban sağlıklı gönüllülerde uygulama sonrasında pik trombin oluşumunu 24 saate kadar doza bağlı olarak inhibe etmektedir.

Ekstrinsik koagölasyon yolađı



İntrinsik koagölasyon yolağı



*ETP, endojen trombin potansiyeli; #TF, doku faktörü

Uzmanlar Hasta Uyumunu Arttırmak için Günde Tek Doz Kullanımı Öneriyor.

EHRA Pratik Kullanım Kılavuzu



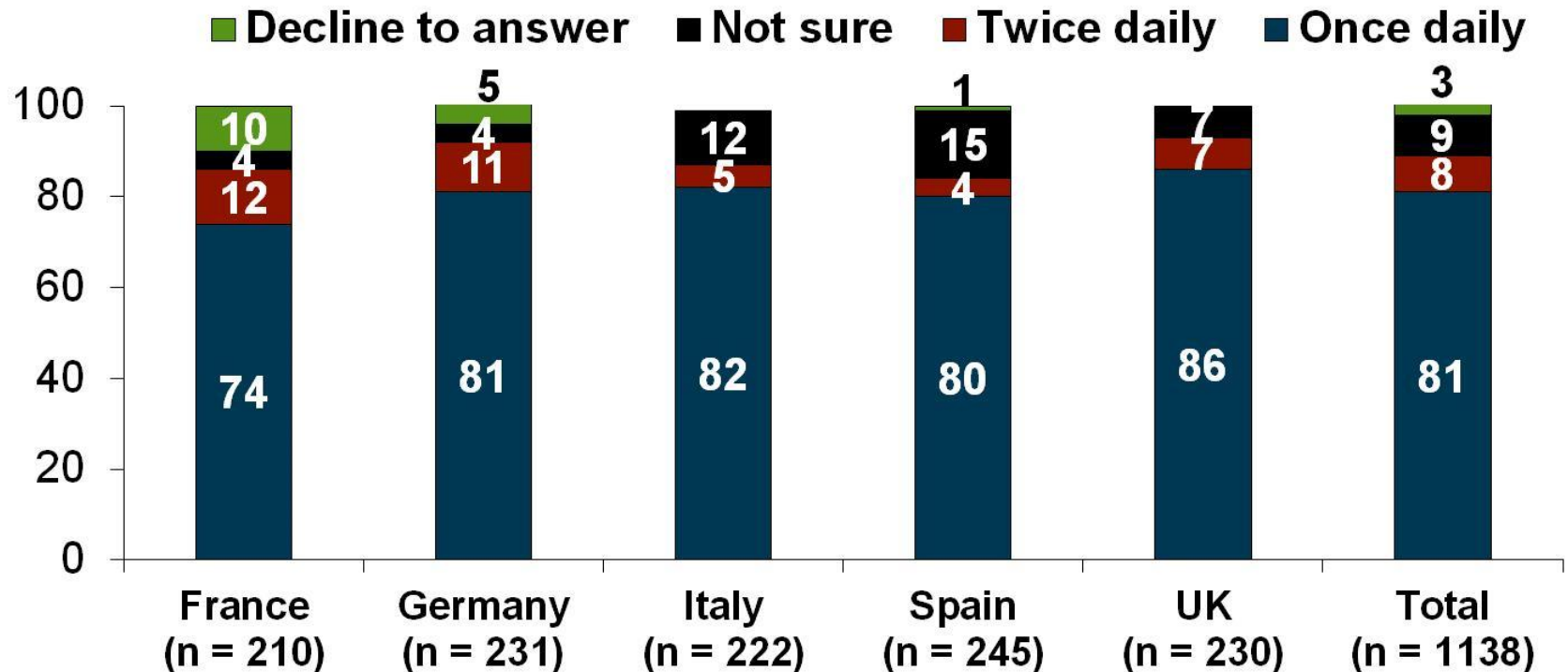
Günde tek doz rejimi AF ve diğer kardiovasküler hastalıklarda (diyabet ve hipertansiyon), günde iki doz uygulamasına göre tedavi sürekliliğini ve hasta uyumunu arttırmıştır. Hasta uyumu açısından bakıldığında yeni nesil oral antikoagülanlar için de günde tek doz uygulama tercih edilebilir.¹

Preferences for Anticoagulation Rx

*EU*ropean *P*atient *S*urvey in *A*trial *F*ibrillation (*EUPS-AF*)

- 340,476 individuals contacted, 1.08% had AF
 - 1507 respondents, average age 70 y, 50% women

Preferences for taking medication once or twice daily ?



- Overall, 81% preferred OD anticoagulation

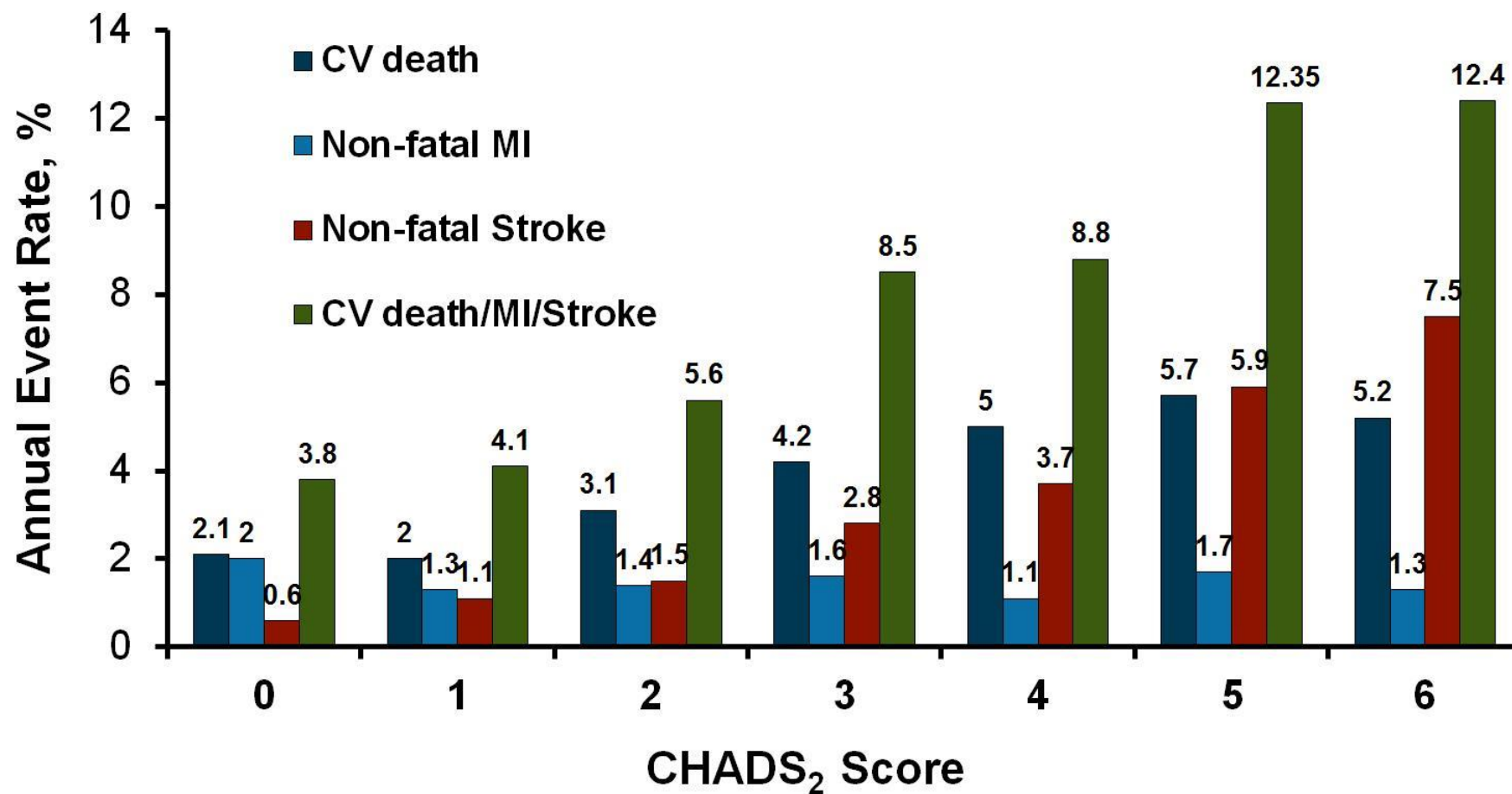
AF hastalarında CHADS₂ puanı ne kadar önemli ?

Madde	Puan		CHADS ₂	İnme oranı (%95 GA)*
C = Konjestif kalp yetmezliği	1	Puanlar toplanır	6	18.2 (10.5–27.4)
H = Hipertansiyon	1		5	12.5 (8.2–17.5)
A = Yaş ≥75	1		4	8.5 (6.3–11.1)
D = Diabetes mellitus	1		3	5.9 (4.6–7.3)
S = İnme/TIA	2		2	4.0 (3.1–5.1)
			1	2.8 (2.0–3.8)
			0	1.9 (1.2–3.0)

*Antitrombotik tedavi olmaksızın 100 hasta-yılı başına

Gage BF *et al.* JAMA 2001;285:2864–2287

CV Event Rates in Patients With AF Related to CHADS₂ Score *REACH Registry*



AF hastalarında CHA₂DS₂-VASc puanı ve inme riski

Madde	Puan		CHA ₂ DS ₂ -VASc	1-yıllık inme oranı
Önceki inme TIA veya sistemik embolizm	2	Puanlar toplanır	9	%23.64
Yaş ≥75	2		8	%22.38
Konjestif kalp yetmezliği*	1		7	%21.50
Hipertansiyon	1		6	%19.74
Diabetes mellitus	1		5	%15.26
Yaş 65-74	1		4	%9.27
Kadın cinsiyet	1		3	%5.92
Vasküler hastalık	1		2	%3.71
			1	%2.01
			0	%0.78

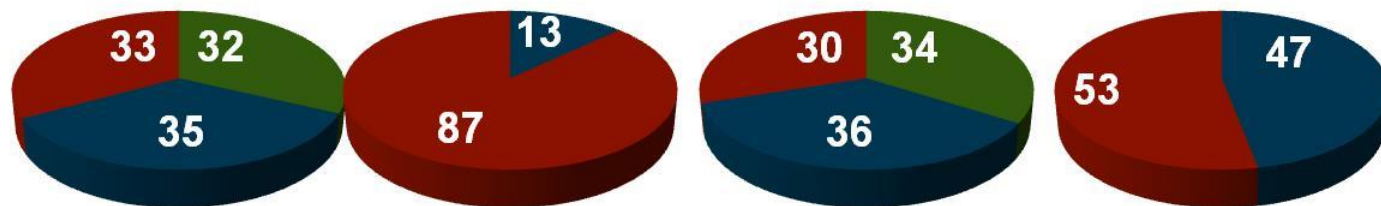
*Veya orta ila şiddetli sol ventriküler sistolik disfonksiyon (sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ≤%40)

NOAC Trials in AF

Baseline Characteristics

	RE-LY ^a (Dabigatran)	ROCKET AF ^b (Rivaroxaban)	ARISTOTLE ^c (Apixaban)	ENGAGE AF-TIMI 48 ^d (Edoxaban)
# Randomized	18,113	14,264	18,201	21,105
Age, years	72 ± 9	73 (65-78)	70 (63-76)	72 (64-78)
Female, %	37	40	35	38
Paroxysmal AF, %	32	18	15	25
VKA naïve, %	50	38	43	41
Aspirin use, %	40	36	31	29

CHADS₂



a. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.^[12]

b. Patel MR, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.^[13]

c. Granger CB, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.^[14]

d. Giugliano RP, et al. *N Engl J Med*. 2013; 369:2093-2104.^[15]

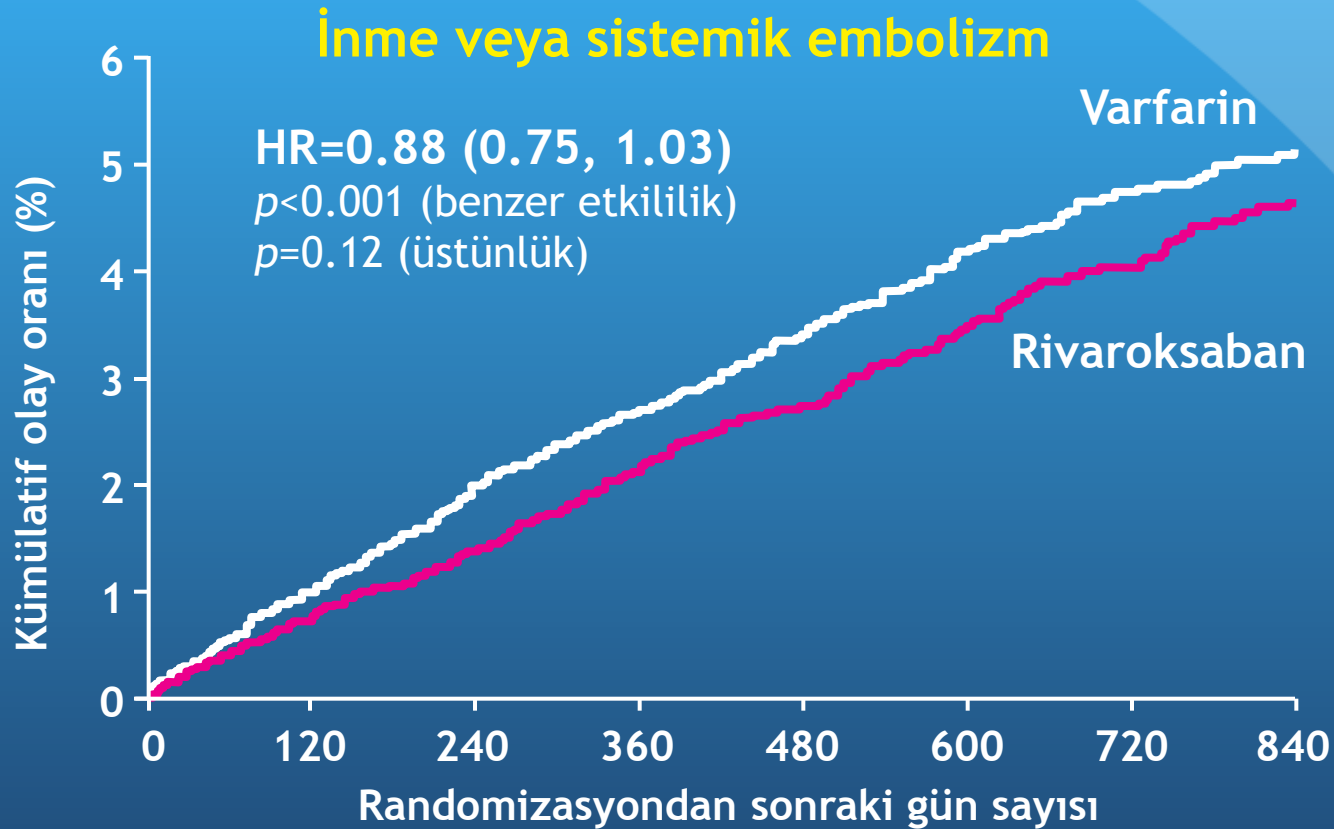
NOACs Phase 3 Trials

Mean CHADS₂ Scores

Trial	Mean CHADS ₂
ARISTOTLE ^a apixaban vs warfarin	2.1 ± 1.1
ENGAGE AF-TIMI 48 ^b edoxaban vs warfarin	2.8 ± 1.0
RE-LY ^c dabigatran vs warfarin	2.1 ± 1.1
ROCKET AF ^d rivaraxoban vs warfarin	3.48 ± 0.94 (rivaraxoban) 3.46 ± 0.95 (warfarin)

a. Granger CB, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992^[3]; b. Giugliano RP, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104^[5]; c. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151^[4]; d. Patel MR, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.^[6]

ROCKET AF: primer etkililik sonlanım noktası - ITT



Risk altındaki gönüllü sayısı

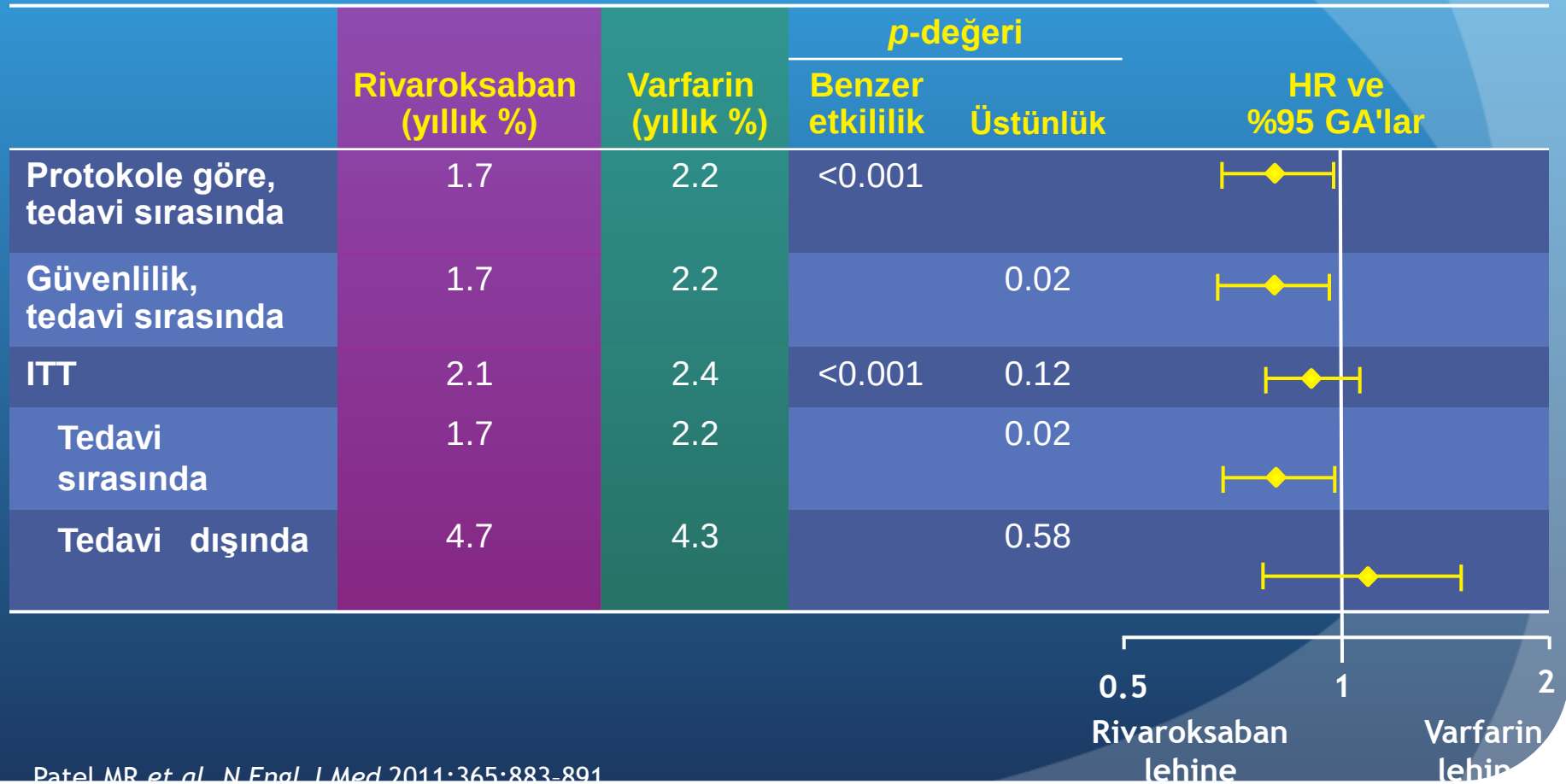
Rivaroksaban	7,081	6,879	6,683	6,470	5,264	4,105	2,951	1,785
Varfarin	7,090	6,871	6,656	6,440	5,225	4,087	2,944	1,783

ITT popülasyonu=tedaviye niyetlenen popülasyonu=randomize edilen tüm hastalar

Patel MR *et al.* *N Engl J Med* 2011;365:883-891

ROCKET AF: primer etkililik sonlanım noktası

İnme veya sistemik embolizm



ROCKET AF: primer etkililik sonlanım noktası - bileşenler

Sonlanım noktaları	Rivaroksaban (N=7,061) n (yıllık %)	Varfarin (N=7,082) n (yıllık %)	HR (%95 GA)	HR ve %95 GA'lar
Primer etkililik sonlanım noktası	189 (1.7)	243 (2.2)	0.79 (0.65, 0.95)*	
Tüm nedenlere bağlı inme	184 (1.7)	221 (2.0)	0.85 (0.70, 1.03)	
Hemorajik inme	29 (0.3)	50 (0.4)	0.59 (0.37, 0.93)*	
İskemik inme	149 (1.3)	161 (1.4)	0.94 (0.75, 1.17)	
Bilinmeyen tipte inme	7 (0.1)	11 (0.1)	0.65 (0.25, 1.67)	
MSS dışı sistemik embolizm	5 (0.04)	22 (0.2)	0.23 (0.09, 0.61)*	

Güvenlilik popülasyonu - tedavi sırasında analiz
*İstatistiksel olarak anlamlı

0.2 0.5 1 2 5
Rivaroksaban lehine Varfarin lehine

ROCKET AF: İnme sonuçları

Sonlanım noktaları	Rivaroksaban (N=7,061) n (yıllık %)	Varfarin (N=7,082) n (yıllık %)	HR (%95 GA)	HR ve %95 GA'lar
İnme	184 (1.7)	221 (2.0)	0.85 (0.70–1.03)	
Ölüme neden olan inme*	47 (0.4)	67 (0.6)	0.71 (0.49–1.03)	
Engelleyici*	43 (0.4)	57 (0.5)	0.77 (0.52–1.14)	
Engelleyici olmayan*	88 (0.8)	87 (0.8)	1.03 (0.76–1.38)	
Bilinmeyen	7 (0.1)	12 (0.1)	0.59 (0.23–1.50)	

Güvenlilik popülasyonu - tedavi sırasında analiz

*Araştırmacının modifiye Rankin ölçeği puanı değerlendirmesine dayanarak:

0-2 = engelleyici olmayan, 3-5 = engelleyici ve 6 = ölüm

Patel MR *et al.* *N Engl J Med* 2011;365:883-891

0.2 0.5 1 2
Rivaroksaban lehine Varfarin lehine

ROCKET AF: kanama analizi

Parametre	Rivaroksaban (N=7,111) n (yıllık %)	Varfarin (N=7,125) n (yıllık %)	HR (%95 GA)	HR ve %95 GA'lar
Temel güvenlik sonlanım noktası	1,475 (14.9)	1,449 (14.5)	1.03 (0.96,1.11)	
Majör kanama	395 (3.6)	386 (3.4)	1.04 (0.90,1.20)	
Hemoglobin düşüşü (≥2 g/dl)	305 (2.8)	254 (2.3)	1.22 (1.03,1.44)*	
Transfüzyon	183 (1.6)	149 (1.3)	1.25 (1.01,1.55)*	
Önemli bir organda kanama	91 (0.8)	133 (1.2)	0.69 (0.53,0.91)*	
İntrakraniyal kanama	55 (0.5)	84 (0.7)	0.67 (0.47,0.93)*	
Ölümcül kanama	27 (0.2)	55 (0.5)	0.50 (0.31,0.79)*	
Klinik bulgu veren minör kanama	1,185 (11.8)	1,151 (11.4)	1.04 (0.96,1.13)	

Gastrointestinal bölgede majör kanama (üst, alt ve rektal):

rivaroksaban = 224 olay (%3.2); varfarin = 154 olay (%2.2); $p < 0.001^*$

Güvenlilik popülasyonu - tedavi sırasında analiz. *İstatistiksel olarak anlamlı

Patel MR, et al. N Engl J Med 2011;365:883-891

0.2 0.5 1 2 5
Rivaroksaban lehine Varfarin lehine

ROCKET AF: sekonder sonlanım noktaları

	Rivaroksaban (N=7,061)	Varfarin (N=7,082)	
Sonlanım noktaları	n (yıllık %)	n (yıllık %)	HR (%95 GA)
İnme, MSS dışı SE ve vasküler ölümden oluşan birleşim	346 (3.1)	410 (3.6)	0.86 (0.74, 0.99)*
İnme, MSS dışı SE, vasküler ölüm ve MI'dan oluşan birleşim	433 (3.9)	519 (4.6)	0.85 (0.74, 0.96)*
Majör sekonder sonlanım noktalarının bileşenleri			
Tüm nedenlere bağlı inme	184 (1.7)	221 (2.0)	0.85 (0.70, 1.03)
MSS dışı SE	5 (0.04)	22 (0.2)	0.23 (0.09, 0.61)*
MI	101 (0.9)	126 (1.1)	0.81 (0.63, 1.06)
Vasküler ölüm	170 (1.5)	193 (1.7)	0.89 (0.73, 1.10)
Tüm nedenlere bağlı mortalite	208 (1.9)	250 (2.2)	0.85 (0.70, 1.02)

Güvenlilik popülasyonu - tedavi sırasında analiz. *İstatistiksel olarak anlamlı

ROCKET AF: tüm nedenlere bağlı mortalite

Sonlanım noktaları	Rivaroksaban (N=7,061) n (yıllık %)	Varfarin (N=7,082) n (yıllık %)	HR (%95 GA)	HR ve %95 GA'lar
Tüm nedenlere bağlı mortalite	208 (1.9)	250 (2.2)	0.85 (0.70,1.02)	
Vasküler ölüm	170 (1.5)	193 (1.7)	0.89 (0.73, 1.10)	
Vasküler olmayan ölüm	21 (0.2)	34 (0.3)	0.63 (0.36, 1.08)	
Bilinmeyen neden	17 (0.2)	23 (0.2)	0.75 (0.40, 1.41)	

Güvenlilik popülasyonu - tedavi sırasında analiz

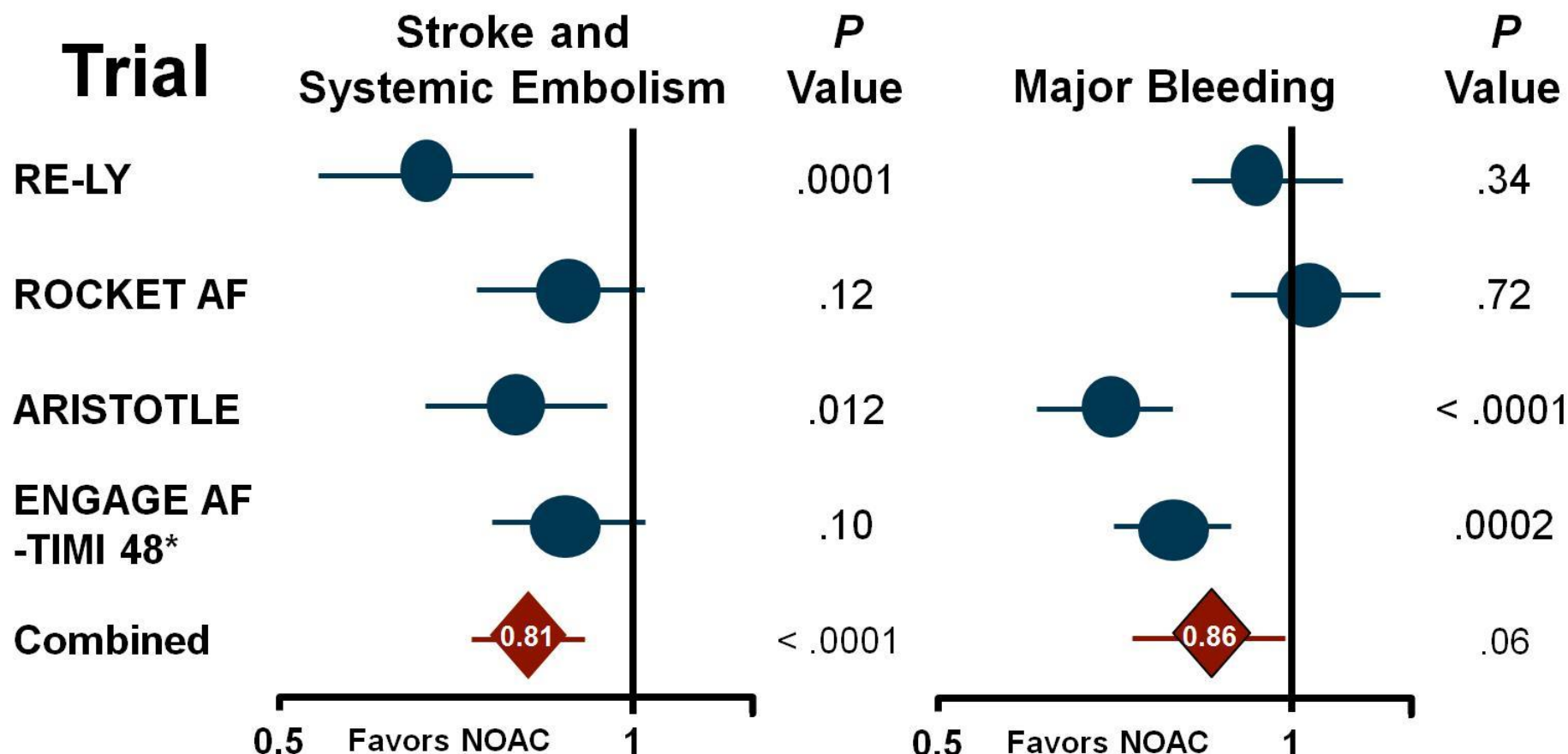
0.2 0.5 1 2 5
Rivaroksaban lehine Varfarin lehine

ROCKET AF: sonuçlar

- Önceden belirlenmiş primer etkililik sonucu temelinde:
 - Günde tek doz, rivaroksaban , inme veya MSS dışı sistemik embolizmin önlenmesinde varfarinle benzer etkililik sergilemiştir (non-inferiorite)
 - Hastaların çalışma ilacı aldıkları süre boyunca (on treatment) rivaroksaban varfarine üstün gelmiştir. (superiorite)
- Güvenlilik:
 - Kanama ve advers olaylar bakımından benzer genel insidans
 - Rivaroksaban ile gastrointestinal kanamalarda artışın yanında, daha az sayıda intrakraniyel kanama ve daha az sayıda ölümcül kanama...
- Çıkarım:
 - Günde tek doz uygulanan rivaroksaban inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde varfarinle benzer etkililik göstermiştir ve endikasyon onayı almıştır.

NOAC 4-trial Meta-analysis Full Dose

Pre-specified Meta-analysis of all 71,683 Patients



*Edoxaban is not approved for clinical use in AF

Reprinted from Ruff CT, et al. *Lancet*. 2014;383:955-962,^[16] with permission from Elsevier.

NOAC Trials: Efficacy

Stroke or Systemic Embolic Events

Study (Drug, Dosage)	Risk Ratio (95% CI)
RE-LY (dabigatran, 150 mg twice daily)	0.66 (0.53-0.82)
ROCKET AF (rivaroxaban, 20 mg once daily)	0.88 (0.75-1.03)
ARISTOTLE (apixaban, 5 mg twice daily)	0.80 (0.67-0.95)
ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxaban, 60 mg once daily)	0.88 (0.75-1.02)
Combined	0.81 (0.73-0.91)

Results of NOAC vs Warfarin

Phase 3

Outcomes vs Warfarin	Dabigatran		Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban*	
	110 mg	150 mg			30 mg	60 mg
↓ stroke/systemic embolism	Non-inferiority	Superiority	Non-inferiority	Superiority	(UT) Non-inferiority	(FT) Non-inferiority
↓ stroke	No	Yes	No	Yes	No	No
↓ ischaemic/unspecified stroke	No	Yes	No	No	No	No
↓ hemorrhagic stroke	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
↓ disabling/fatal stroke	No	Yes	No	Yes	No	No
↓ vascular death	No	Yes	No	No	Yes	Yes
↓ all-cause death	No	No	No	Yes	Yes	Yes
↓ Major bleeding	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes
↓ ICH	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
↑ GI bleeding	No	Yes	Yes	No	No	Yes
↓ treatment discontinuation	No	No	No	Yes	Yes	Same

*Edoxaban is not approved for clinical use in AF.

UT = unfavourable trend; FT = favorable trend

a. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151^[12]; b. Patel MR, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891^[13]; c. Granger CB, et al. *N Engl J Med* 2011;365:981-992^[14]; d. Giugliano RP, et al. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104^[15]

NOAC AF Studies

	RE-LY ^a	ROCKET- AF ^b	ARISTOTLE ^c	ENGAGE AF ^d
Drug	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
N	18,113	14,264	18,201	21,105
Dose, mg	150, 110	20	5	60, 30
Frequency	BID	OD	BID	OD
Initial dose reduction	No	20→15 mg	5→2.5 mg	60→30 mg 30→15 mg
Dose reduction at baseline, %	0	21	5	25
Mean CHADS ₂ score	2.1	3.5	2.1	2.8
VKA naïve, %	50	38	43	41
Paroxysmal AF, %	32	18	15	25
Prior stroke, TIA %	20	55	19	28
Design	PROBE	2x blind	2x blind	2x blind
Follow-up time, y	2.0	1.9	1.8	2.8

PROBE = prospective, randomized, open-label, blinded end-point evaluation

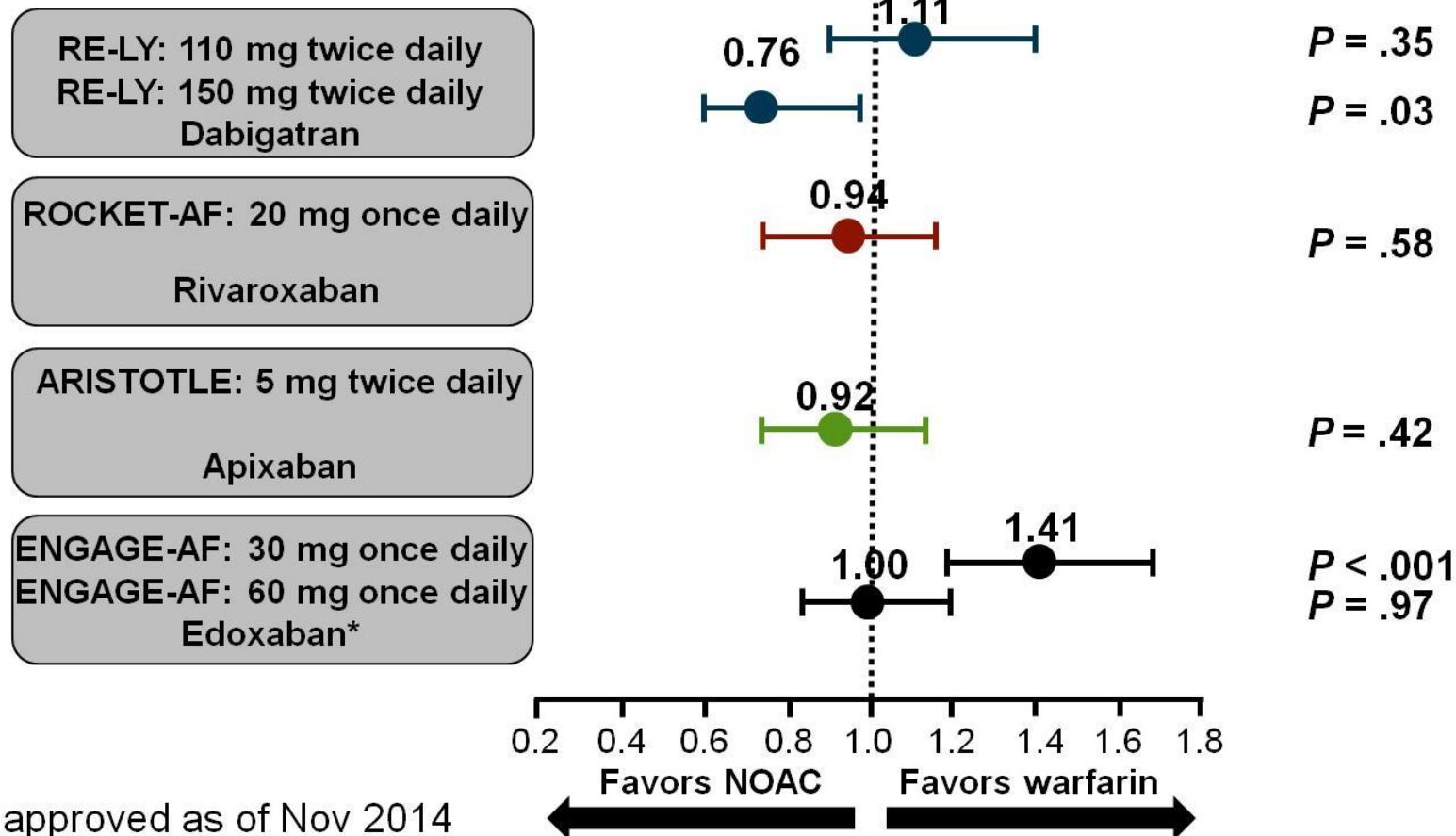
a. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151^[12]; b. Patel MR, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91^[13];

c. Granger CB, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992^[14]; d. Giugliano RP, et al. *N Engl J Med*. 2013; 369:2093-104^[15]

Phase 3 AF Trials

Ischemic Stroke

Relative Hazard Ratio (95% CI)



a. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151^[12]; b. Patel MR, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891^[13]; c. Granger CB, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992^[14]; d. Giugliano RP, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.^[15]

NOAC Dose Reduction

RE-LY^a Dabigatran

- None
 - **US Regulators**
 - CrCl 15-30 mL/min: **75 mg BID**
 - **Age > 80 years**
 - CrCl 30-50 mL/min + P-gp inhibitor, **dronedarone, or ketoconazole**

ROCKET AF^b Rivaroxaban

- **20 → 15 mg OD** for
 - Creatinine clearance < 30-49 mL/min

ARISTOTLE^c Apixaban

- **5 → 2.5 mg BID** for ANY TWO of
 - Age ≥ 80 years
 - Body weight ≤ 60 kg
 - Serum creatinine ≥ 15 mg/dL
- **US Regulators**
 - **Strong dual inhibitors of CYP3A4 and P-gp**

ENGAGE-AF^d Edoxaban *

- **60 → 30 mg OD** or **30 → 15 mg OD** for
 - Creatinine clearance 30-50 mL/min
 - Body weight ≤ 60 kg
 - Use of quinidine, verapamil, or dronedarone

BID = twice daily; OD = once daily

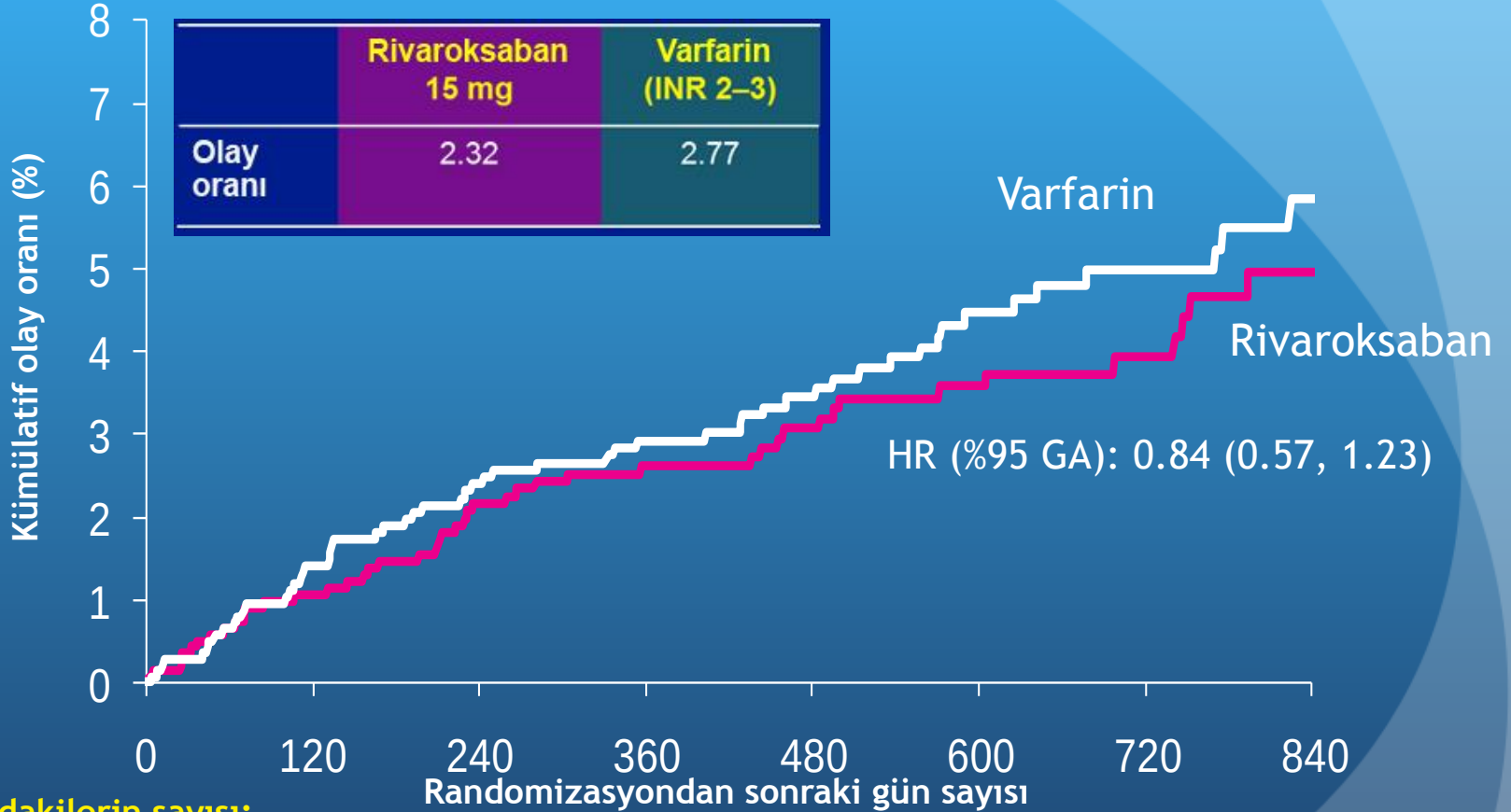
* not approved as of November 2014

a. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151^[4]; b. Patel MR, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891^[5]; c. Granger CB, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992^[6]; d. Giuliano RP, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.^[7]

ROCKET AF: orta derecede böbrek yetmezliğinde alt grup analizi yapılmasıyla ilgili gerekçe

- Direkt, spesifik, rekabetçi Faktör Xa inhibitörü
- Yarı ömür:
 - Genç, sağlıklı kişilerde 5-9 saat
 - Yaşlılarda 11-13 saat
- Klirens :
 - 1/3 direkt renal atılım (değişmemiş etkin madde)
 - 2/3 metabolizma, başlıca CYP 450 enzimleri aracılığıyla
 - Yarısı renal yoldan atılır (aktif olmayan ilaç)
 - Yarısı biliyer-fekal yoldan atılır (aktif olmayan ilaç)
- Renal eliminasyon bakımından, ROCKET AF'de orta derecede böbrek yetmezliği izlenen hastalarda azaltılmış doz (15 mg od) test edilmiştir

ROCKET AF: CrCl 30-49 ml/dak olan hastalarda inme veya MSS dışı embolizm

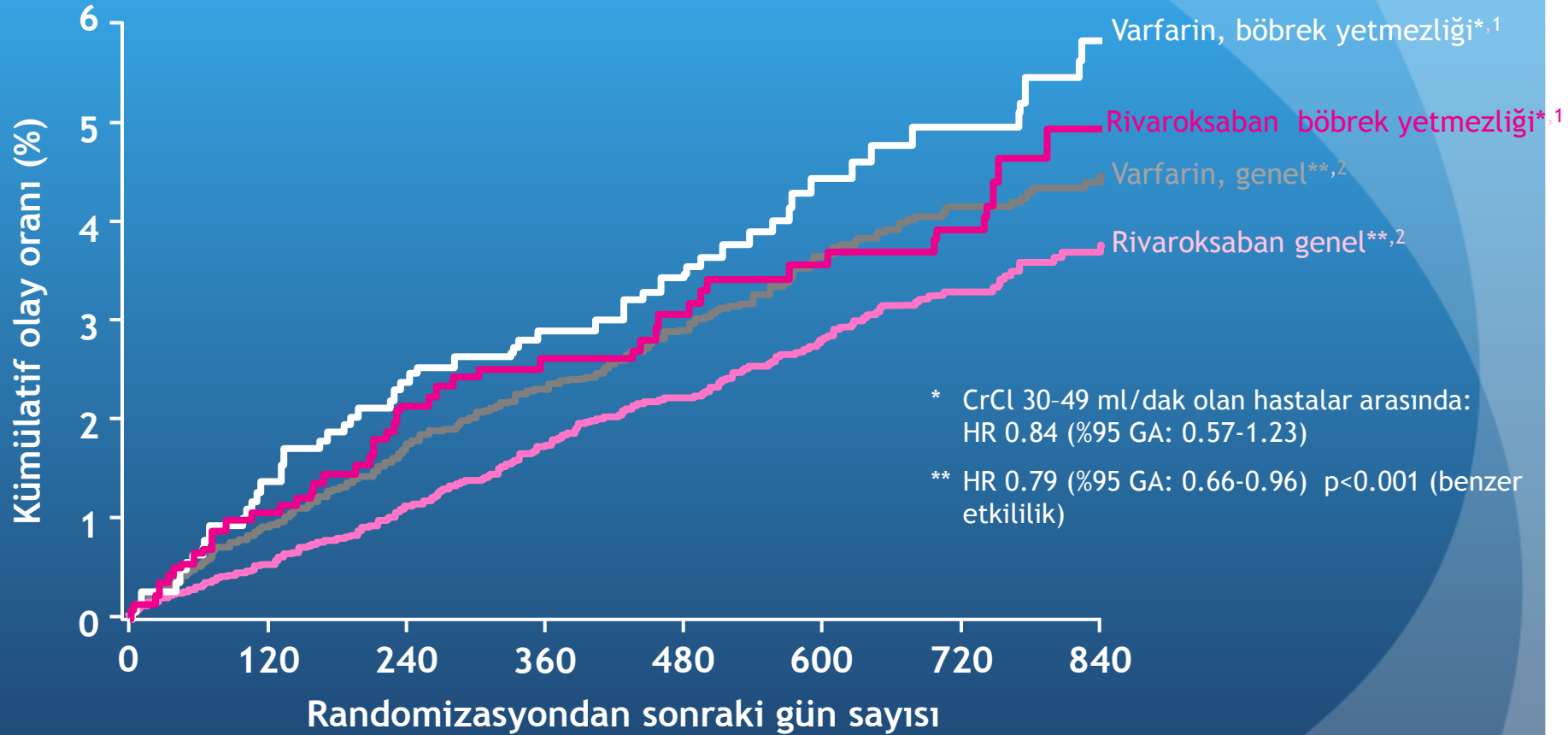


Risk altındakilerin sayısı:

Rivaroksaban	1,434	1,226	1,103	1,027	806	621	442	275
Varfarin	1,439	1,261	1,140	1,052	832	656	455	272

Olay oranları yıllık % değerlerdir; Tedavi Popülasyonunda Protokole Uygunlara Dayanmaktadır

ROCKET AF: Primer etkinlik sonlanım noktası: ROCKET AG geneli karşısında CrCl 30-49 ml/dak olan hastalarda inme veya MSS dışı sistemik embolizm



Protokol popülasyonu/tedavi sırasında

ROCKET AF: CrCl 30-49 ml/dak olan hastalar arasında kanama bölgeleri

	CrCl 30–49 ml/dak		CrCl ≥50 ml/dak	
Majör kanama (yıllık %)	Rivaroksaban 15 mg (N=1,474)	Varfarin (N=1,476)	Rivaroksaban 20 mg (N=5,637)	Varfarin (N=5,640)
Gastrointestinal (üst, alt ve rektal)*	2.88	1.77	1.79	1.12
İntrakraniyal kanama [#]	0.71	0.88	0.44	0.71
Makroskopik hematüri	0.05	0.18	0.28	0.19
Aşağıdakilerle ilgili kanama kardiyak olmayan ameliyat	0.24	0.42	0.15	0.19
İntraartiküler	0.00	0.23	0.18	0.17
Epistaksis	0.19	0.09	0.10	0.13

* $p=0.02$ (CrCl 30-49 ml/dak olanlarda rivaroksaban karşısında varfarin); $p=0.0002$ (CrCl ≥50 ml/dak rivaroksaban karşısında varfarin)

[#] $p=0.02$ (CrCl ≥50 ml/dak olanlarda rivaroksaban karşısında varfarin)

Indirect Treatment Analysis

	Apixaban vs Dabigatran 110		Apixaban vs Dabigatran 150		Apixaban vs Rivaroxaban		Dabigatran 110 vs Rivaroxaban		Dabigatran 150 vs Rivaroxaban	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Efficacy endpoints										
Stroke or systemic embolism	0.88	(0.67-1.15)	1.22	(0.91-1.62)	0.9	(0.71-1.13)	1.02	(0.79-1.32)	0.74	(0.56-0.97)
Stroke	0.86	(0.65-1.14)	1.23	(0.92-1.66)	0.93	(0.71-1.22)	1.08	(0.81-1.44)	0.75	(0.56-1.02)
Ischemic/uncertain type of stroke	0.83	(0.61-1.13)	1.21	(0.88-1.67)	0.98	(0.72-1.33)	1.18	(0.86-1.62)	0.81	(0.58-1.13)
Hemorrhagic stroke	1.65	(0.81-3.34)	1.96	(0.94-4.08)	0.86	(0.48-1.57)	0.53	(0.25-1.12)	0.44	(0.20-0.96)
Systemic embolism	NA		NA		3.78	(1.16-12.31)	NA		NA	
Non-disabling stroke	NA		NA		NA		0.83	(0.53-1.32)	0.60	(0.37-0.97)
Mortality endpoints										
Death from any cause	0.98	(0.83-1.16)	1.01	(0.85-1.20)	1.05	(0.84-1.30)	1.07	(0.85-1.34)	1.04	(0.82-1.30)
Death from vascular causes	NA		NA		NA		1.01	(0.78-1.31)	0.96	(0.74-1.24)
Other endpoints										
Myocardial infarction	0.68	(0.45-1.03)	0.69	(0.46-1.05)	1.09	(0.74-1.60)	1.59	(1.07-2.37)	1.57	(1.05-2.33)
Pulmonary embolism	0.62	(0.17-2.20)	0.48	(0.14-1.68)	NA		NA		NA	
Bleeding endpoints										
Major bleeding	0.86	(0.7-1.06)	0.74	(0.61-0.91)	0.66	(0.54-0.81)	0.77	(0.63-0.94)	0.89	(0.73-1.09)
Major CRNM bleeding	NA		NA		0.66	(0.58-0.75)	NA		NA	
Life-threatening bleeding	NA		NA		NA		1.36	(0.82-2.27)	1.62	(0.97-2.70)
Intracranial bleeding	1.35	(0.79-2.32)	1.05	(0.63-1.76)	0.63	(0.39-1.01)	0.46	(0.27-0.80)	0.60	(0.35-1.01)
Gastrointestinal bleeding	0.81	(0.57-1.15)	0.59	(0.42-0.83)	NA		NA		NA	
Extracranial/unclassified bleeding	0.84	(0.67-1.05)	0.74	(0.59-0.92)	NA		NA		NA	

Indirect Treatment Analysis (cont)

	Apixaban vs Dabigatran 110		Apixaban vs Dabigatran 150		Apixaban vs Rivaroxaban		Dabigatran 110 vs Rivaroxaban		Dabigatran 150 vs Rivaroxaban	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Efficacy endpoints										
Stroke or systemic embolism	0.88	(0.67-1.15)	1.22	(0.91-1.62)	0.9	(0.71-1.13)	1.02	(0.79-1.32)	Less stroke with D'gatran 150	
Hemorrhagic stroke	1.65	(0.81-3.34)	1.96	(0.94-4.08)	0.86	(0.48-1.57)	0.53	(0.25-1.12)		
Systemic embolism	NA		NA		Less SE Riva		NA			
Non-disabling stroke	NA		NA		NA		0.83	(0.53-1.32)		
Mortality endpoints										
Other endpoints										
Myocardial infarction	0.68	(0.45-1.03)	0.69	(0.46-1.05)	1.09	(0.74-1.60)	More MI with Dabigatran			
Bleeding endpoints										
Major bleeding	0.86	(0.7-1.06)	Less bleeding with Apixaban				Less bleeding with D'gatran 110		0.89	(0.73-1.09)
Major CRNM bleeding	NA								NA	
Intracranial bleeding	1.35	(0.79-2.32)							0.6	(0.35-1.01)
Gastrointestinal bleeding	0.81	(0.57-1.15)					NA			
Extracranial/unclassified bleeding	0.84	(0.67-1.05)					NA	NA		

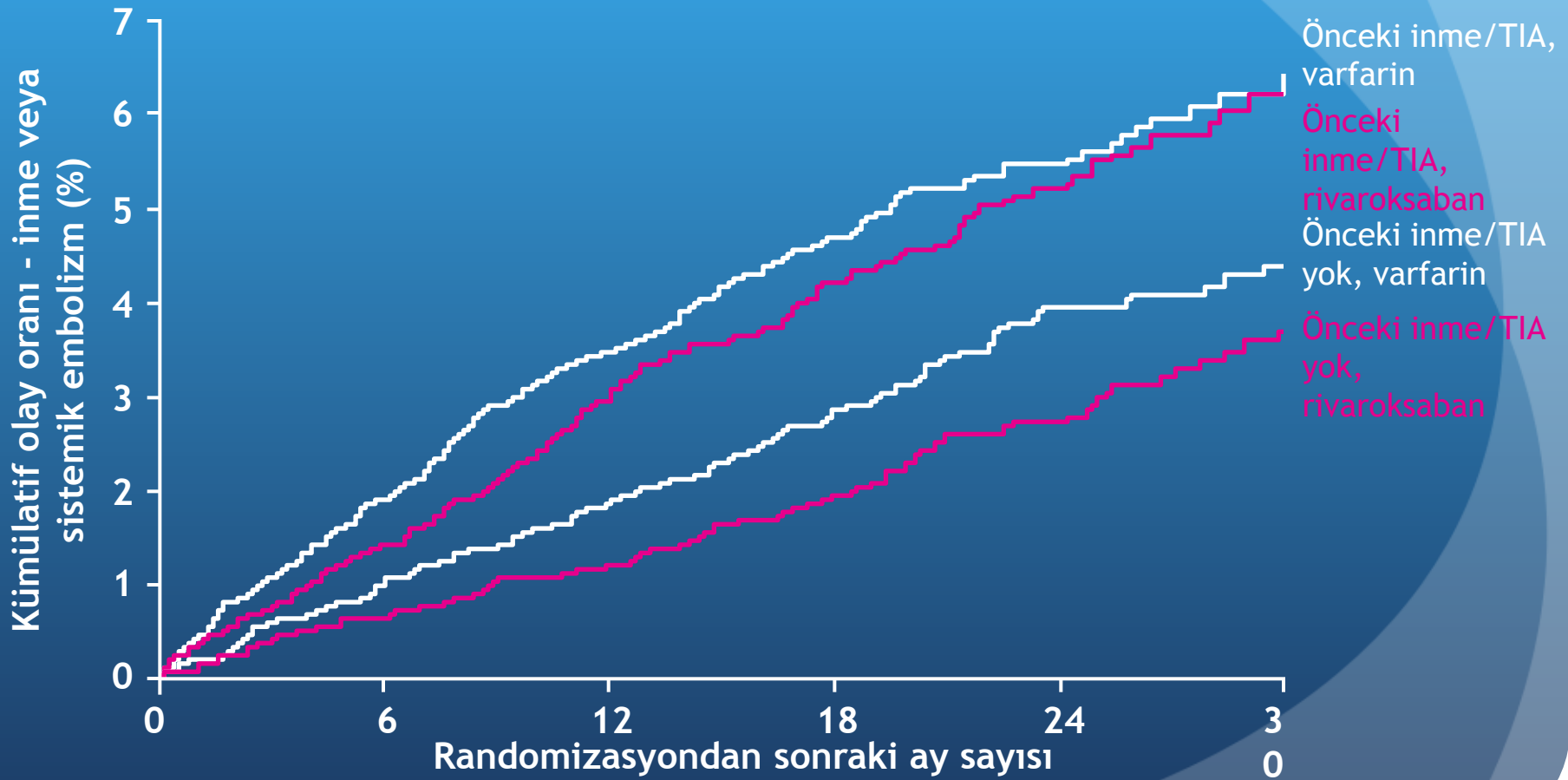
NOACs in Renal Dysfunction

US Labeling

Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban
CrCl >30 mL/min	150 mg × 2	CrCl > 50 mL/min	20 mg × 1	≥ 2 of the following: age ≥ 80 years, weight ≤ 60 kg, serum creatinine ≥1.5 mg/dL
CrCl 15-30 mL/min	75 mg × 2	CrCl 15-50 mL/min	15 mg × 1	
CrCl <15 mL/min	Not recommended	CrCl <15 mL/min	Not recommended	

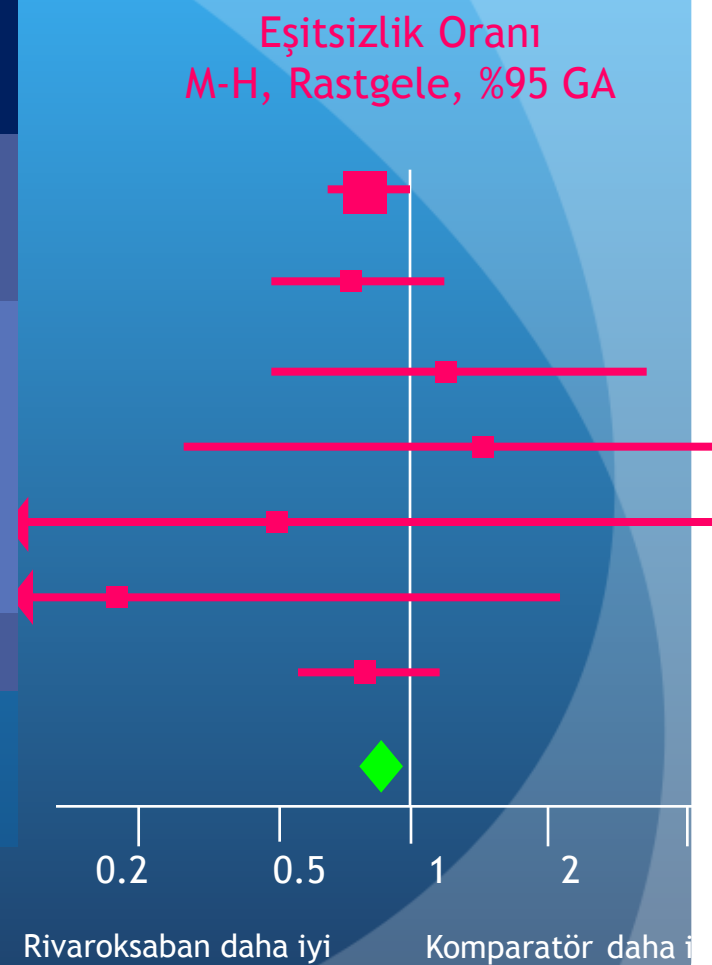
ROCKET AF - alt analizi: sekonder önleme - Bulgular: Primer etkinlik sonlanım noktası (ITT)

Primer sonuca (inme ve sistemik embolizm) kadar geçen süreyi gösteren Kaplan-Meier sağkalım eğrisi



Randomize kontrollü çalışmalara ilişkin meta analiz ve ardışık çalışma analizi:
Rivaroksaban tedavisi alan hastalarda miyokard enfarktüsü riski azalmaktadır

Çalışma veya Alt grup	Rivaroksaban		Komparatör			Eşitsizlik Oranı M-H, Rastgele (%95 GA)
	Olaylar	Toplam	Olaylar	Toplam	Vücut ağırlığı	
ATLAS ACS 2 TIMI 51	384	10229	229	5113	%61,2	0,83 (0,70-0,98)
ATLAS ACS TIMI 46	67	2331	44	1160	%11,4	0,75 (0,51-1,11)
RECORD 1	7	2290	6	2224	%1,4	1,18 (0,39-3,50)
RECORD 2	4	1228	3	1229	%0,8	1,34 (0,30-5,98)
RECORD 3	1	1220	2	1239	%0,3	0,51 (0,05-5,60)
RECORD 4	1	1584	5	1564	%0,4	0,20 (0,02-1,69)
ROCKET AF	101	7111	126	7125	%24,6	0,80 (0,61-1,04)
Toplam	25912		19654			0,82 (0,72-0,93)
Toplam olay	565		415			



eterojenite: $\tau^2=0,00$; $\chi^2=2,93$; $df=6$ ($p=0,82$; $I^2=0$)
enel etki testi: $Z=3,05$ ($p=0,02$)

Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials

Saurav Chatterjee^a, Abhishek Sharma^b, Ken Uchino^c,
Giuseppe Biondi-Zoccai^e, Edgar Lichstein^b and Debabrata Mukherjee^d

Objective To evaluate the risk of myocardial infarction (MI) associated with the use of rivaroxaban.

Methods We searched PubMed, CINAHL, Cochrane CENTRAL, Scopus, and the Web of Science for randomized controlled trials of rivaroxaban that reported on MI as clinical outcomes. We express the associations as odds ratios and their 95% confidence intervals. A trial sequential analysis was carried out to ensure validity of our findings.

Results Nine trials were selected ($N=53827$), including one study on stroke prophylaxis in atrial fibrillation, two in acute coronary syndrome, four of short-term prophylaxis of deep venous thrombosis, and two for treatment of deep venous thrombosis/pulmonary embolism. Control arms included warfarin, enoxaparin, or placebo administration. Rivaroxaban was associated with a significantly lower risk of MI compared with the agents used in the control group (odds ratio, 0.82; 95% confidence interval, 0.72–0.94; $P=0.004$). No heterogeneity was noted in the

risk ($I^2=0\%$; $P=0.55$); trial sequential analysis reinforced the validity of our findings.

Conclusion Rivaroxaban is associated with a significantly lower risk of MI in a broad spectrum of patients when tested against different controls. *Coron Artery Dis* 00:000–000 © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Coronary Artery Disease 2013, 00:000–000

Keywords: meta-analysis, myocardial infarction, rivaroxaban

^aSt Luke's-Roosevelt Hospital, Columbia University, New York, ^bMaimonides Medical Center, Brooklyn, New York, ^cCleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, ^dTexas Tech University Health Sciences Center, El Paso, Texas, USA and ^eDepartment of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

Correspondence to Saurav Chatterjee, MD, Division of Cardiology, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, 1111 Amsterdam Avenue, Clark Building, 3rd floor, New York, NY 10025, USA
Tel: +1 484 988 0084; fax: +1 347 244 7148;
e-mail: sauravchatterjeemd@gmail.com

Received 11 June 2013 Revised 1 August 2013 Accepted 6 August 2013

Soru: Diğer
antikoagülanlardan
Rivaroksaban tedavisine
geçiş nasıl olur?

İlaçlar arasında geçiş

- VKA'lardan rivaroksabana geçiş
 - VKA tedavisi kesilmeli ve INR ≤ 3 olduğunda rivaroksaban başlanmalıdır
 - INR ölçümü rivaroksaban ölçümü için uygun değildir ve kullanılmamalıdır
- Rivaroksaban'dan VKA'ya geçiş
 - INR ≥ 2 oluncaya kadar rivaroksaban ile beraber kullanılmalıdır.
 - INR ≥ 2 olduğunda rivaroksaban kesilebilir.
 - INR değeri rivaroksabandan etkilenebileceğinden INR ölçümü rivaroksaban alımından 24 saat sonra (bir sonraki rivaroksaban dozundan hemen önce) yapılmalıdır.
 - **YOAK dan VKA geçiş inme-sistemik embolizm ve kanama olaylarında artışa neden olabilir.Bu durum genellikle ilk haftadan sonra ortaya çıkabilir.**

İlaçlar arasında geçiş

- Parenteral bir antikoagülandan rivaroksabana geçiş
 - Rivaroksaban bir sonraki planlanmış parenteral tıbbi ürün (DMAH gibi) uygulamasından 0-2 saat önce veya sürekli olarak uygulanan bir parenteral tıbbi ürünün (i.v. UFH gibi) kesilmesiyle birlikte başlanmalıdır
- Rivaroksabandan parenteral bir antikoagülana geçiş
 - Bir sonraki rivaroksaban dozunun verileceği zamanda ilk parenteral antikoagülan dozu verilmelidir

Soru: Rivaroksaban
kullanmakta olan ve
girişimsel bir prosedürün
gerekli olduğu hasta
nasıl tedavi edilir?

Rivaroksaban kullanmakta olan ve girişimsel bir prosedürün gerekli olduğu hasta nasıl tedavi edilir?

- Rivaroksaban mümkünse ve hekimin klinik kararı doğrultusunda, girişimden en az 24 saat önce kesilmelidir.
- Acil bir durum söz konusu olduğunda, prosedürün geciktirilmesine ilişkin riskin prosedürün/ameliyatın yapılması durumundaki kanama riski artışıyla karşılaştırılarak değerlendirilmesi için klinik karar gereklidir.
- Hasta stabil hale gelip tam hemostaz sağlandığında en kısa sürede rivaroksaban tedavisine devam edilmelidir (endikasyona yönelik ilgili dozda).
- Diğer antikoagülanlarla köprüleme tedavisi gerekmez ve yapılmamalıdır.

Rivaroksaban kullanmakta olan ve girişimsel bir prosedürün gerekli olduğu hasta nasıl tedavi edilir?

- Kanama riskinin düşük olduğu prosedürleri geçiren hastalarda, antikoagülan tedavisinin idamesi için karar verilmelidir.
- Uygun olan durumlarda, rivaroksaban aktivitesi pik düzeyde olduğunda (dozlamadan 2-4 saat sonra) girişim yapmaktan kaçınılmalıdır.

Rivaroksaban'ın Prosedür Sonrası Kullanımı

- Hızlı ve tam hemostazın sağlandığı prosedürler için Rivaroksaban, girişimden 6-8 saat sonra tekrar kullanılabilir.
- Düşük kanama riskli prosedür uygulanan hastalarda 24 saat, yüksek kanama riskli prosedür uygulanan hastalarda 48-72 saat sonra tekrar kullanılabilir.

Rivaroksaban'ın Kesilmesini Gerektirmeyen Prosedürler

- Prosedürü son dozdan 18-24 saat sonra planlayın ve 6 saat sonra ilaca yeniden başlayın.
- 1-1 ila 3 arasında diş çekimi
- 2-Abse insizyonu
- 3-Paradontal Cerrahi
- 4-İmplant Yerleştirilmesi
- 5-Katarakt veya Glokom Girişimi
- 6-Cerrahi olmadan endoskopi
- 7-Yüzeyel Cerrahi(Küçük Dermal Eksizyonlar)

Rivaroksaban ve laboratuvar takibi

- ◆ Anti Xa faktörü kromojenik testleri ve neoplastinli PT testi rivaroksabanın plazma konsantrasyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek testler olarak belirlenmiştir
- ◆ - PT bulguları (saniye cinsinden) kullanılan test belirteçlerine göre değişkenlik gösterir. Klasik INR hesaplaması (VKA'lar için özel olarak geliştirilmiştir) değişkenlerde düzeltme yapmaz ve rivaroksabanda kullanılamaz.¹
- ◆ - PT (rivaroksaban kalibratörleriyle birlikte kullanıldığında) özellikle düşük rivaroksaban konsantrasyonlarında kesin değildir²
- ◆ - **Anti Xa faktörü testleri özgündür ve daha hassastır ve rivaroksabanın geniş bir aralıktaki (20-660 ng/ml) plazma konsantrasyonlarını ölçebilir³**
- ◆ - Her tür değerlendirme rivaroksabanın farmakokinetik profiline uygun bir şekilde tablet alımı zamanlamasıyla ilişkili olarak yorumlanmalıdır
- ◆ - **Rutin klinik ortamlarda VKA'lardakinin tersine her bir hastada ölçülen rivaroksaban plazma konsantrasyonlarına göre doz ayarlaması önerilmez**

Rivaroksaban Ne zaman ve Nasıl Monitörizasyon?

Table 3 Interpretation of coagulation assays in patients treated with different NOACs

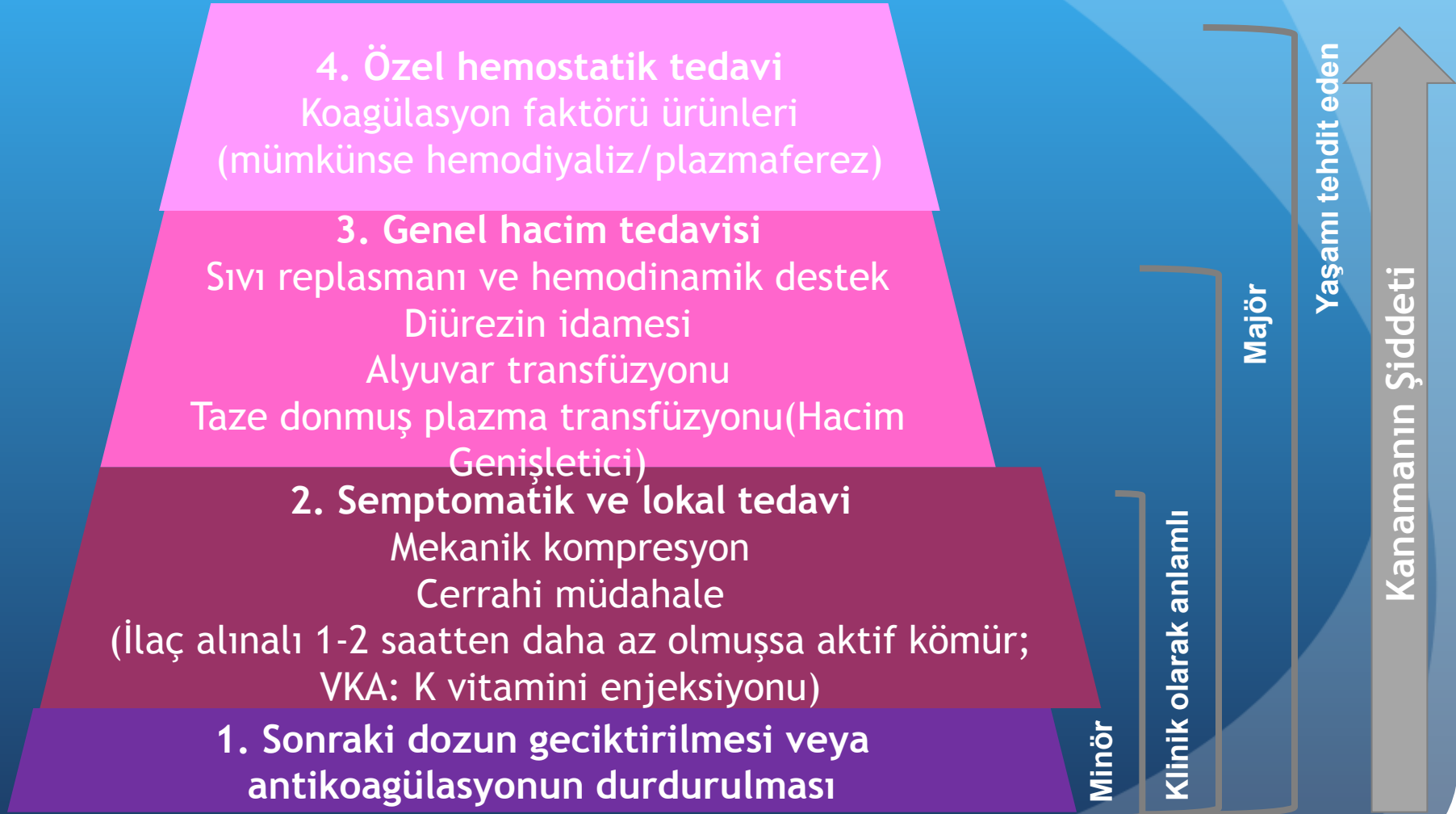
	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Plasma peak level	2 h after ingestion	1–4 h after ingestion	1–2 h after ingestion	Alımından 2-4 saat sonra
Plasma trough level	12–24 h after ingestion	12–24 h after ingestion	12–24 h after ingestion ⁹	Alımından 16-24 saat sonra
PT	Cannot be used	Cannot be used	Prolonged but no known relation with bleeding risk ^{5,9}	Uzamış: aşırı kanama riskini gösterebilir ancak lokal kalibrasyon şarttır.
INR	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used	Kullanılamaz
aPTT	At trough: >2x ULN suggests excess bleeding risk	Cannot be used	Prolonged but no known relation with bleeding risk ⁹	Kullanılamaz
dTT	At trough: >200 ng/ml or >65 s: excess bleeding risk	Cannot be used	Cannot be used ¹⁰	Kullanılamaz
Anti-FXa chromogenic assays	Not applicable	No data yet	Quantitative; ¹⁰ no data on threshold values for bleeding or thrombosis	Kantitatif: kanama veya tromboz için belirlenmiş bir eşik değeri konusunda veri yoktur
ECT	At trough: $\geq 3 \times$ ULN: excess bleeding risk	Not affected	Not affected	Etkilenmez

Soru: Hastam
Rivaroksaban tedavisi
altında iken kanama ile
bana gelirse ne
yapacağım?

Hastam Rivaroksaban tedavisi altında iken kanama ile bana gelirse ne yapacağım?

- Bir sonraki rivaroksaban uygulaması geciktirilir veya gerekli görülürse tedavi durdurulmalıdır.
 - Rivaroksabanın yarı ömrü nispeten kısa olup 5-13 saattir.
- Kanama tedavisi, kanamanın şiddetine ve gerçekleştiği bölgeye göre hastaya özgü olmalıdır.

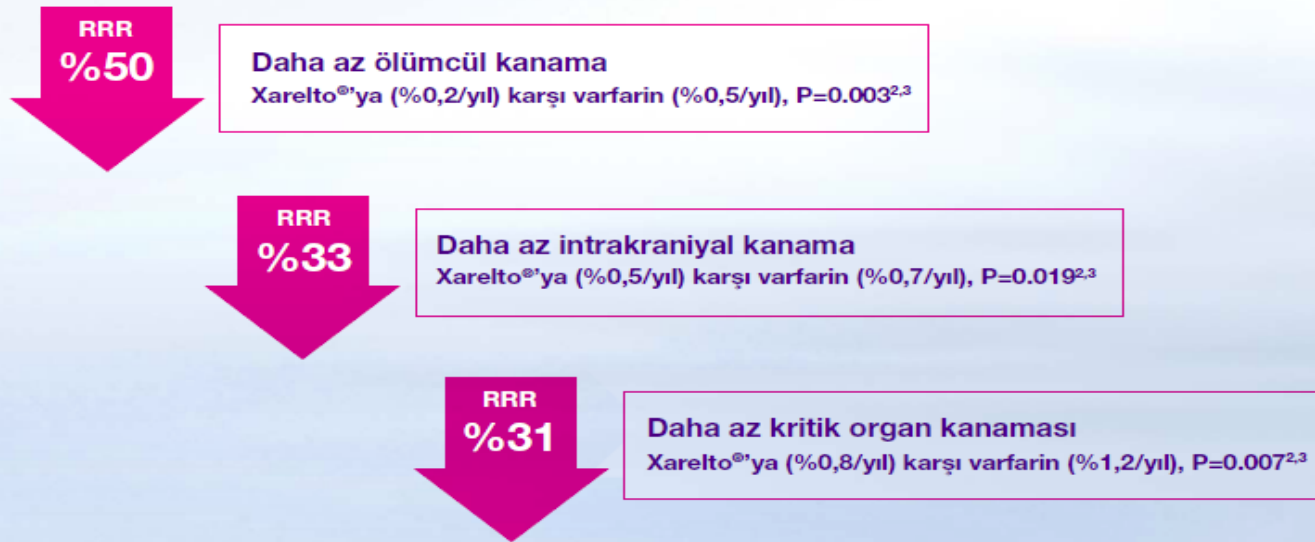
Şiddete göre kanama tedavisine ilişkin ilerleme



Hastaya özgü kanama tedavisi

- Uygun semptomatik tedavi [mekanik kompresyon (örn. şiddetli epistaksis için) veya cerrahi hemostaz]
- Sıvı replasmanı ve hemodinamik destek, kan ürünleri (paketlenmiş alyuvar veya TDP veya trombosit)
- Yukarıdaki önlemlerle kontrol altına alınamayan kanamalar için Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC), aktif Protrombin Kompleks Konsantresi (APCC) ya da rekombinant faktör VIIa (r-FVIIa) gibi prokoagülan ilaç kullanılması düşünülmelidir. (mevcut durumda klinik deneyim sınırlıdır).¹
- PCC'nin sağlıklı kişilerde rivaroksabanın antikoagülan etkisini anında ve tam olarak tersine çevirdiği gösterilmiş olup başka türlü kontrol altına alınamayan kanamanın tedavisinde PCC düşünülmelidir. (sağlıklı bireylerle yapılmıştır; başka klinik kanıt yoktur).²
- Protamin sülfat ve K vitamininin rivaroksabanın antikoagülan aktivitesini etkilemesi beklenmemektedir; Rivaroksaban alan bireylerde sistemik hemostatik (örn. desmopressin, aprotinin, traneksamik asit, aminokaproik asit) kullanımıyla ilgili deneyim ya da yararlarına ilişkin bilimsel gerekçe bulunmamaktadır.
- Plazma proteinine bağlama düzeyinin yüksek olması nedeniyle, rivaroksaban diyaliz yoluyla vücuttan uzaklaştırılmaz.³

Xarelto® İntrakraniyal ve Ölümcül Kanamaları Varfarine Göre Anlamlı Şekilde Azaltır.^{2,3}

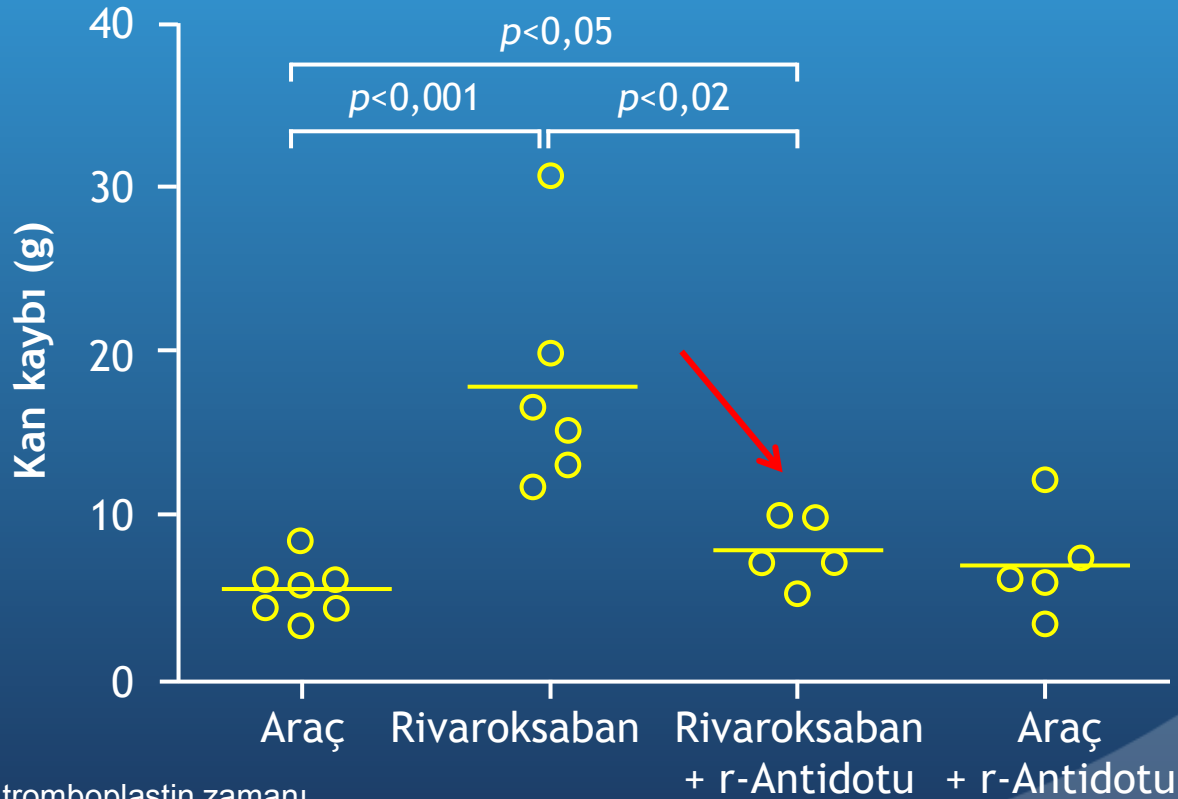


Rivaroksaban için antidot var mıdır?

- Rivaroksabanın farmakodinamik etkisini antagonize eden spesifik bir antidot bulunmamaktadır.
- İlaç alındıktan sonraki ilk saatlerde rivaroksabanın emilimini azaltmak için aktif kömür kullanımı düşünülmelidir.¹
- Rivaroksabanın yarı ömrü kısa olup 5-13 saattir.
- Protrombin kompleks konsantresi (PCC) yalnızca başka şekilde kontrol altına alınmayan kanamanın tedavisinde düşünülmelidir.
 - Spesifik olmayan prokoagülan ilaçtır.
 - Sağlıklı bireylerle yapılan bir faz 1 çalışmasında rivaroksabanın antikoagülan etkisini tersine çevirdiği gösterilmiştir.
 - Kanaması olan ve trombojenik potansiyele sahip hastalarda klinik deneyim olmadığından YALNIZCA başka şekilde kontrol altına alınmayan kanamanın tedavisinde düşünülmelidir.
- Portola firması ,halihazırda tüm FXa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban) için bir antidot geliştirmektedir.³

Andeksanet alfa eklenmesi rivaroksabanın indüklediği kan kaybını azaltmaktadır.

Yüksek rivaroksaban konsantrasyonlarında tavşan karaciğeri laserasyon deneyi: Andeksanet alfanın eklenmesi kan kaybını azaltmış ve rivaroksabanın indüklediği pik anti-Faktör Xa aktivitesi, PT ve aPTT değişikliklerini azaltmıştır.



aPTT, aktif parsiyel tromboplastin zamanı

Lu et al. 2013

Andeksanet alfa - insanlardaki deneyim

- Sağlıklı gönüllülerin yer aldığı Faz I artan tek doz çalışması¹
 - Andeksanet alfa 32 sağlıklı gönüllüde genel olarak iyi tolere edilmiş ve herhangi bir belirgin güvenlik sinyali saptanmamıştır.
- Sağlıklı gönüllülerin yer aldığı Faz II etkililiğin kanıtlanması çalışması^{2,3}
 - Apiksaban ile ilgili bulgular² ve rivaroksabanla ilgili ara dönem bulguları³ bildirilmiştir.
 - Andeksanet alfa intravenöz bolus infüzyonla geçici tersine çevirme etkisi veya uzatılmış infüzyonla kalıcı tersine çevirme etkisi sağlamıştır.
 - Apiksaban ve rivaroksabanın antikoagülan aktivitesinin hızlı, kalıcı ve doza bağlı olarak tersine döndürülmesi
 - Trombotik olay, ciddi veya şiddetli advers olay bildirilmemiştir.
- Diğer ilaçlarla ilgili ilave faz II çalışmaları tamamlanmış (enoksaparin)⁴ veya devam etmekte (edoksaban) ya da planlanmış durumdadır (betriksaban).
- Apiksaban ve rivaroksabanla ilgili pivot faz III çalışmaları devam etmekte olup, edoksaban için de 2015 yılında başlanması beklenmektedir.⁵

1. Portola Pharmaceuticals 2013; 2. Crowther *et al*, 2013; 3. Crowther *et al*, 2013; 4. Crowther *et al*, 2014;

5. Portola Pharmaceuticals 2014

Heartwire

Antidote Reverses Anticoagulation Activity of Rivaroxaban: ANNEXA-R

Michael O'Riordan

January 09, 2015

RELATED LINKS



FDA Approves
Edoxaban for Stroke
Prevention, DVT/PE



Positive Results for
Factor Xa Inhibitor
Antidote



Dabigatran (Pradaxa)
Antidote Gets FDA Okay
for Faster Review

DRUG & REFERENCE INFORMATION

Stroke Anticoagulation and
Prophylaxis

Anticoagulation in Deep Vein

SAN FRANCISCO, CA — Portola Pharmaceuticals, the makers of an antidote for rivaroxaban (*Xarelto*, Bayer Pharma/Janssen Pharmaceuticals), a factor Xa inhibitor that is part of the newest generation of oral anticoagulants, announced today that a phase 3 study testing the safety and efficacy of the antidote met its primary end point^[1].

In the trial, an 800-mg intravenous bolus of andexanet alfa, which was tested in 41 healthy volunteers treated with rivaroxaban 20 mg for 4 days and then subsequently randomized to the study drug or placebo, "immediately and significantly" reversed the steady-state anticoagulation activity of rivaroxaban.

The full results of the study, known as ANNEXA-R, are scheduled for presentation on Monday, March 16, 2015 at the American College of Cardiology 2015 Scientific Sessions in San Diego, CA, as part of an oral session highlighting original research. The antidote has already been shown to successfully [reverse the anticoagulation activity of apixaban](#) (*Eliquis*, Bristol-Myers Squibb/Pfizer).

Soru: Kanser ve/veya
Trombofili hastalarında
VTE tedavisi için
Rivaroksaban
kullanabilir miyim?

EINSTEIN çalışmalarına dahil edilen kanserli hastalar ve trombofili hastaları

Table 1 Demographic and clinical characteristics

	EINSTEIN-DVT [8]		EINSTEIN-PE [9]		EINSTEIN pooled	
	Rivaroxaban (N = 1731)	Enoxaparin/VKA (N = 1718)	Rivaroxaban (N = 2419)	Enoxaparin/VKA (N = 2413)	Rivaroxaban (N = 4151)	Enoxaparin/VKA (N = 4131)
Male sex–n (%)	993 (57.4)	967 (56.3)	1309 (54.1)	1247 (51.7)	2302 (55.5)	2214 (53.6)
Mean age–years $\pm$ SD	55.8 $\pm$ 16.4	56.4 $\pm$ 16.3	57.9 $\pm$ 7.3	57.5 $\pm$ 7.2	57.0 $\pm$ 17.0	57.0 $\pm$ 16.8
Risk factor associated with VTE–n (%)						
Recent surgery or trauma	338 (19.5)	335 (19.5)	415 (17.2)	398 (16.5)	753 (18.1)	733 (17.7)
Previous VTE	336 (19.4)	330 (19.2)	455 (18.8)	489 (20.3)	791 (19.1)	819 (19.8)
Active cancer	118 (6.8)	89 (5.2)	114 (4.7)	109 (4.5)	232 (5.6)	198 (4.8)
Estrogen therapy	140 (8.1)	115 (6.7)	207 (8.6)	223 (9.2)	347 (8.4)	338 (8.2)
Immobilization	265 (15.3)	260 (15.1)	384 (15.9)	380 (15.7)	649 (15.6)	640 (15.5)
Known thrombophilic condition	107 (6.2)	116 (6.8)	138 (5.7)	121 (5.0)	245 (5.9)	237 (5.7)
Unprovoked VTE	1055 (60.9)	1083 (63.0)	1566 (64.7)	1551 (64.3)	2621 (63.1)	2634 (63.8)
Duration of study treatment–days (mean [SD])*	193.6 (89.3)	187.5 (92.5)	216.3 (98.7)	214.3 (98.9)	207.6 $\pm$ 95.9	203.8 $\pm$ 97.4

*Duration of actual study treatment after randomization until end of treatment (safety population).

SD Standard deviation, VKA Vitamin K antagonist, VTE Venous thromboembolism.

EINSTEIN DVT ve EINSTEIN PE'ye ilişkin birleştirilmiş analiz: Kanserli hastalardaki sonuçlar

Sonuç	Rivaroksaban		Enoksaparin/VKA		HR (%95 GA)
	n/N	%	n/N	%	
Rekürren VTE					
Kanser	6/232	2.6	8/198	4.0	0.62 (0.22–1.80)
Kanser yok	80/3918	2.0	87/3933	2.2	0.91 (0.67–1.24)
Majör kanama					
Kanser	6/232	2.6	8/196	4.1	0.61 (0.21–1.77)
Kanser yok	34/3898	0.9	64/3920	1.6	0.53 (0.35–0.80)

ESC 2012 Kılavuzu: OAK için hasta seçimi



2014 AHA/ASA Kılavuzu-Öneriler: AF'li hastalarda inmeden **primer** koruma

Öneri

Class* Level#

Non-valvuler paroksismal veya kalıcı AF'de primer koruma(CHADS₂VASc 2 ve üzeri hastalar)

VKA (hedef INR 2.5; range, 2.0-3.0)

I

A

Apixaban

I

B

Dabigatran

I

B

Rivaroksaban

I

B

*Class of recommendation; #Level of evidence (similar to other recent guidelines); ‡New in this update

Kernan *et al.* *Stroke* 2014

2014 AHA/ASA Kılavuzu-Öneriler:

AF'li hastalarda inmeden **sekonder** koruma

Öneri

Class* Level#

Non-valvuler paroksismal veya kalıcı AF'de primer koruma

VKA (hedef INR 2.5; range, 2.0-3.0)

I

A

Apiksaban

I

A

Dabigatran

I

B

Rivaroksaban

IIa

B

*Class of recommendation; #Level of evidence (similar to other recent guidelines); ‡New in this update

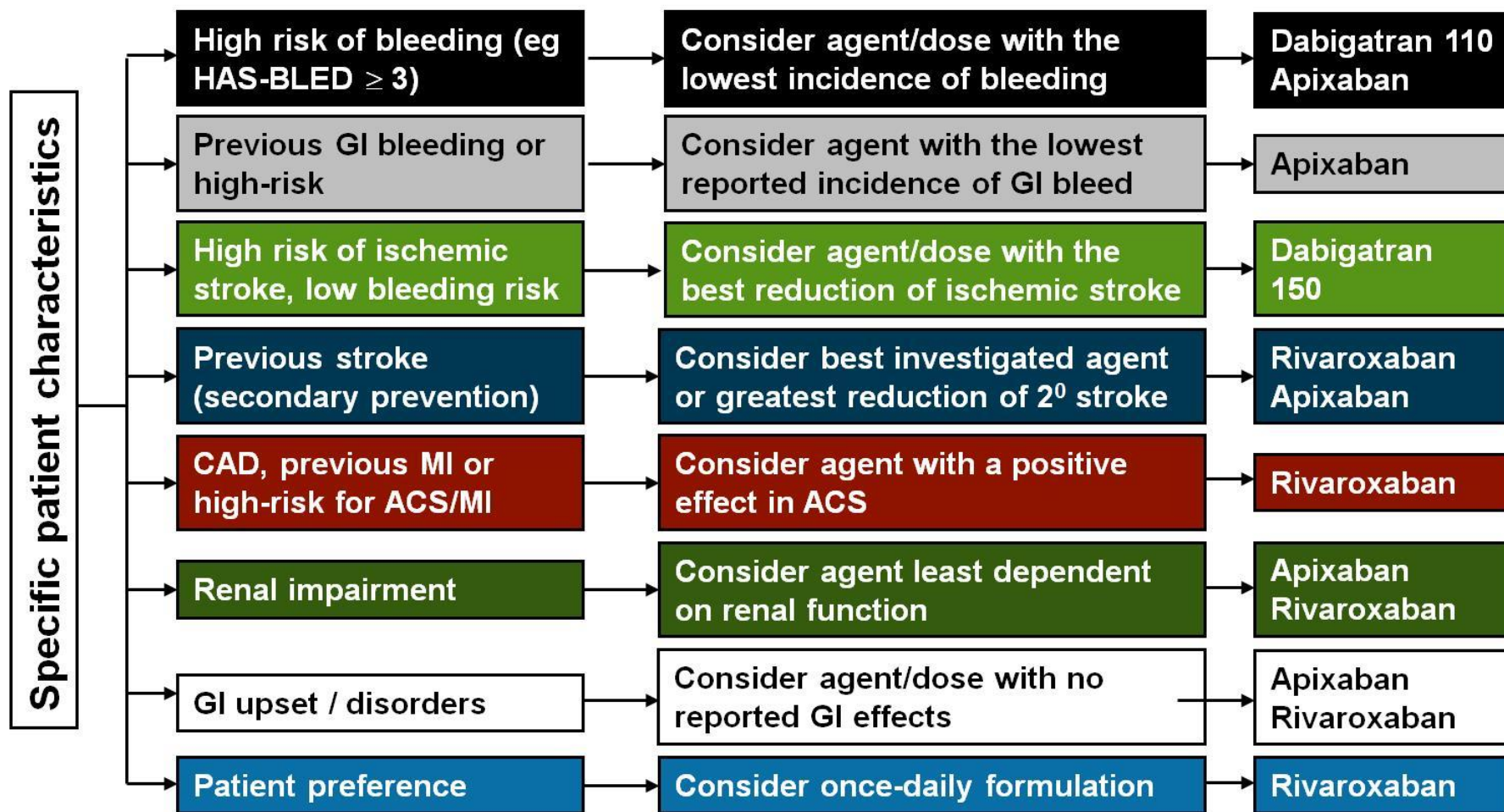
Kernan *et al.* *Stroke* 2014

2014 AHA/ACC/HRS Kılavuzu: Risk-temelli antitrombotik tedavi

Recommendations	Class*	Level#	Notes
İnme riskini belirlemede $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skorlaması kullanımı	I	B	
Geçirilmiş inme /TIA veya $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skoru ≥ 2 : OAC'lar önerilir			
Varfarin	I	A	NOAC veya varfarin kullanımı konusunda tercih belirtilmemiş
Dabigatran, rivaroksaban or apiksaban	I	B	
Non-valvuler AF'li ve $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ score = 1 olanlar: Antitrombotik tedavi verilmeyebilir veya OAC ya da ASA ile tedavi gözönünde bulundurulabilir	IIb	C	Diğer kılavuzlar ASA yerine OAC'ları önermektedir.

*Class of recommendation; #Level of evidence (similar to other recent guidelines)
Note: guideline did not include discussion of different levels of bleeding risk

“Pointers*” Toward Which NOAC to Choose



*All of these “pointers” are debatable

Savelieva I, Camm AJ. *Clin Cardiol*. 2014;37(1):32-47.^[32] Copyright © 2014 Wiley Periodicals, Inc.

ROCKET AF

Subanalysis cardioversion/ablation - Results

Outcomes after ECV, PCV, or catheter ablation

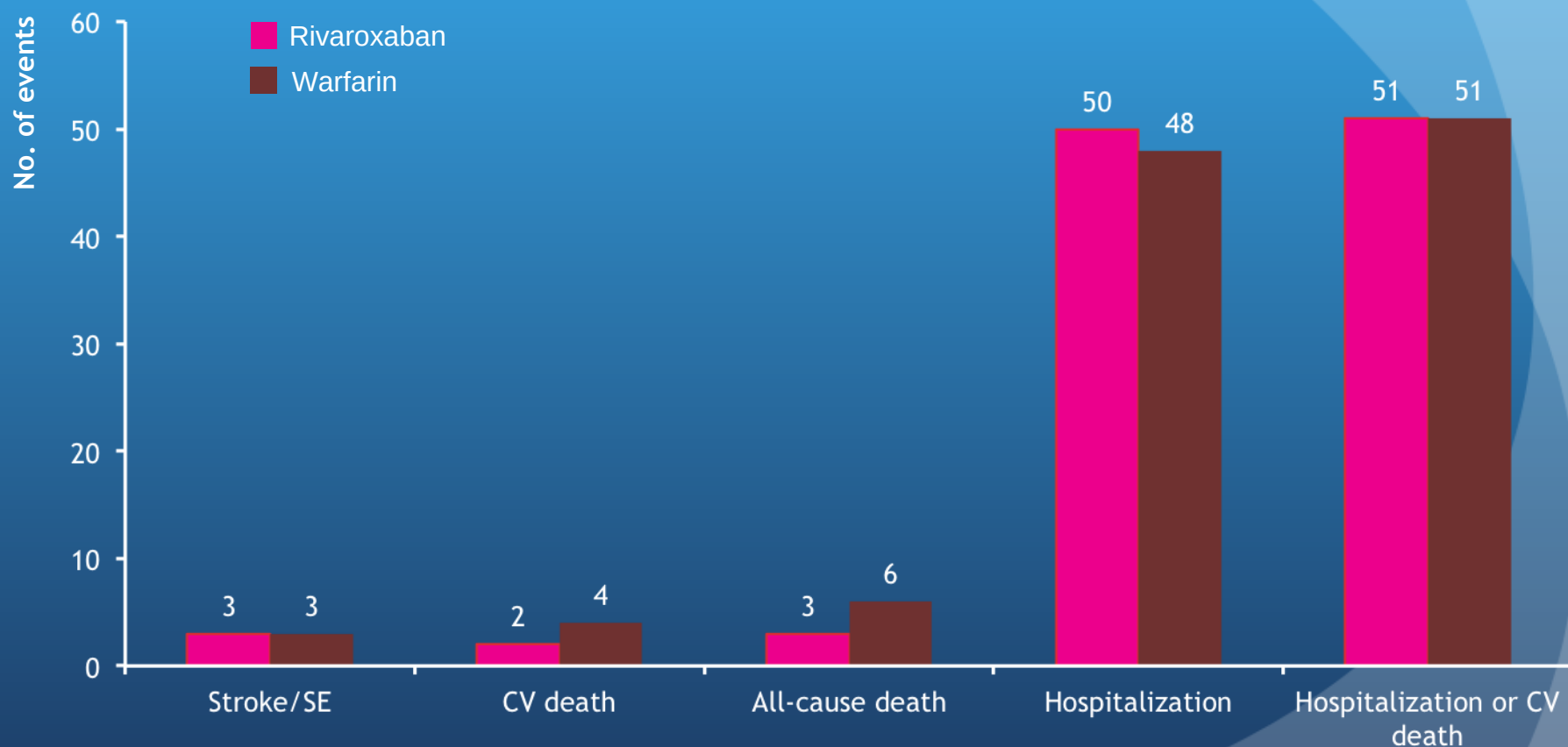
Endpoint following ECV, PCV or ablation	Rivaroxaban (n=160) n (%/year)	Warfarin (n=161) n (%/year)	All (n=321) n (%/year)
Stroke or SE	3 (1.88)	3 (1.86)	6 (1.87)
CV death	2 (1.25)	4 (2.48)	6 (1.87)
All-cause death	3 (1.88)	6 (3.73)	9 (2.80)
Stroke or SE or CV death	5 (3.13)	7 (4.35)	12 (3.74)
Stroke or SE or death from any cause	6 (3.75)	9 (5.59)	15 (4.67)
Hospitalization	50 (31.25)	48 (29.81)	98 (30.53)
Hospitalization or CV death	51 (39.43)	51 (44.66)	102 (41.88)
Major bleeding or NMCRB	30 (18.75)	21 (13.04)	51 (15.89)

CV=cardiovascular; ECV=electrical cardioversion; NMCRB=non-major clinically relevant bleeding;
PCV=pharmacological cardioversion; SE=systemic embolism

ROCKET AF

Subanalysis cardioversion/ablation - Results

Outcomes after ECV, PCV, or catheter ablation



Rivaroxaban LCM Programme - Ongoing Clinical Trial Programme

Registries
N≈97,000



Phase IV/NIS
N≈47,000

XAMOS XANTUS XALIA

Phase IIIb
N≈2,400

VENTURE AF X-TRA PIONEER AF-PCI

Phase II/III
N≈51,000

COMPASS VOYAGER PAD NAVIGATE ESUS
EINSTEIN CHOICE EINSTEIN JUNIOR
MARINER COMMANDER HF GEMINI ACS1

Completed
Phase I, II, III
& IIIb
N≈88,000

ROCKET AF J-ROCKET AF ATLAS ACS TIMI 51
RECORD EINSTEIN DVT PE EXT MAGELLAN
X-VERT X-PLORER

Over 275,000 patients expected

LCM

Phase II + III

Study	Indication	Objective	FPFV/ LPLV
COMPASS 	Coronary artery disease/ peripheral artery disease	Efficacy and safety of rivaroxaban vs low-dose rivaroxaban plus ASA or ASA alone in reducing the risk of major cardiac events (N=19,500) ¹	Q1-13 Q1-18*
COMMANDER HF 	Heart failure/ coronary artery disease	Efficacy of rivaroxaban vs placebo in patients receiving single or dual antiplatelet therapy (N=5,000) ²	Q3-13 Q2-16*
EINSTEIN CHOICE 	Long-term prevention of recurrent symptomatic VTE in patients with symptomatic DVT and/or PE	Efficacy and safety of reduced-dosed rivaroxaban, standard-dosed rivaroxaban vs ASA for preventing VTE in patients with symptomatic DVT and/or PE (N=2,850) ³	Q1-14 Q4-16*
EINSTEIN JUNIOR 	Treatment and secondary prevention of VTE in children	Efficacy and safety of rivaroxaban vs SOC for treatment and secondary prevention of VTE in the paediatric population (N=150) ⁴	In prep.
MARINER 	Medically ill patients at risk of VTE after hospital discharge	Efficacy and safety of rivaroxaban vs placebo in reducing post-discharge VTE risk in medically ill patients (N=8,000) ⁵	Q2-14 Q1-17*

LCM

Phase IV

Study	Indication	Objective	FPFV/ LPLV
X-PLORER	ACSsp	Rivaroxaban plus dual antiplatelet therapy vs UFH during elective PCI (N=107) ¹	Q4-11 Q1-13
X-Vert	SPAF	Efficacy and safety of rivaroxaban for prevention of CV events in non-valvular AF patients undergoing cardioversion vs VKA (N=1,504) ²	Q4-12 Q1-14
X-TRA	SPAF	Efficacy of rivaroxaban for LA thrombus resolution in non-valvular AF/flutter patients (N=60) ³	Q3-13 Q2-15*
VENTURE AF 	SPAF	Safety of uninterrupted rivaroxaban vs VKA in non-valvular AF patients undergoing catheter ablation (N=250) ⁴	Q1-13 Q4-14*
PIONEER  AF-PCI	SPAF/ ACSsp	Safety of two rivaroxaban regimens vs VKA after PCI in non-valvular AF patients (N=2,100) ⁵	Q2-13 Q2-15*
XAMOS	VTEp OS	Safety and efficacy of rivaroxaban vs SOC in VTE prophylaxis after major orthopaedic surgery (N=17,701) ⁶	Q1-09 Q4-12
XALIA	VTEx	Safety of rivaroxaban vs SOC for acute DVT treatment (N=4,800) ⁷	Q2-12 Q1-15*
XANTUS	SPAF	Safety of rivaroxaban for stroke prevention in non-valvular AF. Region: Europe (N=6,000) ⁸	Q2-12 EU: Q4-14*

LCM

Overview of upcoming studies*

Study	Indication	Objective
NAVIGATE ESUS 	Secondary stroke prevention in patients with a recent Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)	To investigate the potential clinical value of rivaroxaban in preventing recurrence of stroke in patients with a recent ESUS (N=7,000)
VOYAGER PAD 	Peripheral artery disease (PAD)	To explore the potential benefits of rivaroxaban in reducing major thrombotic vascular events in patients with PAD undergoing peripheral artery interventions (N>5,000)
GEMINI ACS1 	ACSsp	To investigate rivaroxaban in combination with single antiplatelet treatment with either clopidogrel or ticagrelor for long-term secondary prevention in patients with recent ACS in a broader range of patients (N=2,000 - 3,000). If successful, this phase II study will be followed by a confirmatory, fully powered global phase III study.

X-VeRT: Çalışma amaçları

- Elektif kardiyoversiyon planlanan non-valvüler AF'li hastalarda kardiyovasküler olayların* önlenmesi bakımından günde tek doz rivaroksabanın etkililik ve güvenliliğinin doz ayarlamalı VKA'larla karşılaştırılarak değerlendirilmesi

*İnme ve TIA, MSS dışı sistemik embolizm (SE), MI ve vasküler ölümden oluşan birleşim

Ezekowitz MD *et al. Am Heart J* 2014;167:646–652;
Cannato R *et al. Eur Heart J* 2014;doi:10.1093/eurheartj/ehu367

Tasarım: Randomize, açık etiketli, paralel gruplu, aktif kontrollü, çok merkezli çalışma

Dahil etme kriterleri:

En az 18 yaşında olma, 48 saatten uzun veya bilinmeyen bir süredir devam eden non-valvüler AF, kardiyoversiyon planlanmış olması

Erken[#]

Kardiyoversiyon stratejisi

Ertelenmiş

R
2:1

R
2:1

Rivaroksaban
20 mg od*

1-5 gün

VKA

Rivaroksaban
20 mg od*

≥21 gün
(maks. 56 gün)

VKA

Kardiyoversiyon

Kardiyoversiyon

Rivaroksaban
20 mg od*

42 gün

VKA

Rivaroksaban
20 mg od*

42 gün

VKA

Çalışma tedavisinin sonu

OAK

30 günlük
takip

*CrCl 30–49 ml/dak ise 15 mg; INR 2,0–3,0 olmak üzere VKA; [#]protokolde yalnızca uygun antikoagülasyon sağlanması veya derhal TEE uygulanması koşuluyla önerilmiştir.

X-VeRT: Primer sonlanım noktaları

Primer etkililik sonlanım noktaları:¹

Aşağıdakilerin birleşimi:

- İnme ve TIA
- MSS dışı sistemik embolizm
- Miyokard enfarktüsü
- Kardiyovasküler ölüm

Primer güvenlik sonlanım noktası¹

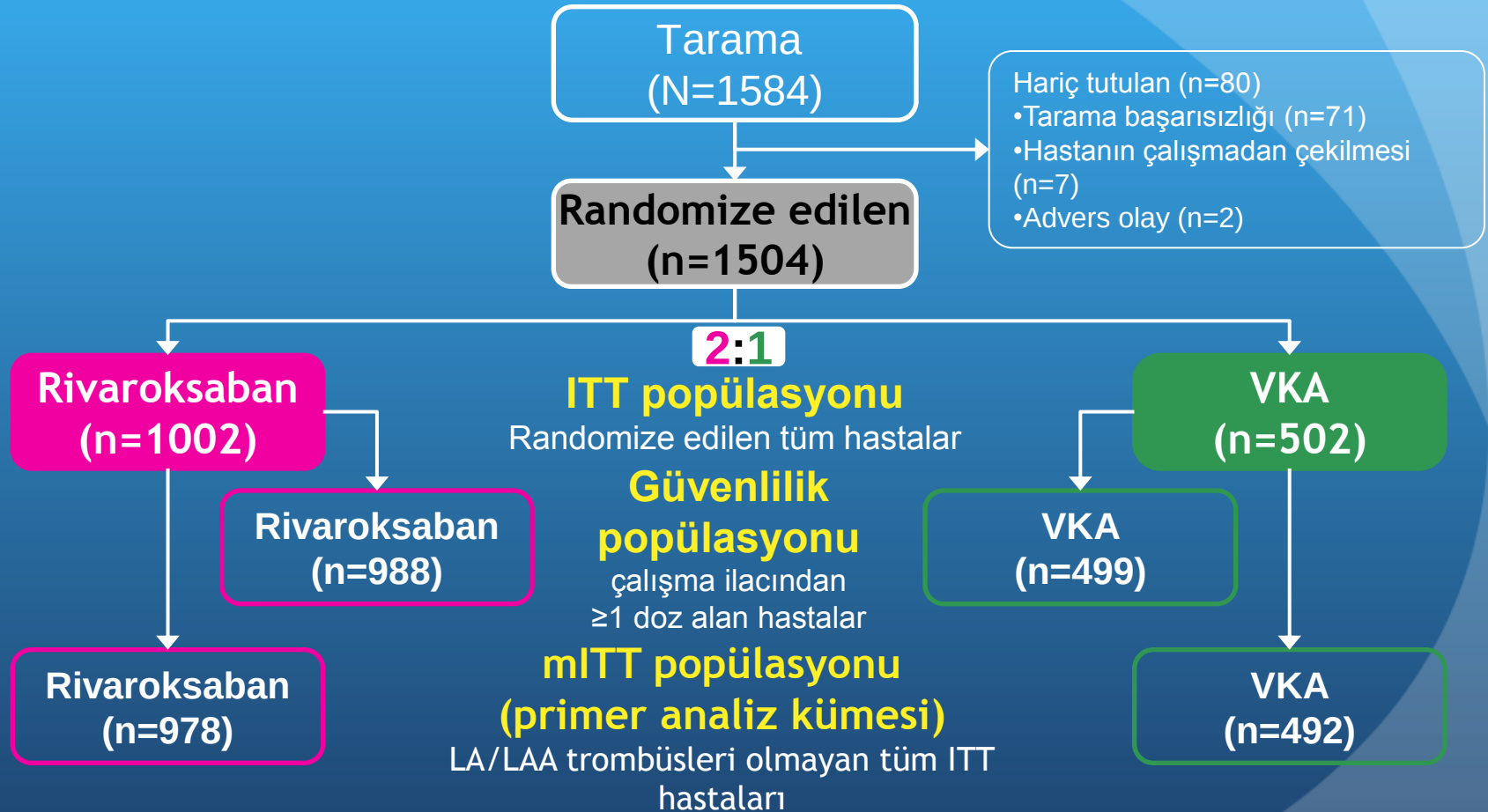
- Majör kanama (ISTH tanımı)²

**Tedavi ataması bakımından körlenmiş Klinik Sonlanım Noktası
Komitesince değerlendirilen tüm sonlanım noktaları**

1. Cappato R et al. *Eur Heart J* 2014; doi: 10.1093/eurheartj/ehu367;

2. Schulman S et al. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-694

X-VeRT: Çalışma popülasyonu



34 hasta (24 rivaroksaban, 10 VKA) LA trombüs saptanması nedeniyle mITT popülasyonuna (n=1470; 978 rivaroksaban, 492 VKA) dahil edilmemiştir.

Cappato R et al. Eur Heart J 2014; doi: 10.1093/eurheartj/ehu367;

Cappato R. ESC Kongresi 2014. Sözlü sunum 4945

X-VeRT: Primer etkililik sonlanım noktaları

	Rivaroksaban (N=978)		VKA (N=492)		Risk oranı (%95 GA)
	%	n*	%	n*	
Primer etkililik sonlanım noktası	0,51	5	1,02	5	0,50 (0,15-1,73)
İnme	0,20	2	0,41	2	
Hemorajik inme	0,20	2		0	
İskemik inme		0	0,41	2	
TIA		0		0	
MSS dışı SE		0	0,20	1	
MI	0,10	1	0,20	1	
Kardiyovasküler ölüm	0,41	4	0,41	2	

*Olay gelişen hasta sayısı; hastalarda birden fazla primer etkililik olayı gelişmiş olabilir
MITT popülasyonu

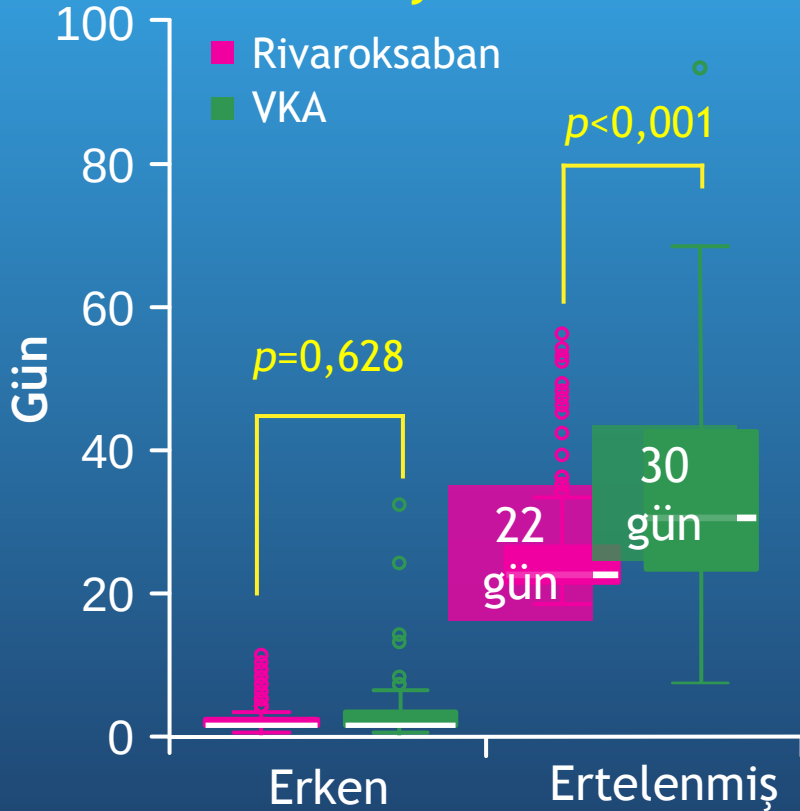
X-VeRT: Primer güvenlik sonlanım noktaları

	Rivaroksaban (N=988)		VKA (N=499)		Risk oranı (%95 GA)
	%	n*	%	n*	
Majör kanama	0,61	6	0,80	4	0,76 (0,21-2,67)
Ölümcül	0,1	1	0,4	2	
Kritik bölgede kanama	0,2	2	0,6	3	
Intrakraniyal kanama	0,2	2	0,2	1	
Hb değerinde ≥ 2 g/dl azalma	0,4	4	0,2	1	
≥ 2 ünite paketlenmiş alyuvar veya tam kan transfüzyonu	0,3	3	0,2	1	

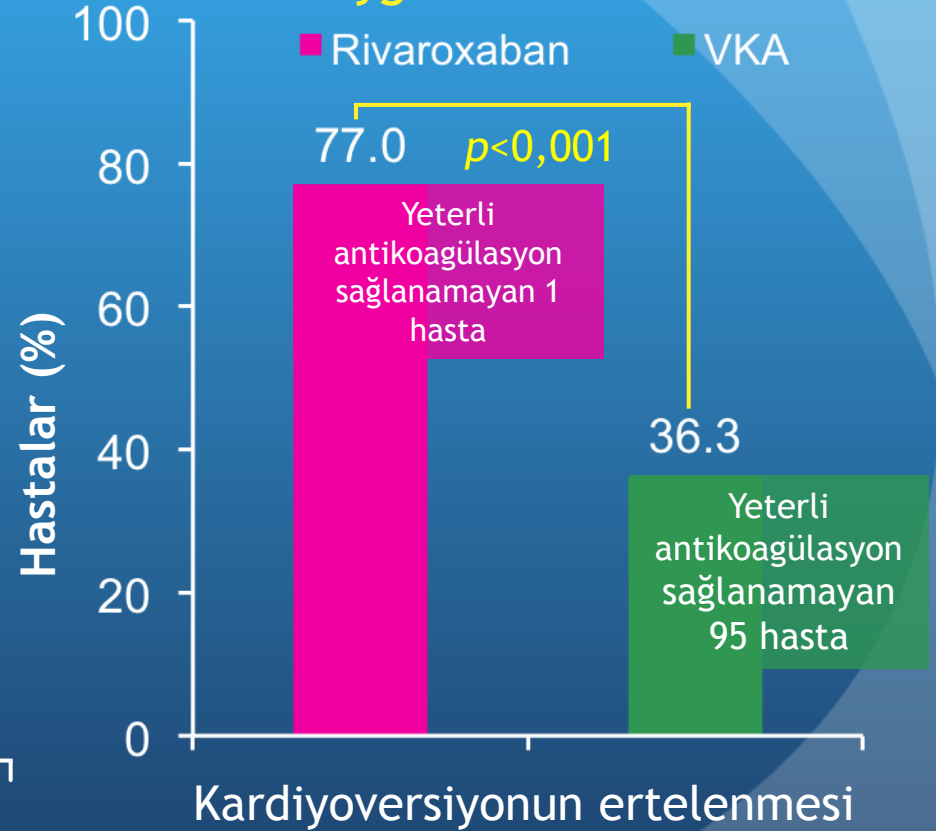
*Olay gelişen hasta sayısı; hastalarda birden fazla primer güvenlik olayı gelişmiş olabilir
Güvenlilik popülasyonu

X-VeRT: Kardiyooversiyon stratejisine göre kardiyooversiyona kadar geçen süre

Kardiyooversiyona kadar geçen medyan süre



Planlandığı gibi kardiyooversiyon uygulanan hastalar*



*Kardiyooversiyonun ilk planlandığı şekilde 21-25 gün içinde yapılmamasının nedeni antikoagülasyonun yeterli olmamasıdır (kardiyooversiyondan önce rivaroksaban kolunda ilaca %80'den az uyum gösterme veya VKA kolunda haftalık INR aralığının ardışık 3 hafta süresince 2,0-3,0 dışında olması)

X-VeRT bulguları: Özet

- Elektif kardiyoversiyon uygulanan AF'li hastalarda yeni bir OAK değerlendirilerek tamamlanan ilk prospektif, randomize çalışma
- Tedavi kolları genelinde primer etkililik sonlanım noktası bakımından düşük ve benzer insidans
- Benzer majör kanama insidansı
- Rivaroksaban kullanılarak kardiyoversiyona kadar geçen süre VKA'ya kıyasla benzer (erken strateji) veya anlamlı derecede daha kısa (gecikmiş strateji) olmuştur.