



Данни от регистри при пациенти с ПМ

А. Постаджиян
УМБАЛ "Света Анна", София

armanp@abv.bg

А. Постаджиян, ДМ

През последните 5 години
съм бил консултант/лектор
на следните фармацевтични
фирми

AstraZeneca,

Amgen,

Actavis

Bayer

Merck

Boehringer Ingelheim

Servier

Berlin Chemie

Sanofi Aventis

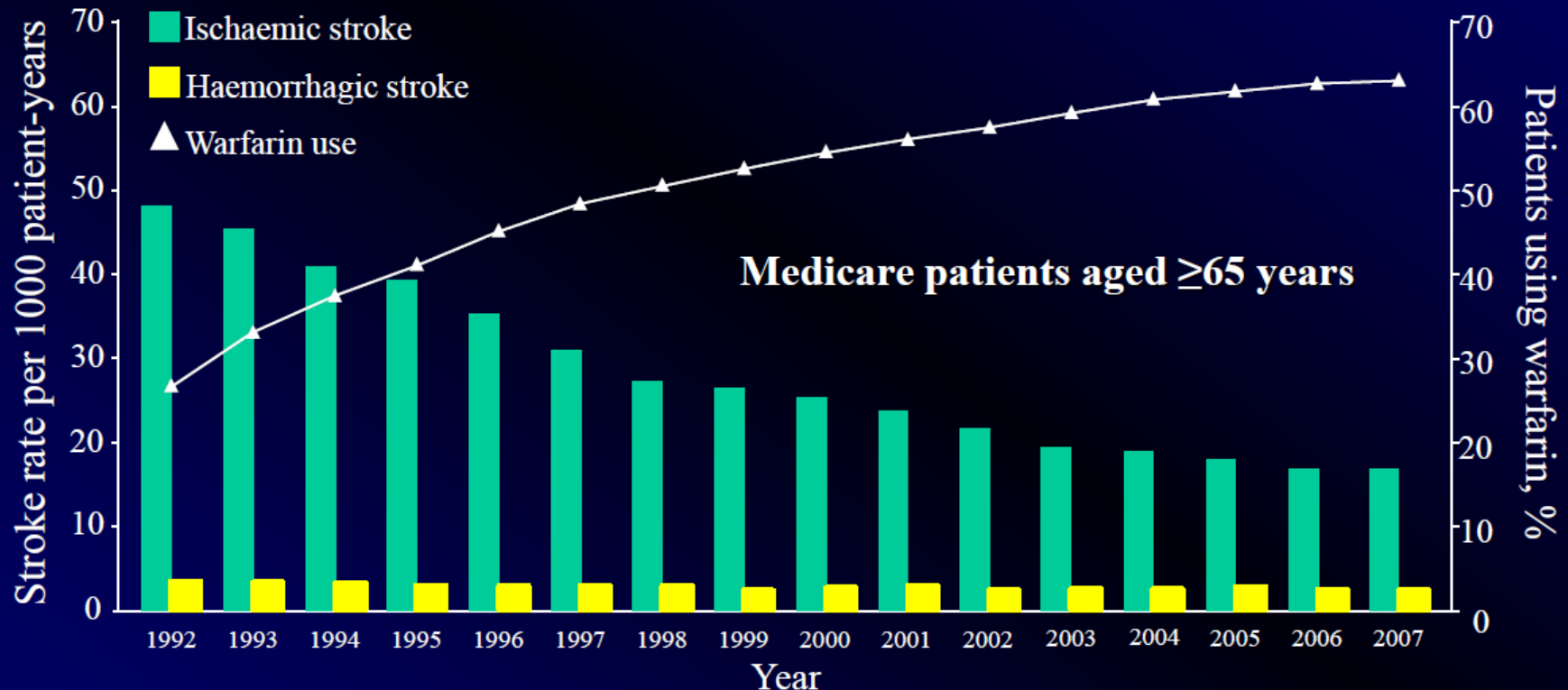
Pfizer

Gedeon Richter



Temporal trends in ischaemic stroke and anticoagulation therapy among Medicare patients with atrial fibrillation: a 15-year perspective (1992–2007)

Shroff et al. Arch Intern Med 2013;173:159–60



Observed ischaemic stroke rate in was 48 per 1000 patient-years in 1992 and progressively declined during the study period ... a plateau of 17 per 1000 patient-years in 2006–2007

Дизайн на проучванията сравняващи новите ОАС при пациенти с предсърдно мъждене

- Широкомащабно клинично проучване (14000 - 18000) (1,4%/годишно ACTIVE W)
- Проследяващо hard endpoint – 450 събития
- Рандомизирани срещу Warfarin
- Двойно сляпо или проспективно, рандомизирано, отворено проучване със заслепеност по отношение на крайните точки (PROBE)
- Еквивалентност (или превъзходство)
- На терапия с ОАС или без такава
- CHADS2 ≥ 1 или ≥ 2
- Време в терапевтичен интервал TTR (INR 2-3) при пациентите на Warfarin = 65%
- Проследяване на всички пациенти

Осъвременени препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC) за поведение при предсърдно мъждане – 2012 г.

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за превенция на тромбоемболизъм при неклапно ПМ – общи		
Антитромбозната терапия за предпазване от тромбоемболизъм се препоръчва за всички пациенти с ПМ с изключение на тези, (мъже и жени), които са с нисък риск (възраст <65 години и самотно ПМ), или с противопоказания.	I	A
Изборът на антитромбозна терапия се базира върху абсолютния риск от инсулт/тромбоемболизъм и кървене и чистата клинична полза за даден пациент.	I	A
CHA ₂ DS ₂ -VASc scor-ът се препоръчва за оценка на риска от инсулт при неклапно ПМ.	I	A
При пациенти с CHA ₂ DS ₂ -VASc score = 0 (възраст <65 години и самотно ПМ) с нисък риск, без никакъв рисков фактор, не се препоръчва антитромботична терапия.	I	B
При пациенти с CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2, ПАК терапия със: <ul style="list-style-type: none"> • Дозиран ВКА (INR 2–3); или • Директен тромбинов инхибитор (dabigatran); или • Перорален Ха инхибитор (напр. ривароксабан, апиксабан)^d ...се препоръчва, ако не е противопоказан.	I	A
При пациенти с CHA ₂ DS ₂ -VASc score = 1, ПАК терапия със: <ul style="list-style-type: none"> • Дозиран ВКА (INR 2–3); или • Директен тромбинов инхибитор (dabigatran); или • Перорален Ха инхибитор (rivaroxaban, apixaban)^d ...се препоръчва въз основа на оценка на риска от кървене и предпочитанията на пациента.	IIa	A

База за провеждане на регистри при пациенти с ПМ

- Регистър – системна колекция от данни свързани със специфичен проблем
- Ограничения на информацията при пациенти с ПМ – пациентска характеристика, поведение, терапия и клиничен ход
 - Главно от проведени рандомизирани клинични проучвания при селектирана група пациенти
 - Информация от болничната документация при настъпил исхемичен или хеморагичен инцидент, малко информация по отношение на стабилни амбулаторни пациенти
 - Остарели данни – бърза промяна на епидемиологията, поведението и лечението
- Нужда от съвременни и репрезентативни данни, най-добре като част от мултицентрови регистри или административна база данни

**Variations in Etiology and Management of Atrial Fibrillation in a Prospective Registry of
15,400 Emergency Department Patients in 46 Countries: The RE-LY AF Registry**

Jonas Oldgren, Jeff S. Healey, Michael Ezekowitz, Patrick Commerford, Alvaro Avezum, Prem Pais,
Jun Zhu, Petr Jansky, Alben Sigamani, Carlos A. Morillo, Lisheng Liu, Albertino Damasceno, Alex J.
Grinvalds, Juliet Nakamya, Paul A. Reilly, Katalin Keltai, Isabelle C. Van Gelder, Afzal Hussein
Yusufali, Eiichi Watanabe, Lars Wallentin, Stuart J. Connolly and Salim Yusuf
on behalf of the RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators

Circulation. published online January 24, 2014;

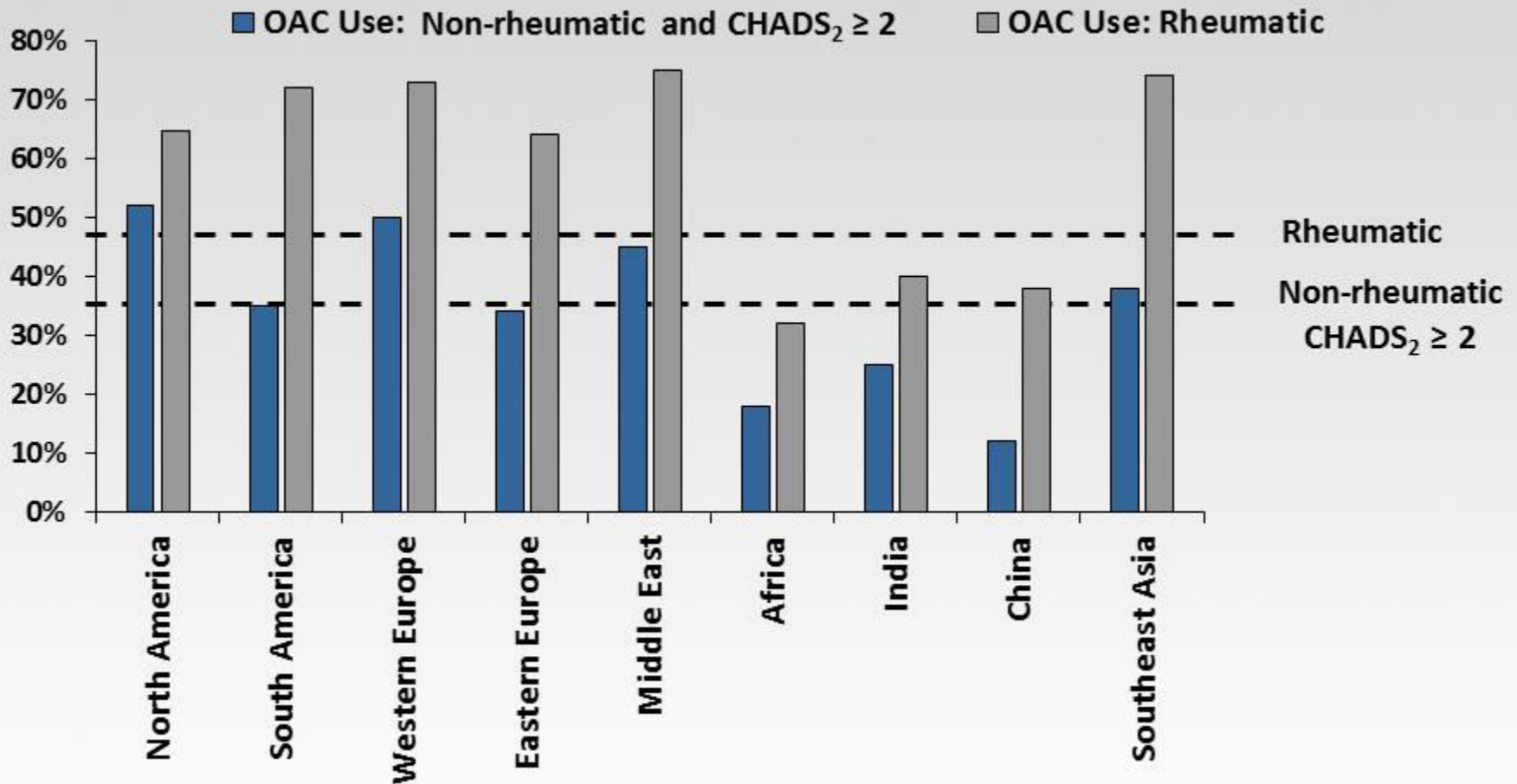
15 000 пациенти, 46 страни
Пароксизмално ПМ 27%, персистиращо 23%,
перманентно 50%, новодиагностицирано 35%



RE-LY AF

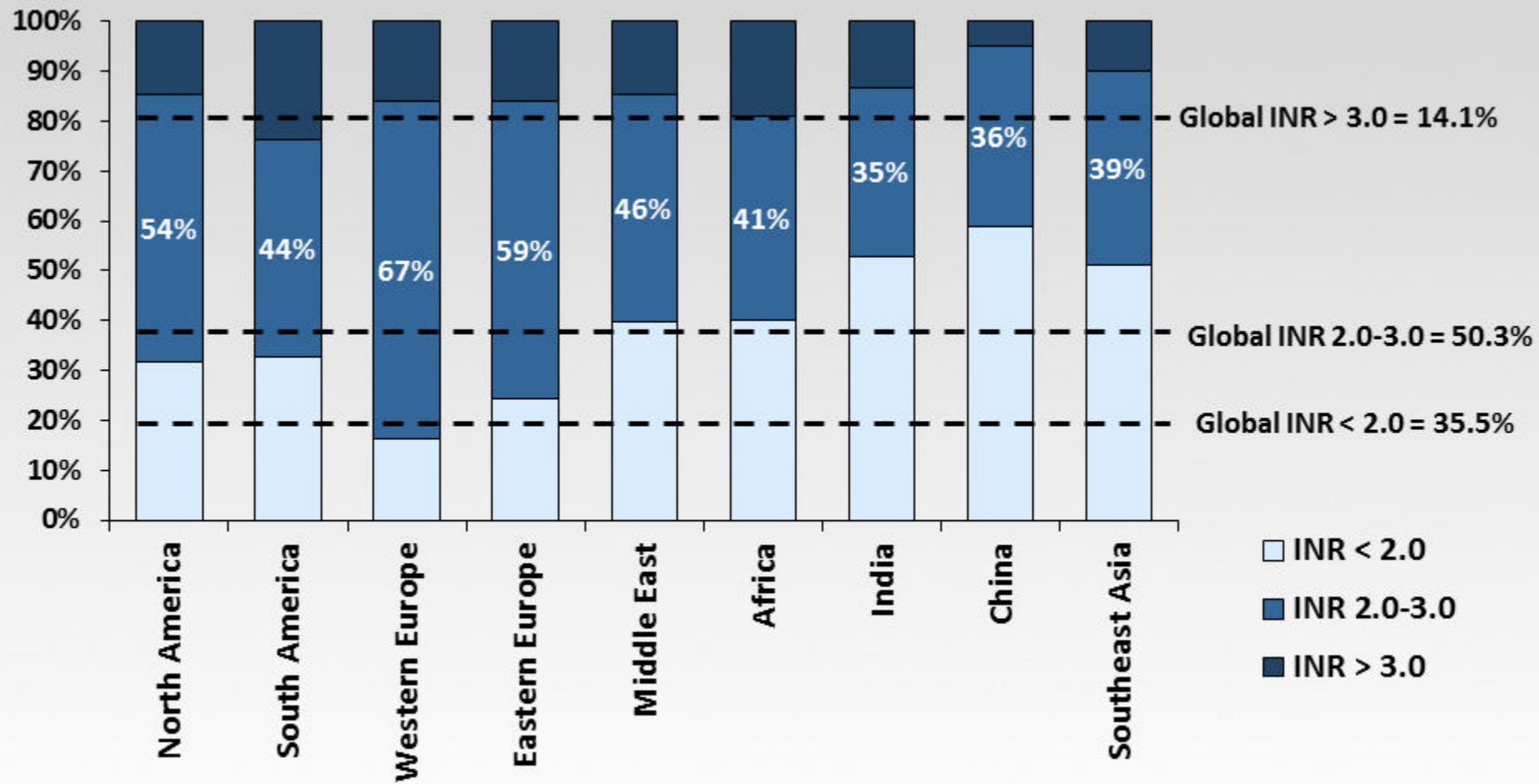
Различия в употребата на ОАС

Patients with a prior history of AF



RE-LY AF

Контрол на INR



INR = international normalized ratio

The Global Anticoagulant Registry in the Field (GARFIELD)



Europe: Austria, Denmark, Finland, France, Germany, Italy, Netherlands, Norway, Poland, Spain, Sweden, United Kingdom

Asia-Pacific: Australia, China, Japan, Korea

The Americas: Canada, Brazil, Mexico



Europe: Belgium, Czech Republic, Hungary, Russia, Switzerland, Ukraine

Asia-Pacific: India, Singapore, Thailand

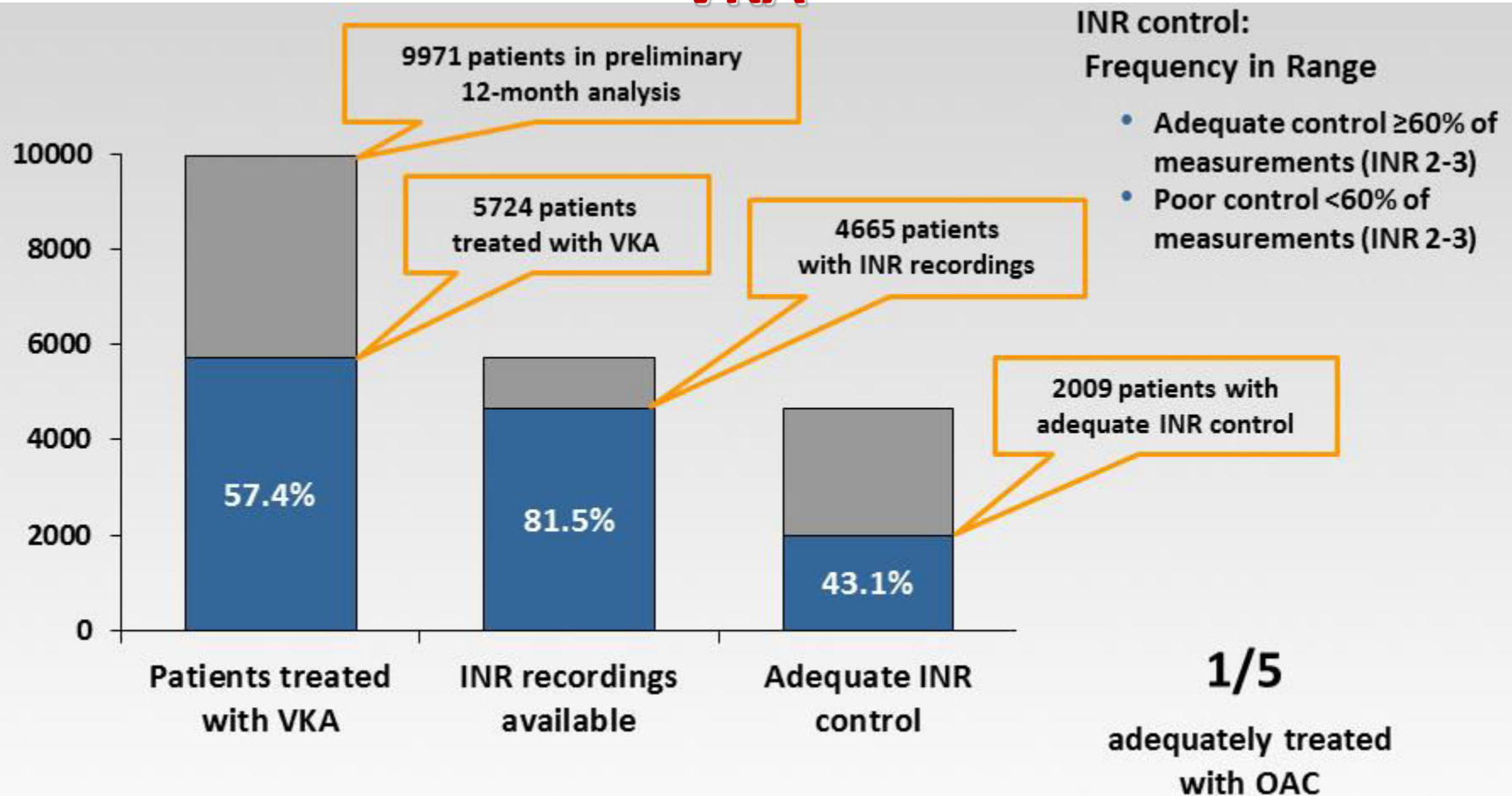
Americas: Argentina, Chile, United States

Africa: South Africa

Middle East: Turkey, United Arab Emirates

GARFIELD

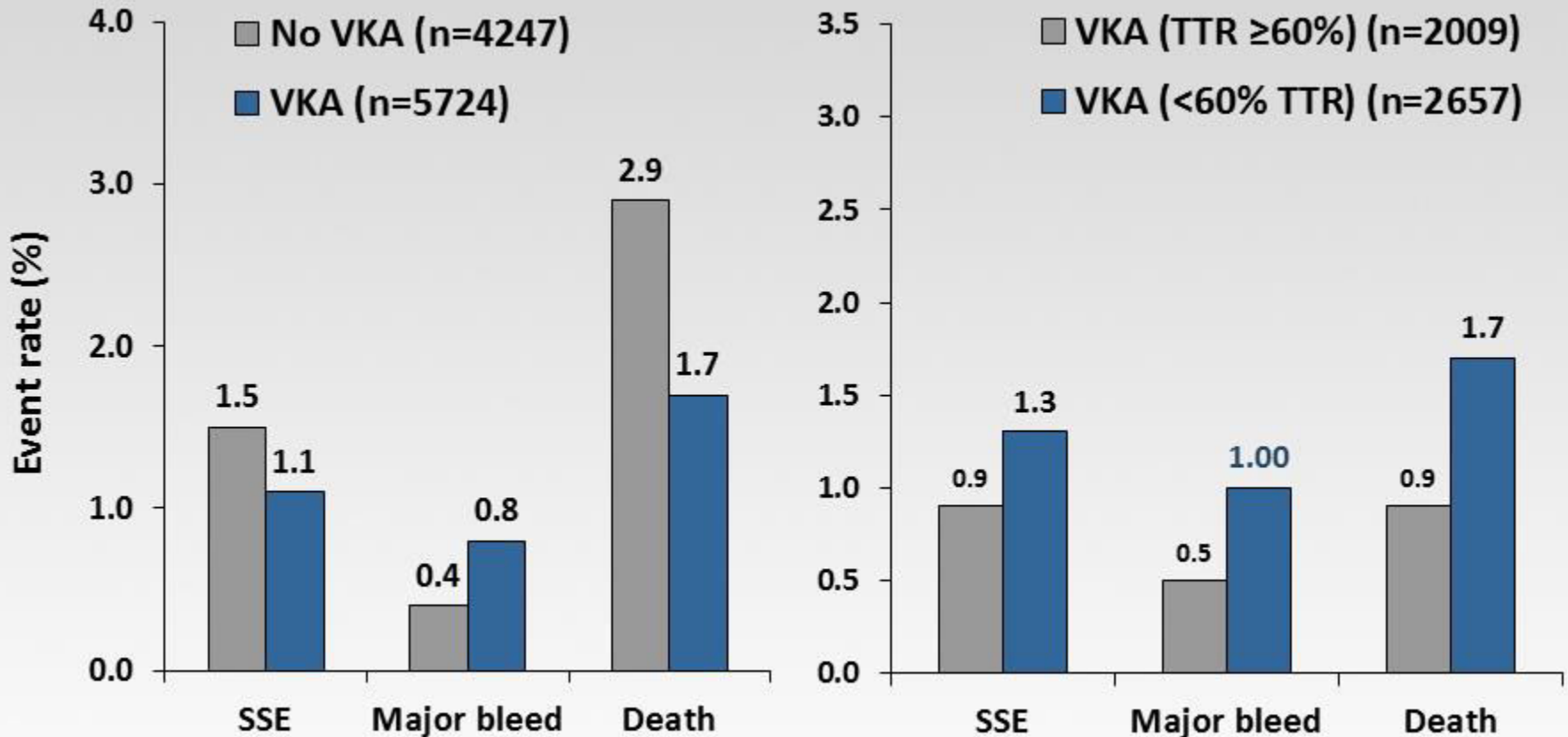
Неадекватен INR контрол на фона на терапия с VKA



VKA = vitamin K antagonist

GARFIELD

Инциденти по време на първата година от проследяване и връзка с лечението и TTR



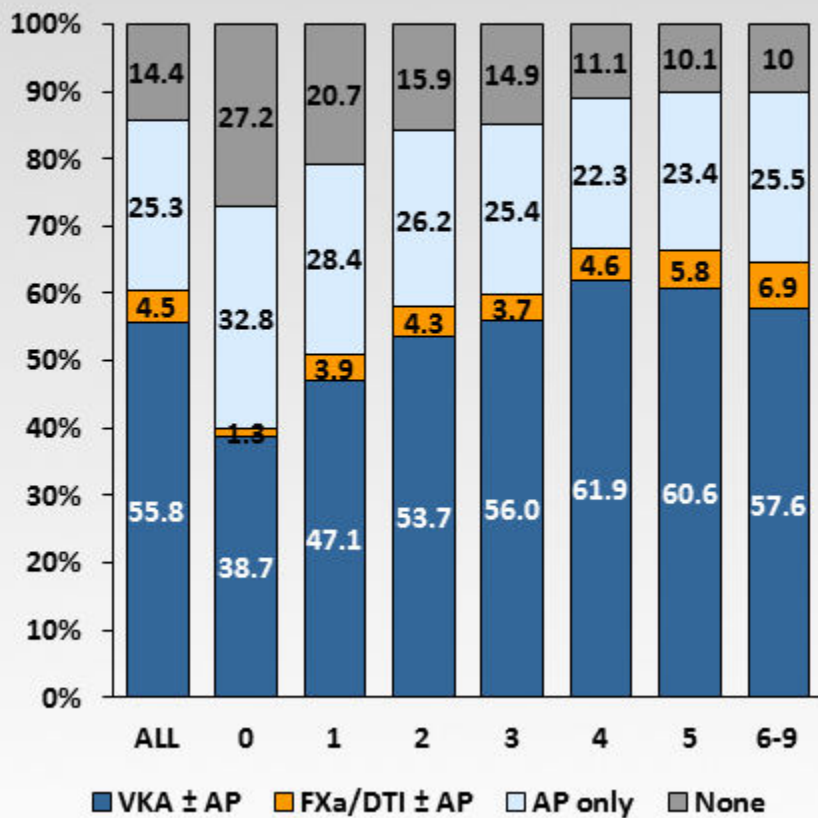
SSE = stroke or systemic embolism; TTR = time in therapeutic range

GARFIELD

Лечебни режими в зависимост от CHADSVASC

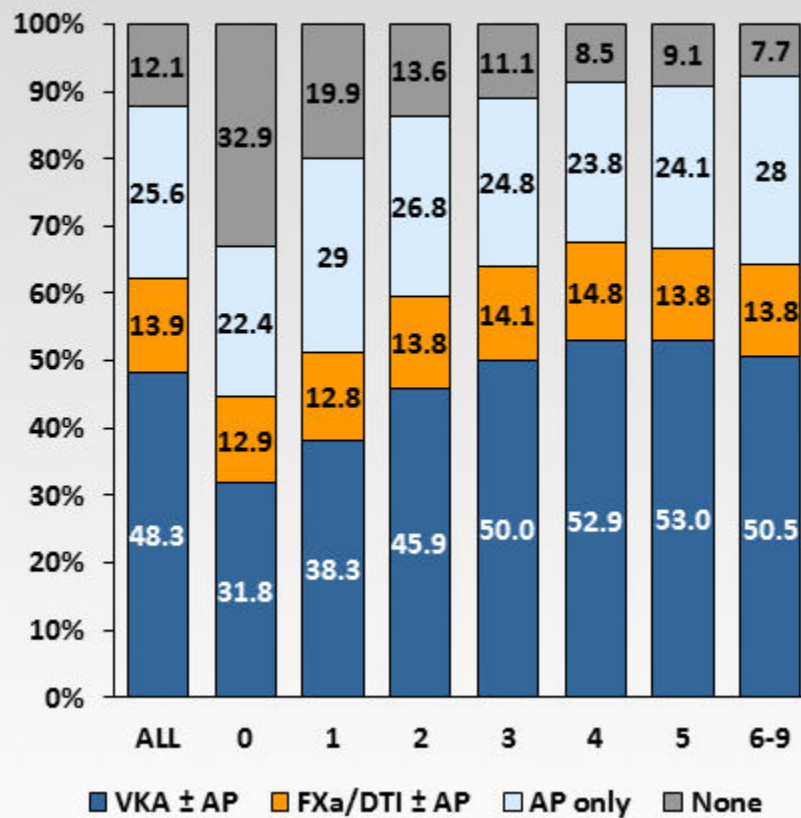
COHORT 1

December 2009 – October 2011 (n=10,614)



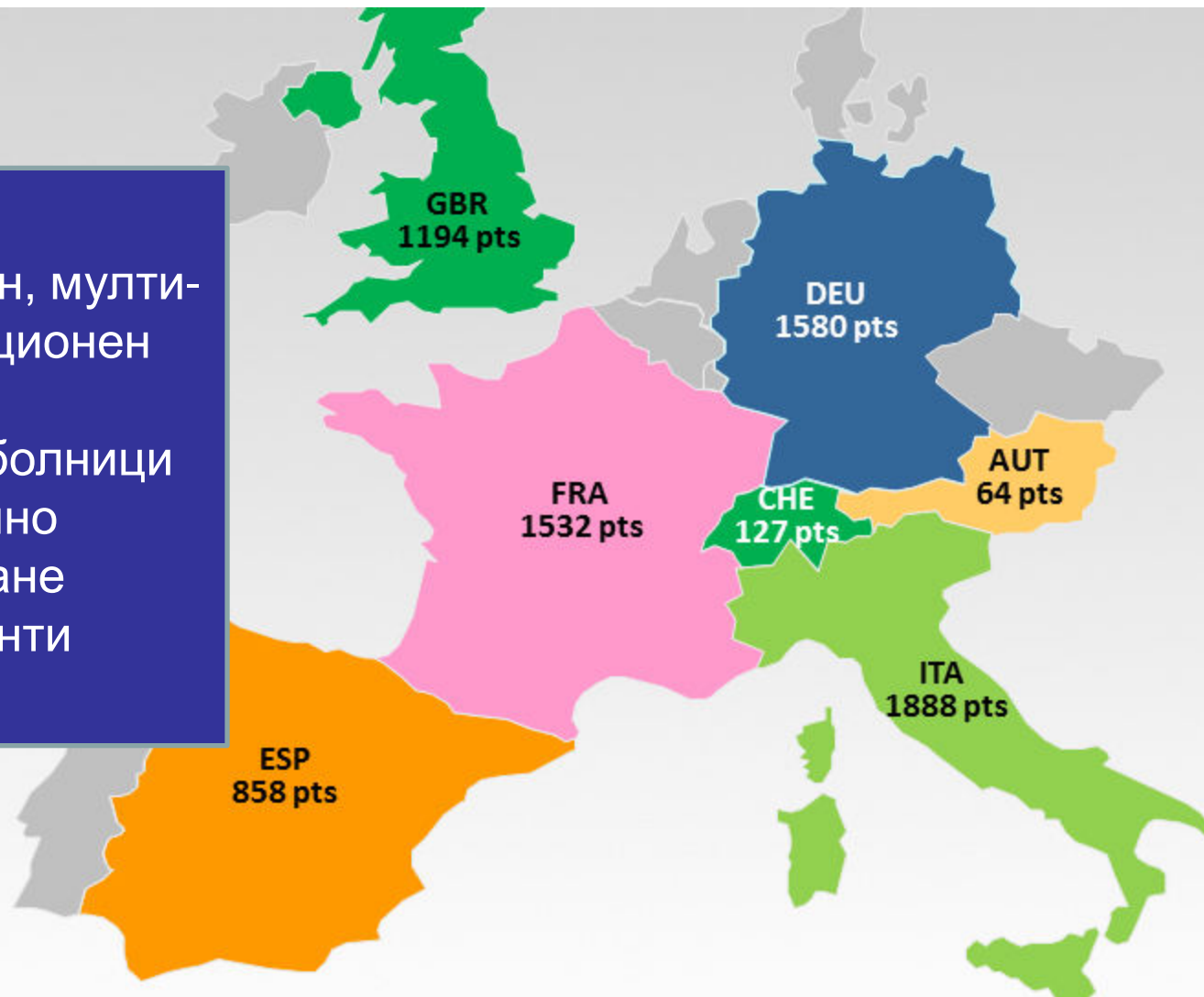
COHORT 2

October 2011 – May 2013 (Preliminary, n=10,544)



PREFER in AF

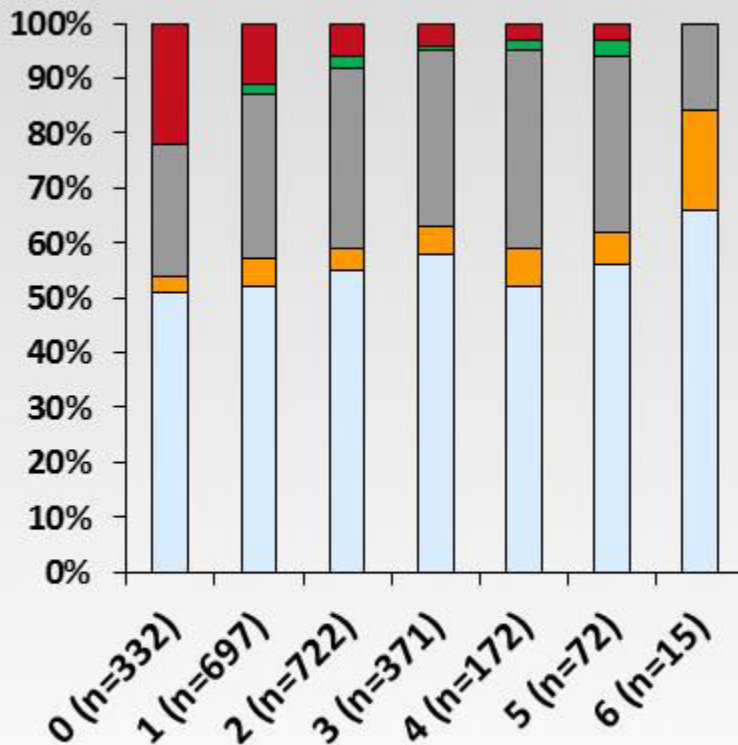
- Мултинационален, мулти-центров, наблюдационен регистър
- Главно големи болници
 - Едногодишно проследяване
 - 7243 пациенти



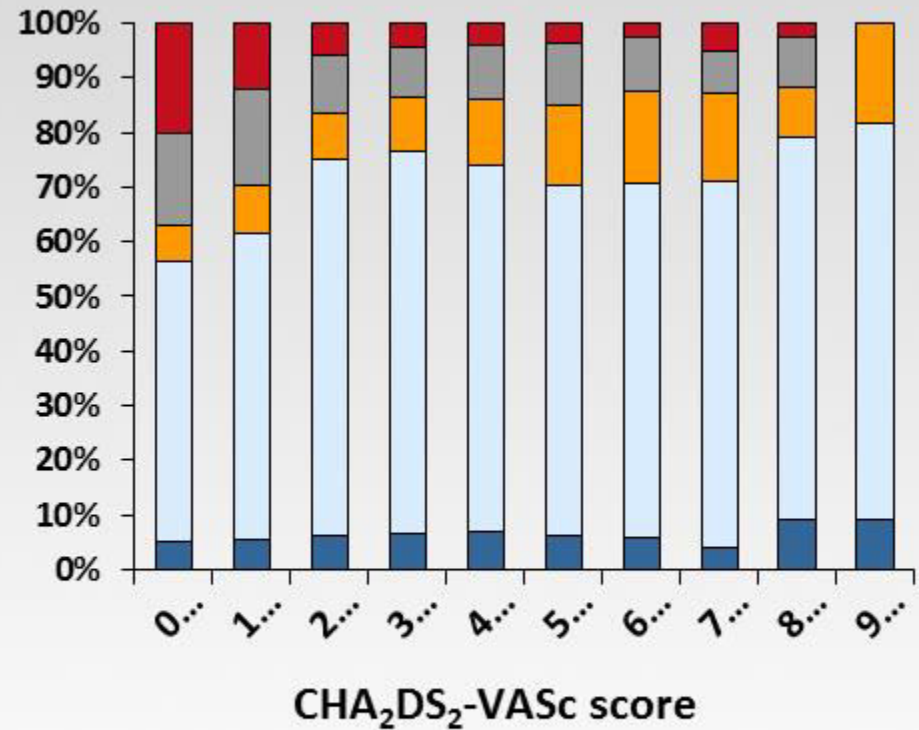
PREFER in AF

Антикоагулация спрямо CHADSVASC преди и след 2010 год

Euro Heart Survey on AF



PREFER in AF



OAC

OAC+AP

AP

Heparin

None

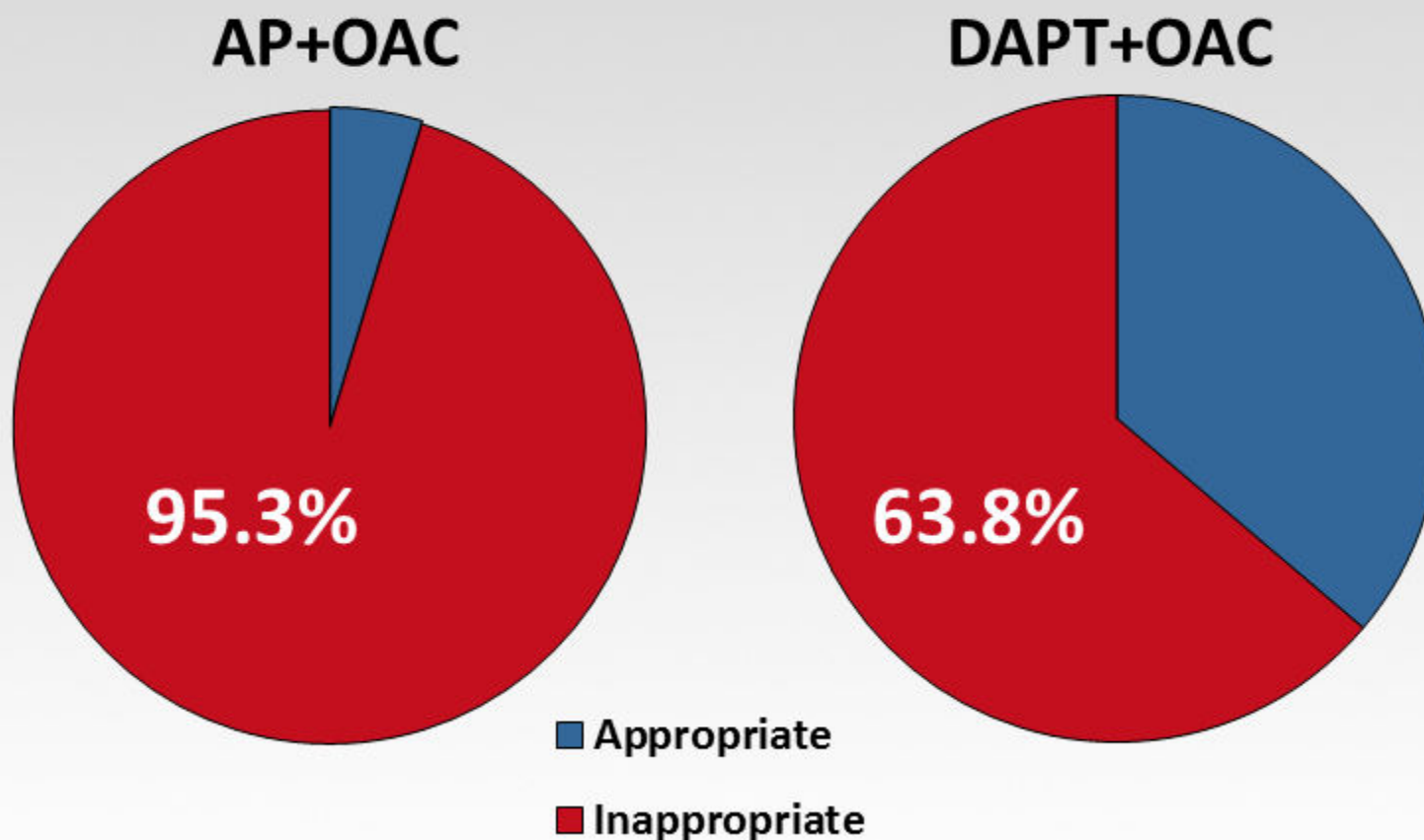
NOAC

NOAC = novel oral anticoagulant

PREFER in AF

Некоректна употреба на антиромбозни средства

Frequency of AP and OAC combination use per clinical guidelines



Цел и дизайн на GLORIA-AF

Цел:

Да се характеризира популацията от пациенти с новодиагностицирано неклапно ПМ и рискови фактори за инсулт, както и да се изследват моделите, предикторите и изходите при различните анти тромбозни терапевтични схеми за превенция на инсулт в клиничната практика.

Дизайн:

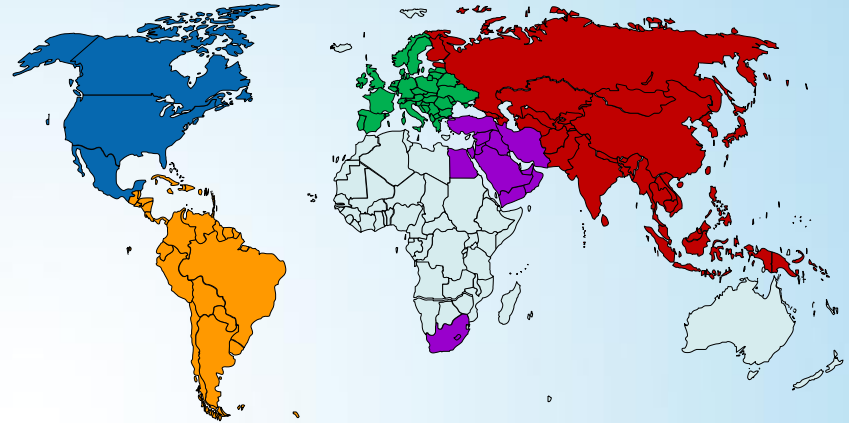
- Програма за проспективно, глобално, обсервационно проучване при 56 000 пациенти с новодиагностицирано ПМ, провеждано в 3 фази
- Последователно включване на пациенти с новодиагностицирано (≤ 3 месеца) НКПМ с наличие на ≥ 1 допълнителен рисков фактор за инсулт ($CHA_2DS_2-VASc \geq 1$)
- До 2 200 центъра в около 50 страни в цял свят

GLORIA  AF

Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation

Междинен анализ на фаза II от GLORIA-AF

Общо **10 675** пациенти са включени в междинния анализ на фаза II (включени от ноември 2011 до февруари 2014)



Регион 1
Азия
(n = 1957)

Регион 2
Европа
(n = 4703)

Регион 3
Северна Америка
(n = 3415)

Регион 4
Латинска Америка
(n = 476)

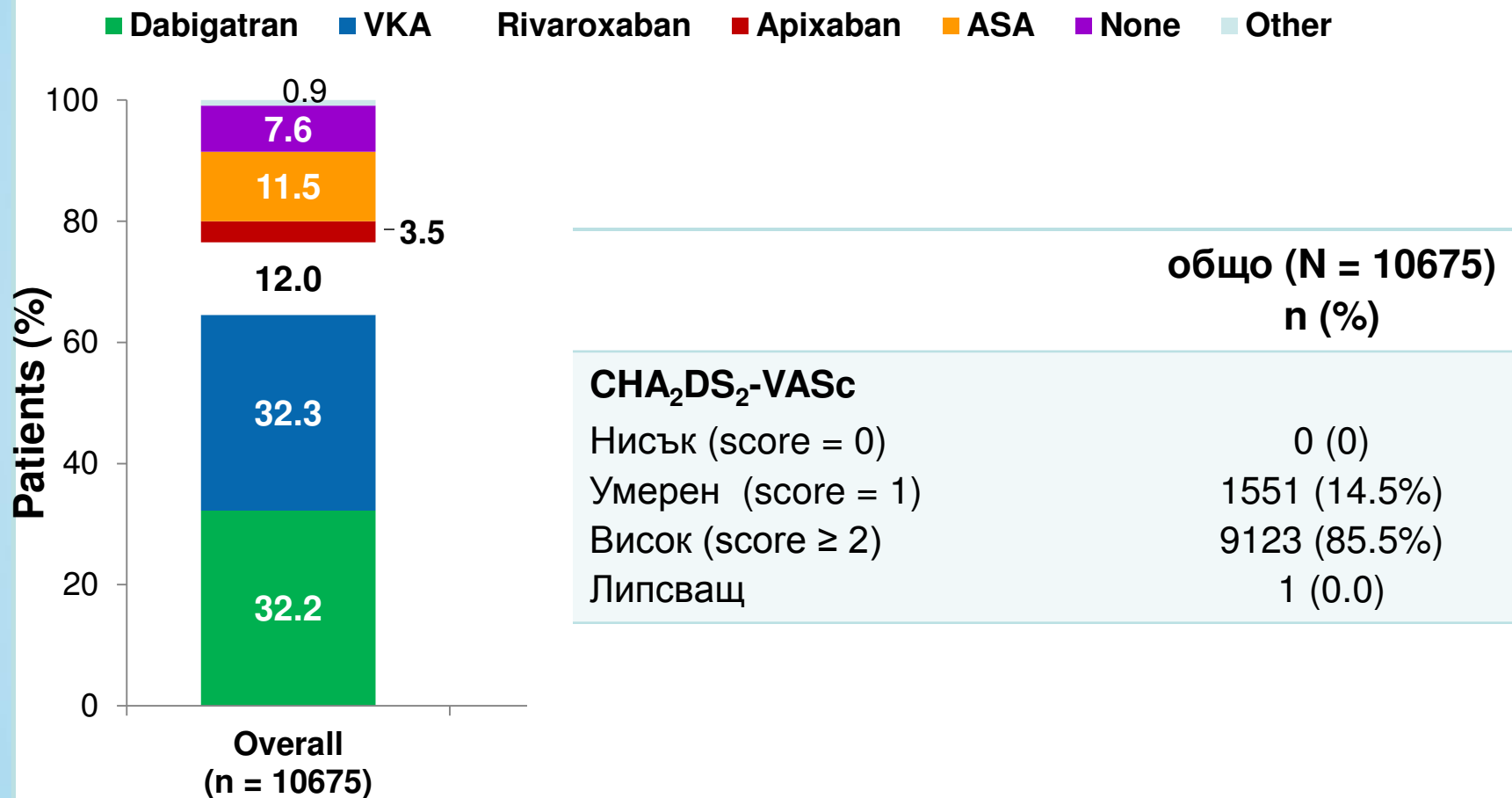
Регион 5
Африка/Ср. Изток
(n = 124)

Видове лечебни заведения (% пациенти):

Специализирани кабинети: 33,4%; Университетски болници: 30,8%;
Обществени болници: 12,6%; Първична помощ: 11,4%; Други: 11,7%

“Други” включва: Извънболнични центрове; Клиники по антикоагулация и други

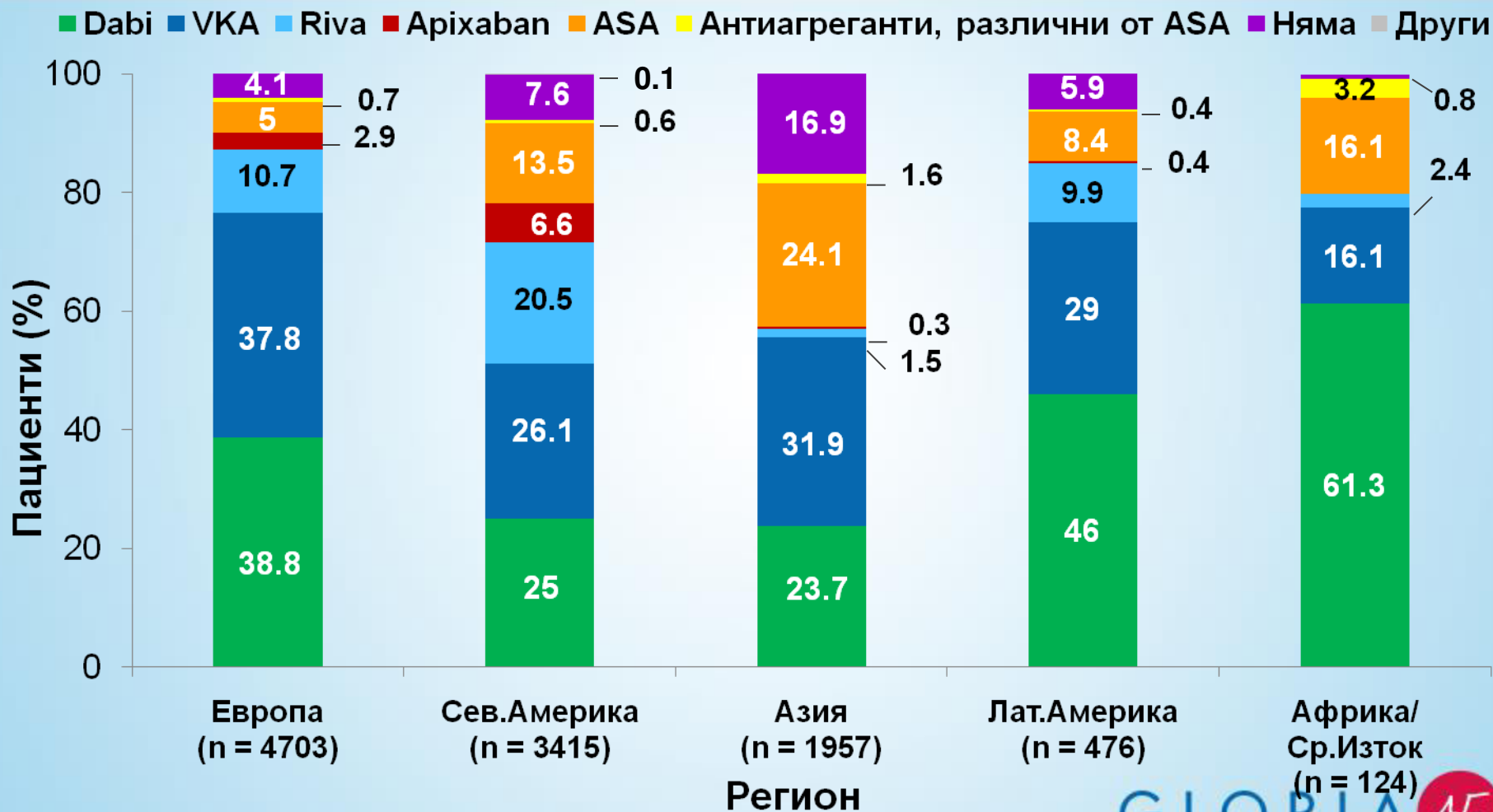
Лечение според риска (CHA₂DS₂-VASc) всички региони



CHA₂DS₂-VASc score missing for one patient.

'Other' includes antiplatelets other than ASA and combination of oral anticoagulants.

Антитромбозно лечение по региони



“Други” включва комбинация от перорални антикоагуланти.

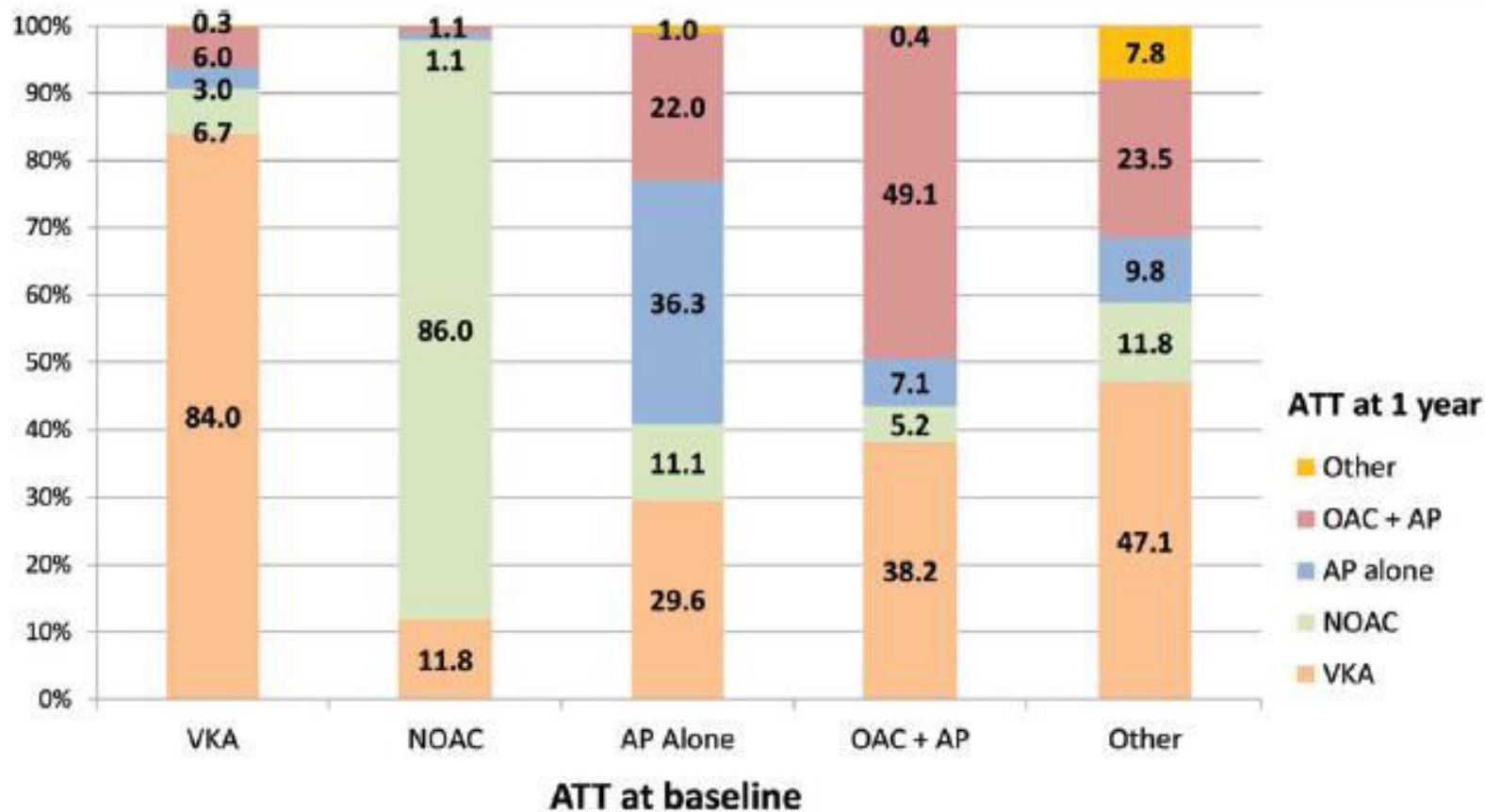
European Heart Journal Advance Access published August 31, 2014

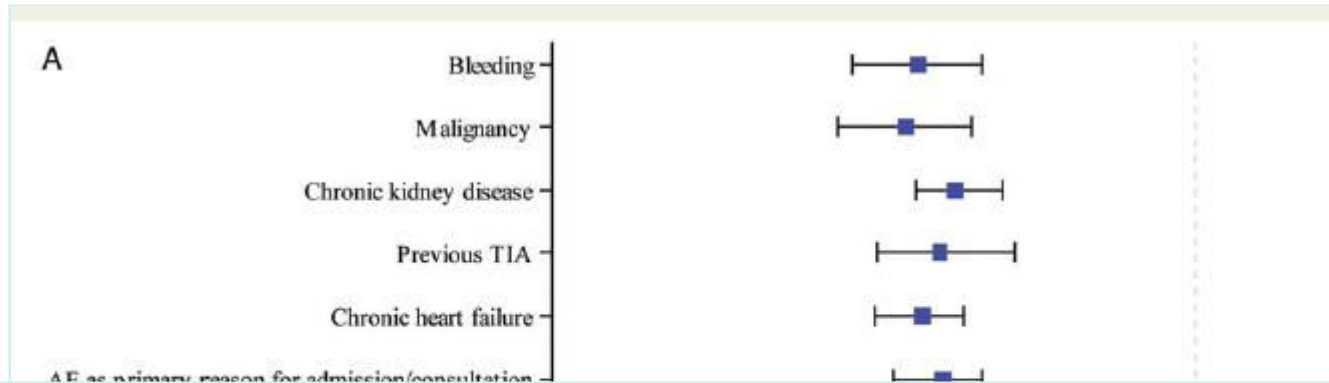


European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehu374

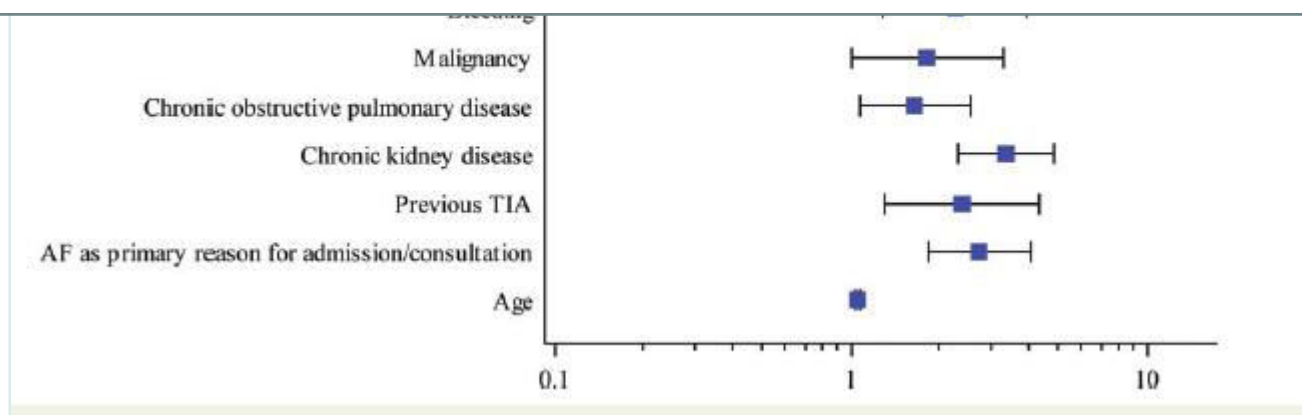
CLINICAL RESEARCH
ESC Clinical Trial and Registry Update *FASTTRACK*

Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry)





There were no cardiovascular deaths among 'low-risk' patients at 1 year. There were no ischaemic strokes but one case of haemorrhagic stroke in a 'moderate-risk' patient that resulted in death. Stroke/TIA/peripheral embolism occurred in 1 case (which was a TIA) among 'low-risk' patients, and one case among 'moderate-risk' patients.



Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry

Effectiveness and safety data were collected from an ongoing, prospective, non-interventional registry of >2100 NOAC patients. Outcome events were adjudicated using standard event definitions. Of 2179 registered patients, 595 (27.3%) underwent 863 procedures (15.6% minimal, 74.3% minor, and 10.1% major procedures). Until Day 30 \pm 5 post-procedure, major cardiovascular events occurred in 1.0% of patients [95% confidence interval (95% CI) 0.5–2.0] and major bleeding complications in 1.2% (95% CI 0.6–2.1). Cardiovascular and major bleeding complications were highest after major procedures (4.6 and 8.0%, respectively). Heparin bridging did not reduce cardiovascular events, but led to significantly higher rates of major bleeding complications (2.7%; 95% CI 1.1–5.5) compared with no bridging (0.5%; 0.1–1.4; $P = 0.010$). Multivariate analysis demonstrated diabetes [odds ratio (OR) 13.2] and major procedures (OR 7.3) as independent risk factors for cardiovascular events. Major procedures (OR 16.8) were an independent risk factor for major bleeding complications. However, if major and non-major procedures were separately assessed, heparin bridging was not an independent risk factor for major bleeding.

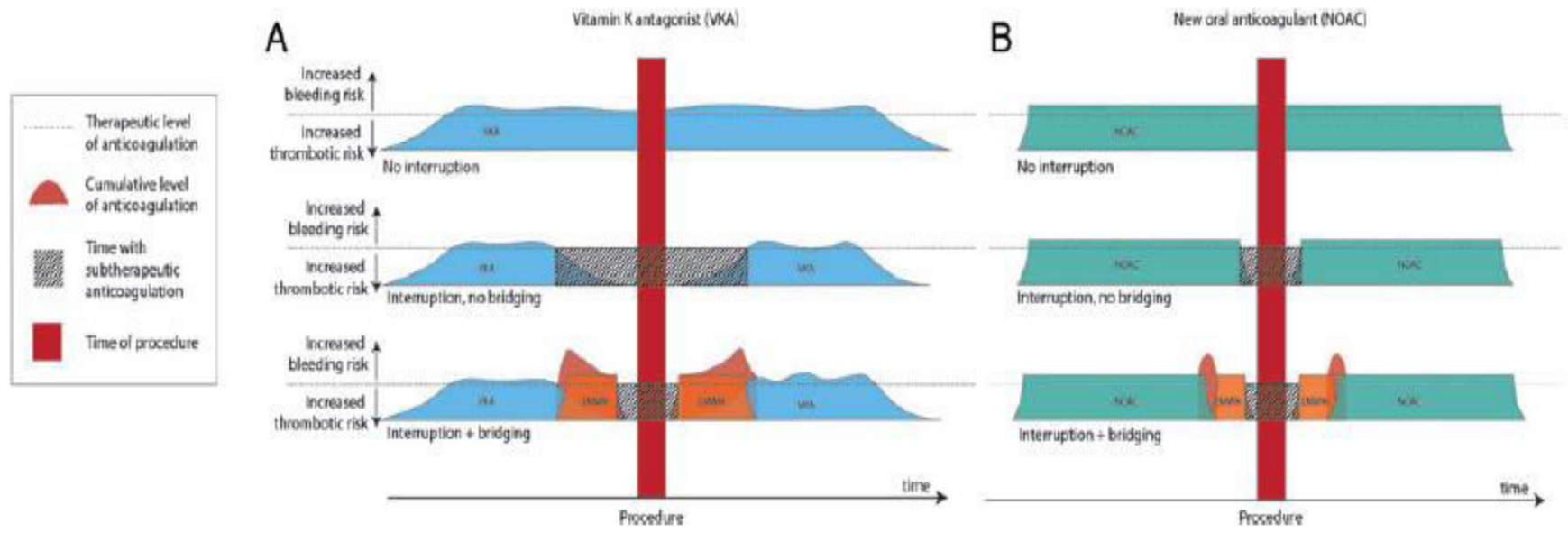
Table 4 Effectiveness and safety outcomes of 863 interventional or surgical procedures in NOAC patients at Day 30 ± 5 post-procedure, according to heparin bridging

Outcome at Day 30 ± 5 after procedure	Type of procedures	Procedures without heparin bridging (N = 606)	Procedures with heparin bridging (N = 257)	P-value no bridging vs. bridging
Major cardiovascular events, n (%; 95% CI)	Minimal	0 (0.0%; 0.0–0.6)	0 (0.0%; 0.0–1.4)	>0.999
	Minor	4 (0.7%; 0.2–1.7)	1 (0.4%; 0.0–2.1)	0.830
	Major	1 (0.2%; 0.0–0.9)	3 (1.2%; 0.2–3.4)	0.082
	All	5 (0.8%; 0.3–1.9)	4 (1.6%; 0.4–3.9)	0.265
Cardiovascular death, n (%; 95% CI)	Minimal	0 (0.0%; 0.0–0.6)	0 (0.0%; 0.0–1.4)	>0.999
	Minor	0 (0.0%; 0.0–0.6)	1 (0.4%; 0.0–2.1)	0.298
	Major	1 (0.2%; 0.0–0.9)	1 (0.4%; 0.0–2.1)	0.507
	All	1 (0.2%; 0.0–0.9)	2 (0.8%; 0.1–2.8)	0.213
Major bleeding, n (%; 95% CI)	Minimal	0 (0.0%; 0.0–0.6)	0 (0.0%; 0.0–1.4)	>0.999
	Minor	2 (0.3%; 0.0–1.2)	1 (0.4%; 0.0–2.1)	0.654
	Major	1 (0.2%; 0.0–0.9)	6 (2.3%; 0.9–5.0)	0.004
	All	3 (0.5%; 0.1–1.4)	7 (2.7%; 1.1–5.5)	0.010
NMCR bleeding, n (%; 95% CI)	Minimal	1 (0.2%; 0.0–0.9)	1 (0.4%; 0.0–2.1)	0.507
	Minor	15 (2.5%; 1.4–4.0)	5 (1.9%; 0.6–4.5)	0.759
	Major	3 (0.5%; 0.1–1.4)	4 (1.6%; 0.4–3.9)	0.122
	All	19 (3.1%; 1.9–4.9)	10 (3.9%; 1.9–7.0)	0.352
Minor bleeding, n (%; 95% CI)	Minimal	1 (0.2%; 0.0–0.9)	0 (0.0%; 0.0–1.4)	>0.999
	Minor	4 (0.7%; 0.2–1.7)	2 (0.8%; 0.1–2.8)	0.576
	Major	0 (0.0%; 0.0–0.6)	0 (0.0%; 0.0–1.4)	>0.999
	All	5 (0.8%; 0.3–1.9)	2 (0.8%; 0.1–2.8)	0.667
Any bleeding, n (%; 95% CI)	Minimal	2 (0.3%; 0.0–1.2)	1 (0.4%; 0.0–2.1)	0.654
	Minor	21 (3.5%; 0.2–5.2)	8 (3.1%; 1.3–6.0)	0.673
	Major	4 (0.7%; 0.2–1.7)	10 (3.9%; 1.9–7.0)	0.001
	All	27 (4.5%; 3.0–6.4)	19 (7.4%; 4.5–11.3)	0.059

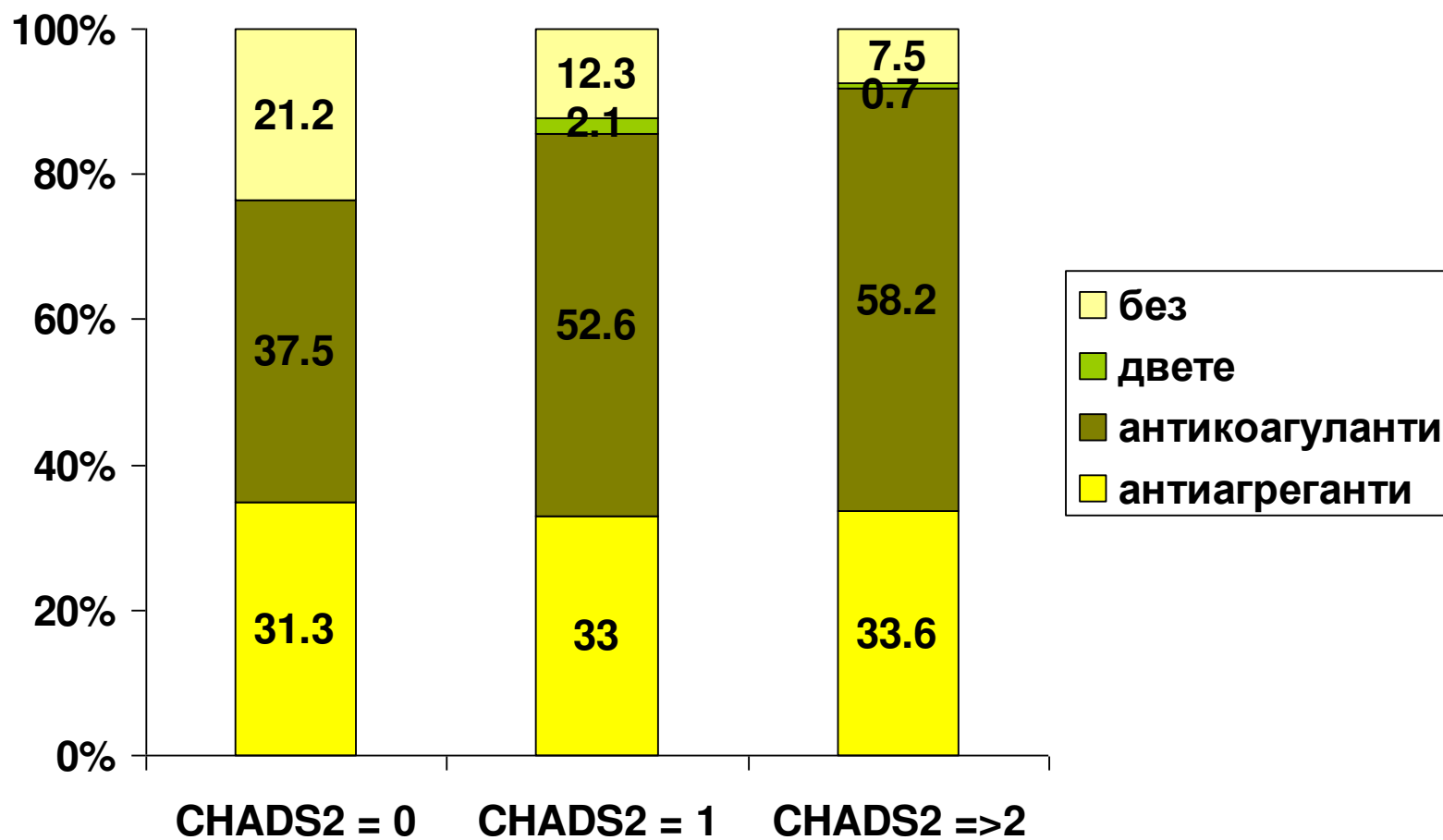
Table 1 Characteristics of anticoagulants

	VKA	UFH	LMWH	NOAC
Administration	Oral	Parenteral, i.v., or s.c.	Parenteral, s.c.	Oral
Onset of action	3–5 days	1–2 h	1–2 h	1–3 h
Half-life	Acenocoumarol 11 h; warfarin 24–36 h; phenprocoumon 120 h	40–80 min	4–7 h	9–17 h
Predictable anticoagulant effect	No	Yes	Yes	Yes

LMWH, low-molecular-weight heparin; NOAC, new oral anticoagulant; UFH, unfractionated heparin; VKA, vitamin K antagonist.



Реалните данни при ПМ – различия с международните препоръки* в България



*ACC/AHA/ESC guidelines 2006

**ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА В ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ПОДХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ
С ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ, ЛЕКУВАНИ С АНТАГОНИСТИ НА ВИТАМИН К
ЧАСТ II. РИСКОВИ СКАЛИ И ОГРАНИЧЕНИЕ ПРИ УПОТРЕБАТА НА АНТАГОНИСТИ
НА ВИТАМИН К**

А. Постаджиян¹, Р. Кофинов² и Ст. Димитров³

- неинтервенционално, срезово, многоцентрово проучване при амбулаторни пациенти с неклапно предсърдно мъждене, лекувани с ВКА съгласно разрешените показания за употреба и местната медицинска практика за период >12 месеца.
- Общо 1218 пациенти от 147 медицински практики са включени от 244 изследователи – специалисти кардиолози в периода Февруари 2012 – Юни 2012.
- пет последователни пациенти, които отговарят на включващите критерии и да документира показатели, които могат да окажат влияние върху оптималния терапевтичен подход и представляват предизвикателство в антикоагулантното лечение
- Основна цел на проучването е да се съберат достатъчно количество данни, които ще дадат възможност за оценка на предизвикателствата, свързани с приложението на ВКА при пациенти с ПМ в България

Съпътстващи заболявания според вида ПМ (1/2)

%

При пациентите с постоянно ПМ най-често срещаните съпътстващи заболявания са Застойна сърдечна недостатъчност, Ишемична болест на сърцето, и в по-малка степен Тиреоидно заболяване



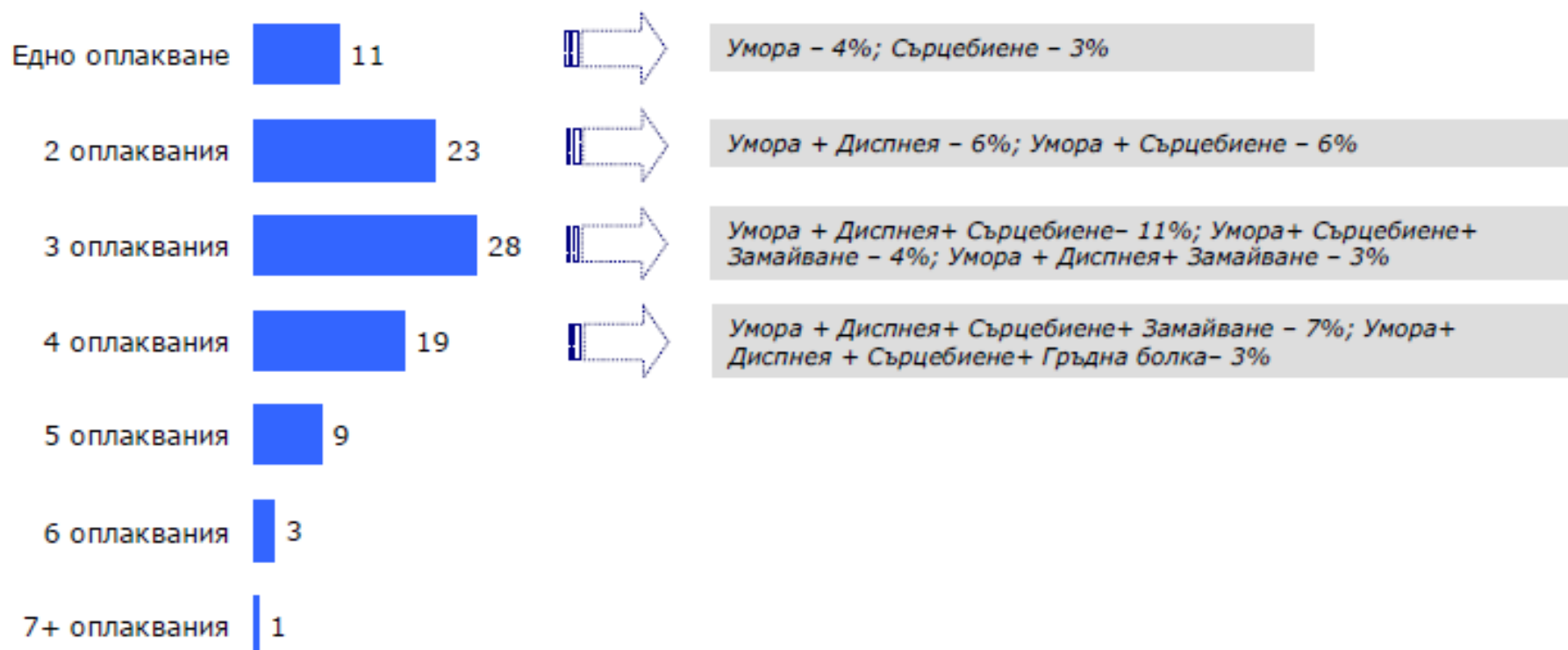
Източник: Въпросник с информация за пациенти, Q7, Повече от един отговор

База: Всички пациенти n=1218, Пациенти с - пароксизмално ПМ n=117, персистиращо ПМ n=118, постоянно ПМ n=953

Анамнеза (застъпващи се оплаквания)

%

Застъпващите се оплаквания в повечето случаи са комбинации от 4-те най-разпространени оплаквания: умора, сърцебиене, диспнея и замайване

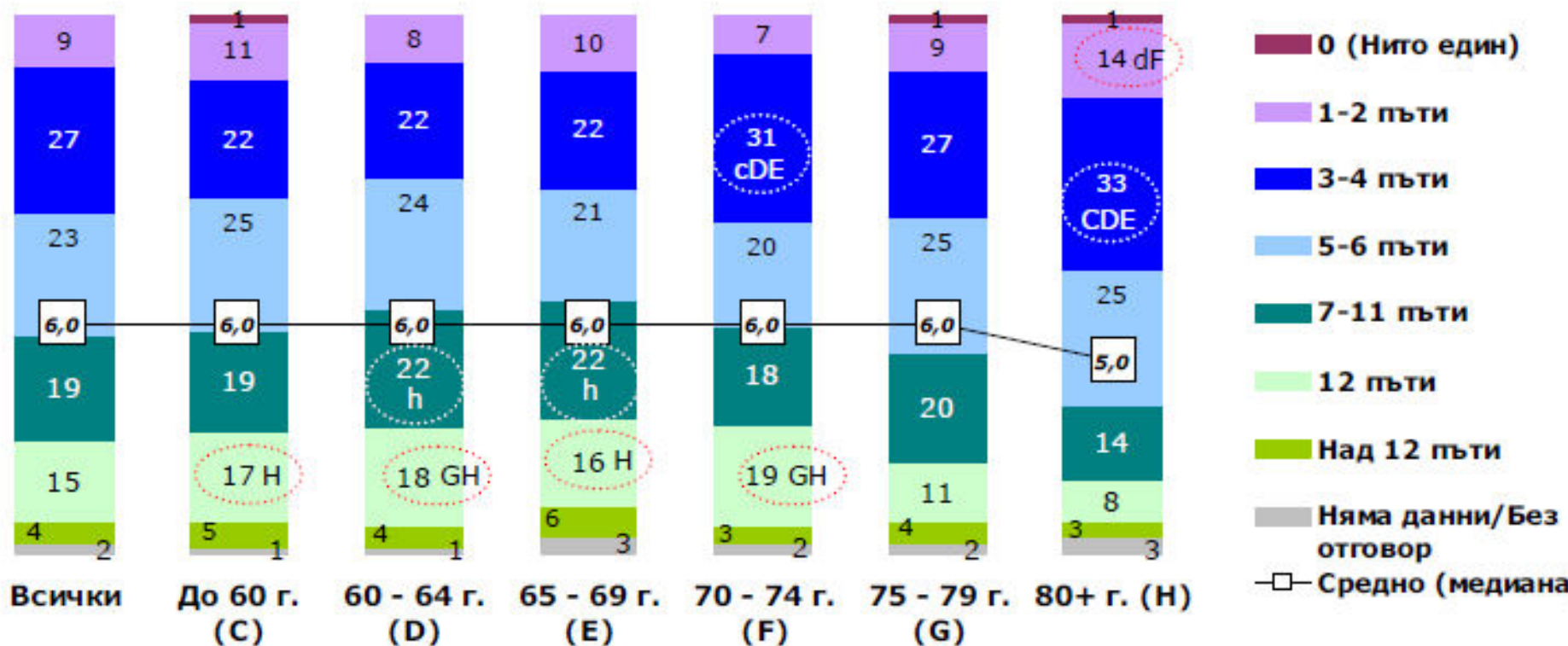


Честота на INR контрол според възрастта на пациентите

Брой INR тестове (за последните 12 месеца)

%

Най-рядко INR контрол се провежда от най-възрастните пациенти – над 75 г. и особено над 80 г.



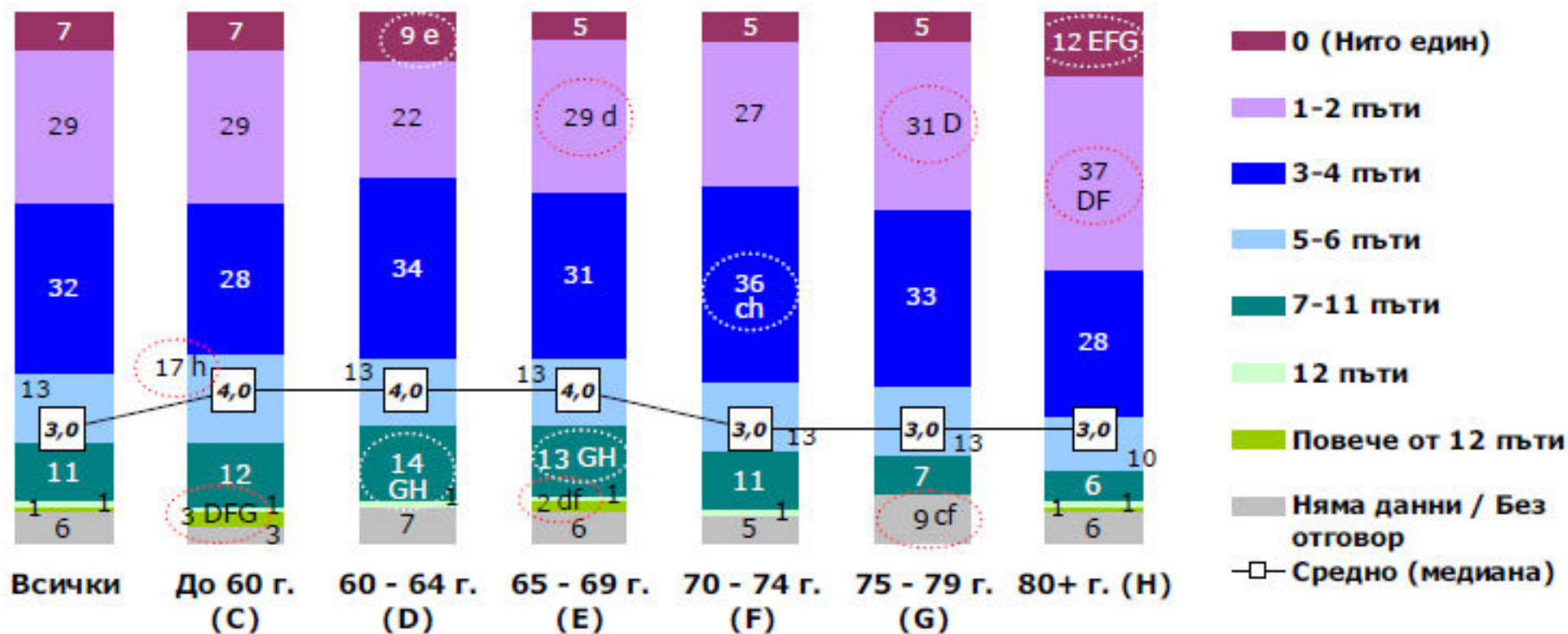
Източник: Въпросник с информация за пациенти, Q16, Един отговор

База: Всички пациенти n=1218, Пациенти на възраст – до 60 г. n=147, 60-64 г. n=157, 65-69 г. n=218, 70-74 г. n=295, 75-79 г. n=246, 80+ г. n=155

Честота на коригиране на дозировката при терапия с антагонисти на витамин К според възрастта на пациентите (за последните 12 месеца)

%

Най-рядко дозата се коригира при пациенти над 70 г. Най-големият дял на некоригирана дозировка е при най-възрастните пациенти – над 80 г.



Източник: Въпросник с информация за пациенти, Q17, Един отговор

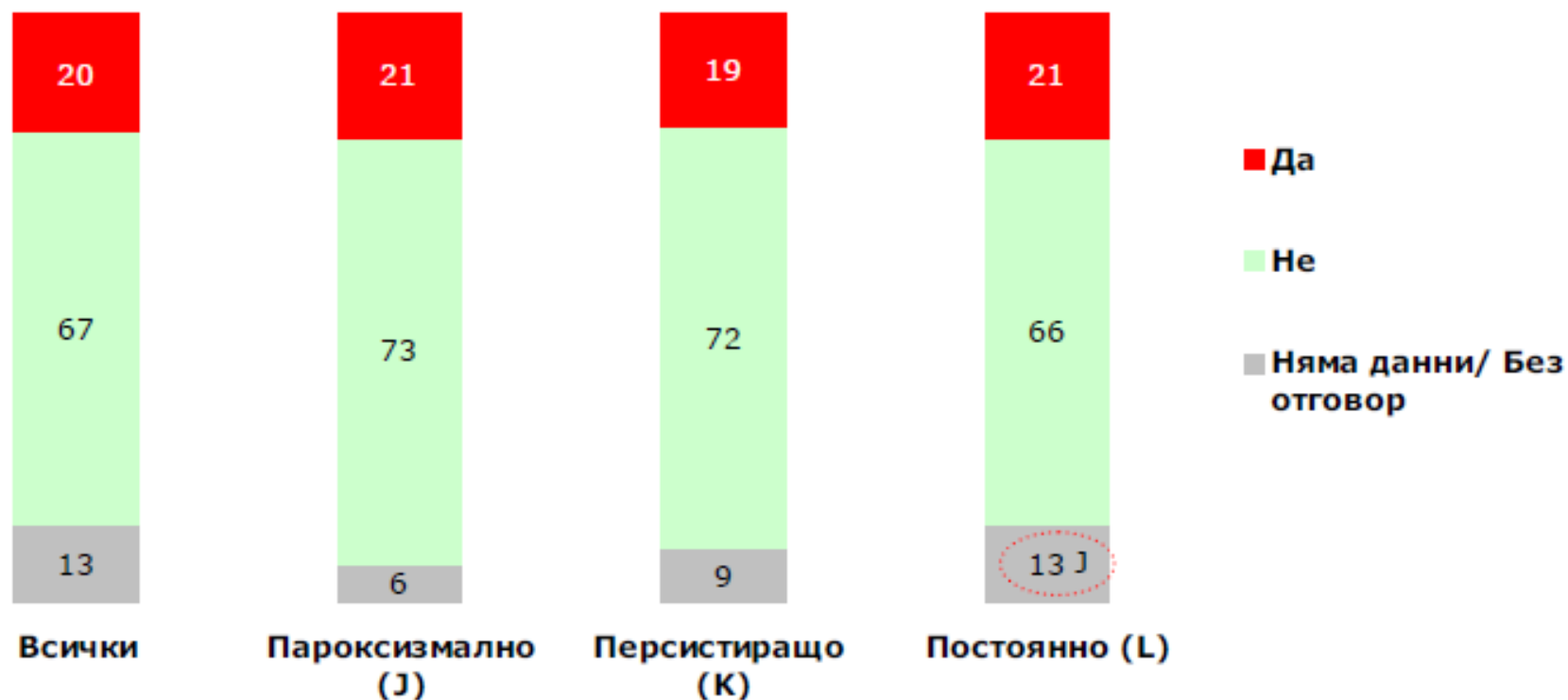
База: Всички пациенти n=1218, Пациенти на възраст – до 60 г. n=147, 60-64 г. n=157, 65-69 г. n=218, 70-74 г. n=295, 75-79 г. n=246, 80+ г. n=155

Претърпени емболични епизоди* според видове ПМ

%

* докато пациентите са били на терапия с антагонисти на витамин К

Няма съществени разлики според вида на ПМ.



Източник: Въпросник с информация за пациенти, Q11, Един отговор

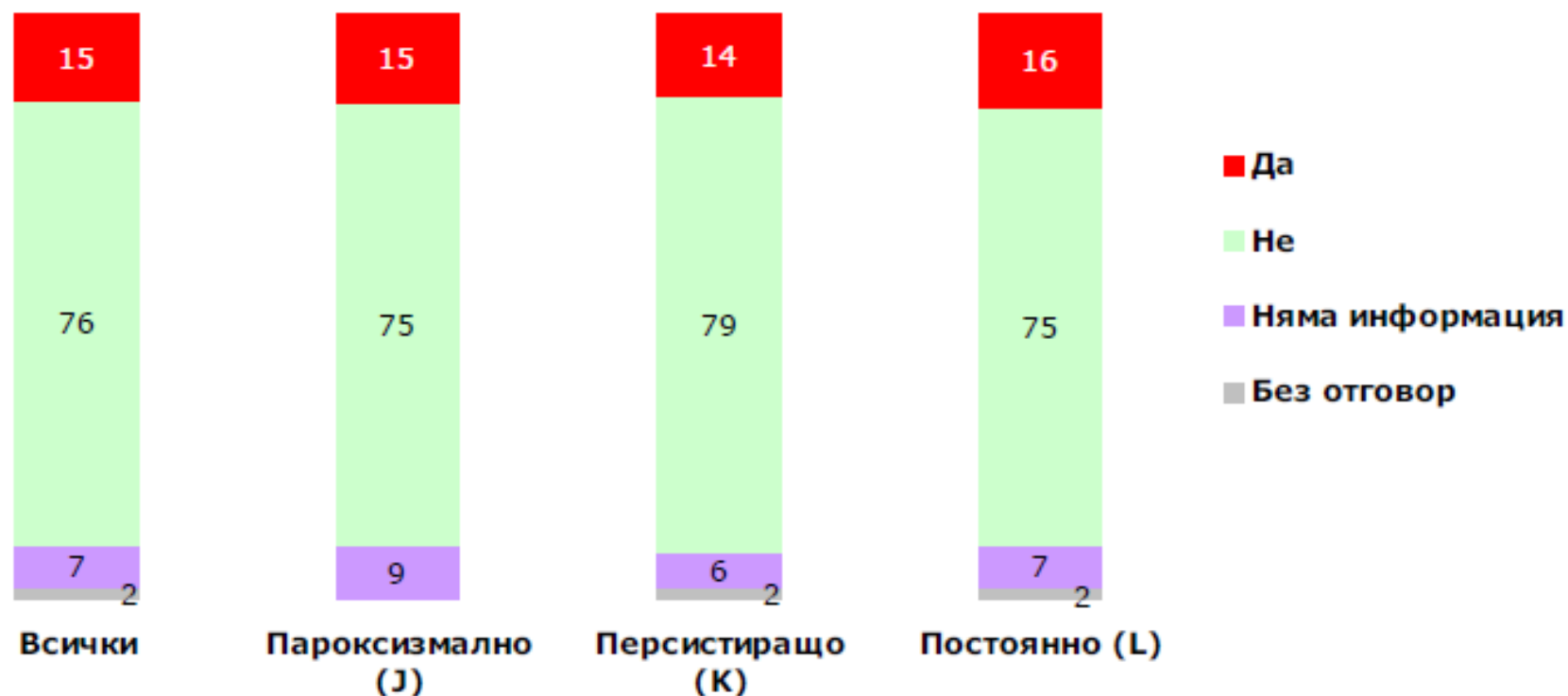
База: Всички пациенти n=1218, Пациенти с – пароксизмално ПМ n=117, персистиращо ПМ n=118, постоянно ПМ n=953

Претърпени инциденти с кръвоизливи* според вида ПМ

%

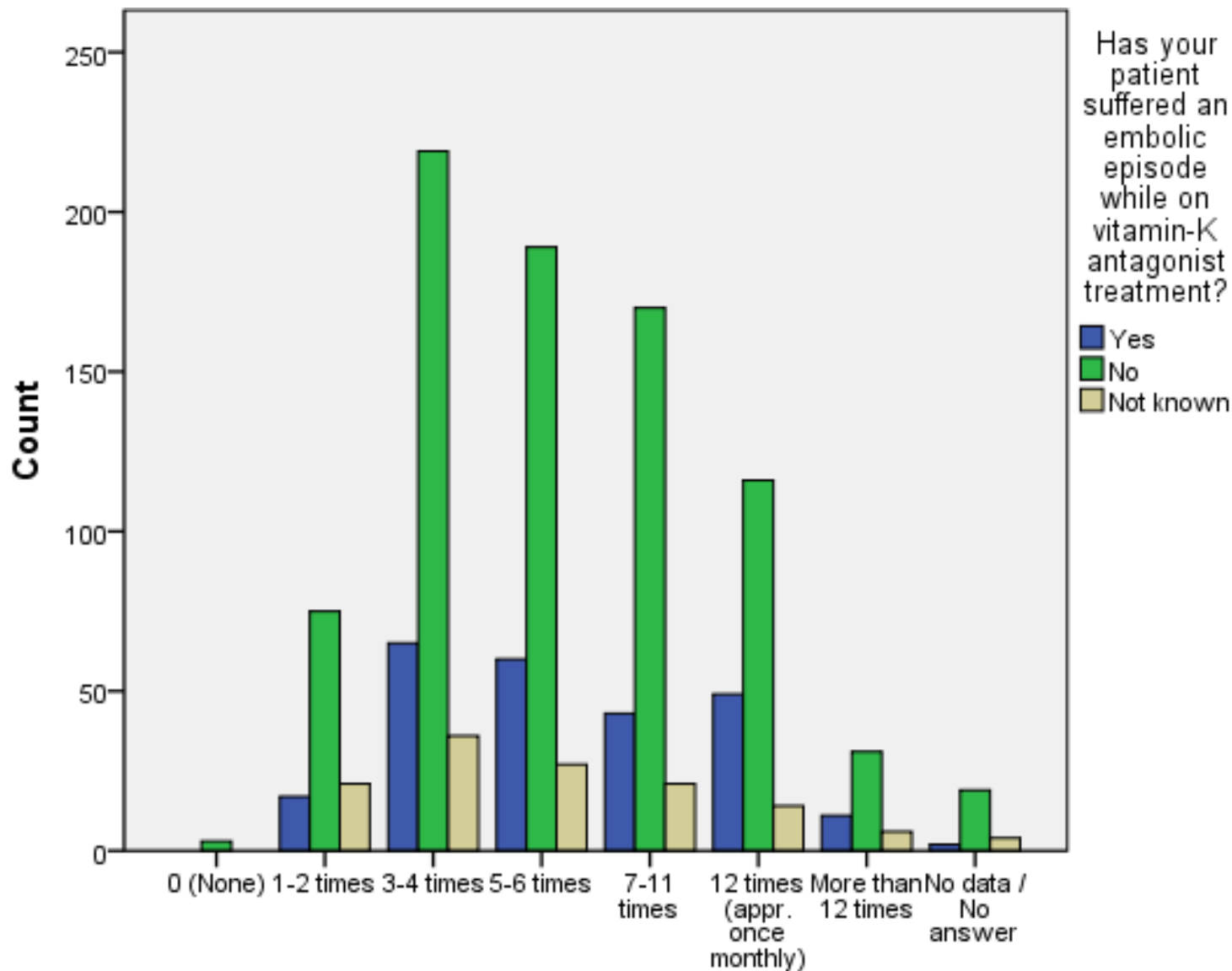
* докато пациентите са били на терапия с антагонисти на витамин К

Около 15% от пациентите с ПМ са претърпели инциденти с кръвоизливи. Няма значима статистическа разлика според типа ПМ.

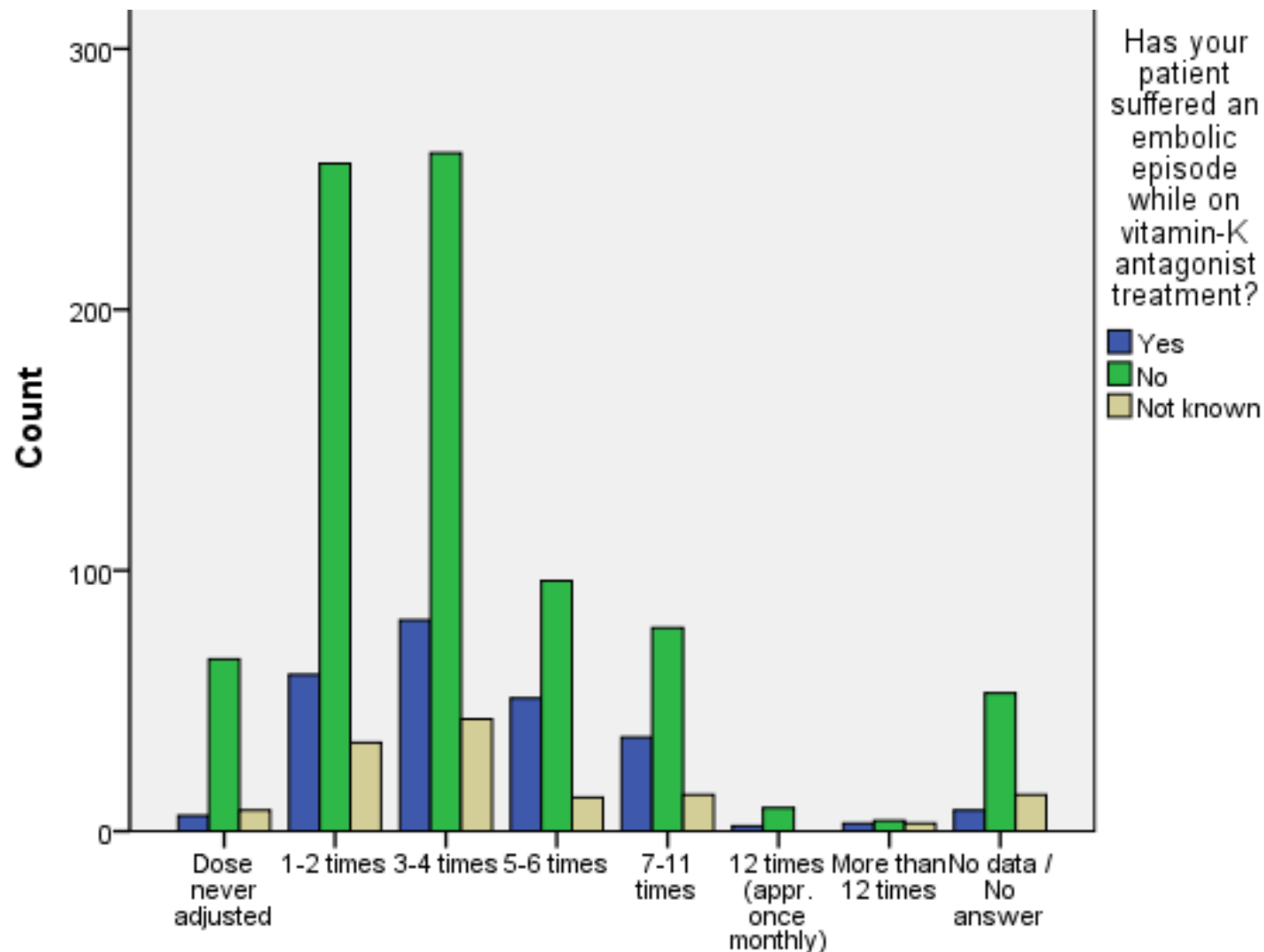


Източник: Въпросник с информация за пациенти, Q14, Един отговор

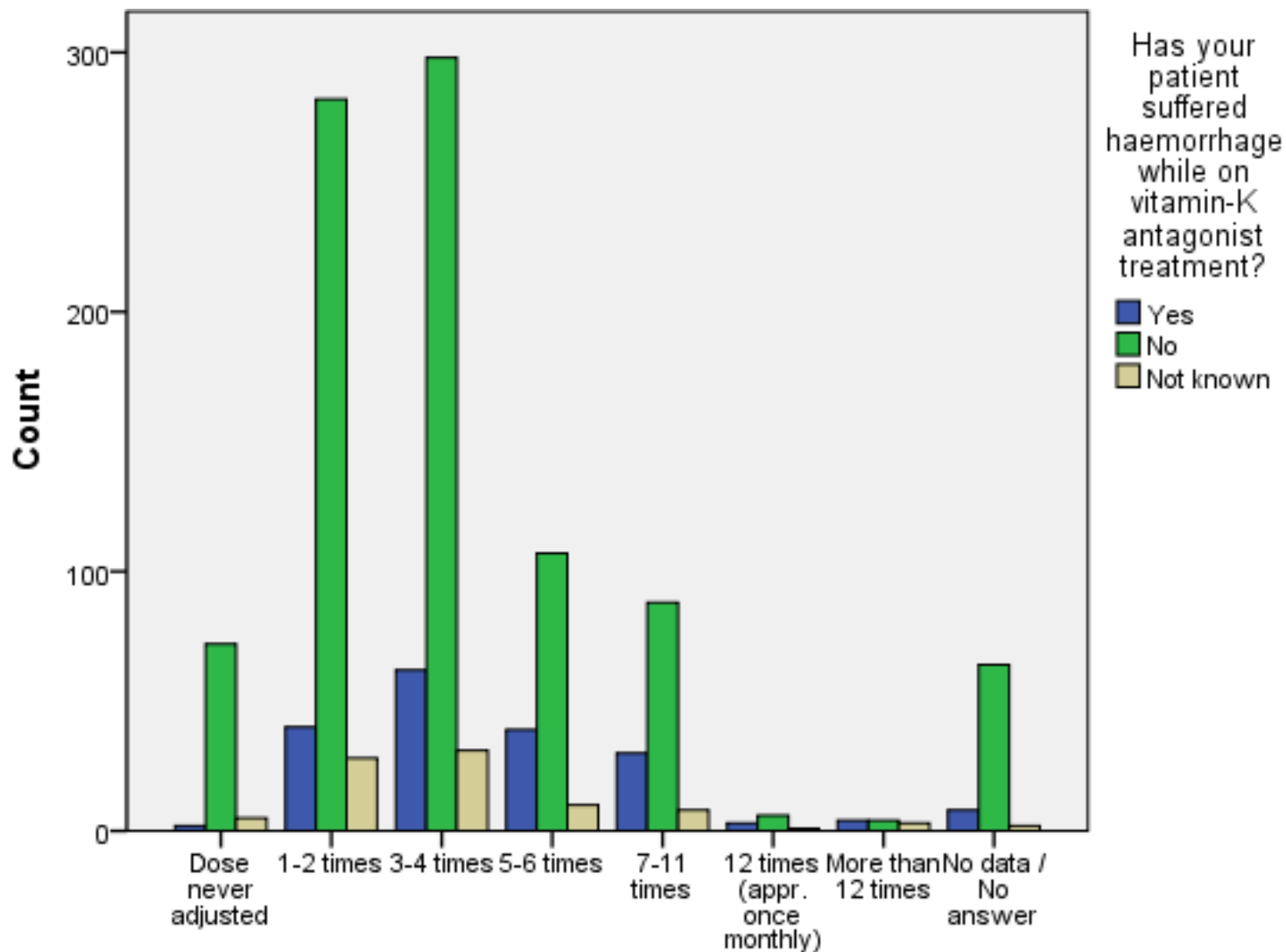
База: Всички пациенти n=1218, Пациенти с – пароксизмално ПМ n=117, персистиращо ПМ n=118, постоянно ПМ n=953



How often in the last 12 months have you assigned INR monitoring to the patient?/group/



How often in the last 12 months have you adjusted the dose of vitamin-K antagonist treatment / times / - /group/



How often in the last 12 months have you adjusted the dose of vitamin-K antagonist treatment / times / - /group/

RE-LY[®]: 'EU label' analysis

Full RE-LY[®] population
RE-LY[®]
randomization

D110

D150

Warfarin

**D150
recommended
population (71.4%)***

D110
(under-treated)
n=4307

D150
(recommended
dose)
n=4296

Warfarin
n=4324

**<80 years and
HAS-BLED <3
OR verapamil**

**D110
recommended
population (28.6%)***

D110
(recommended dose)
n=1708

D150
(over-treated)
n=1780

Warfarin
n=1698

**≥80 years OR
HAS-BLED ≥3
OR verapamil**

Post-hoc pooled population
'EU label-simulated dabigatran'
vs warfarin

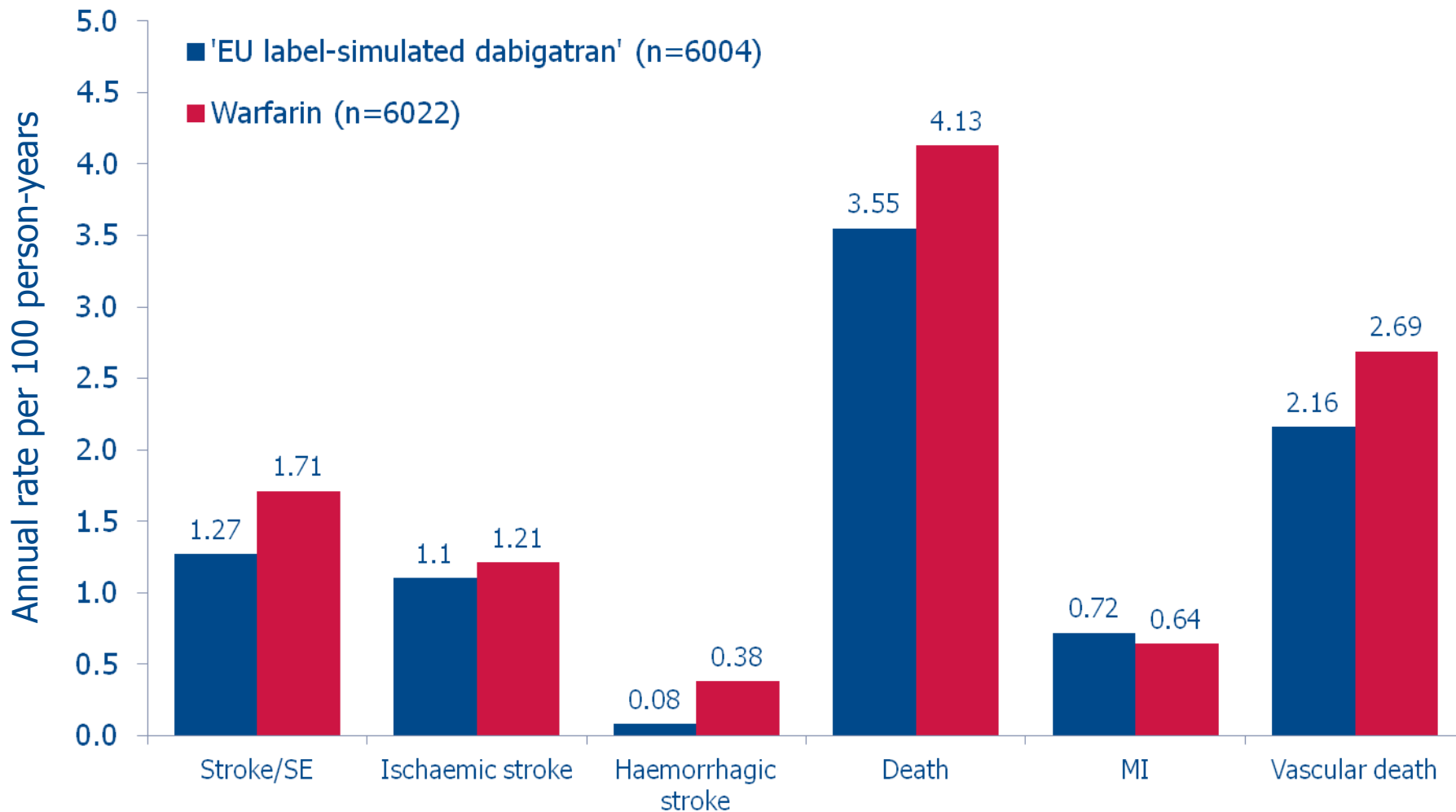
Dabigatran
recommended
dose

Warfarin

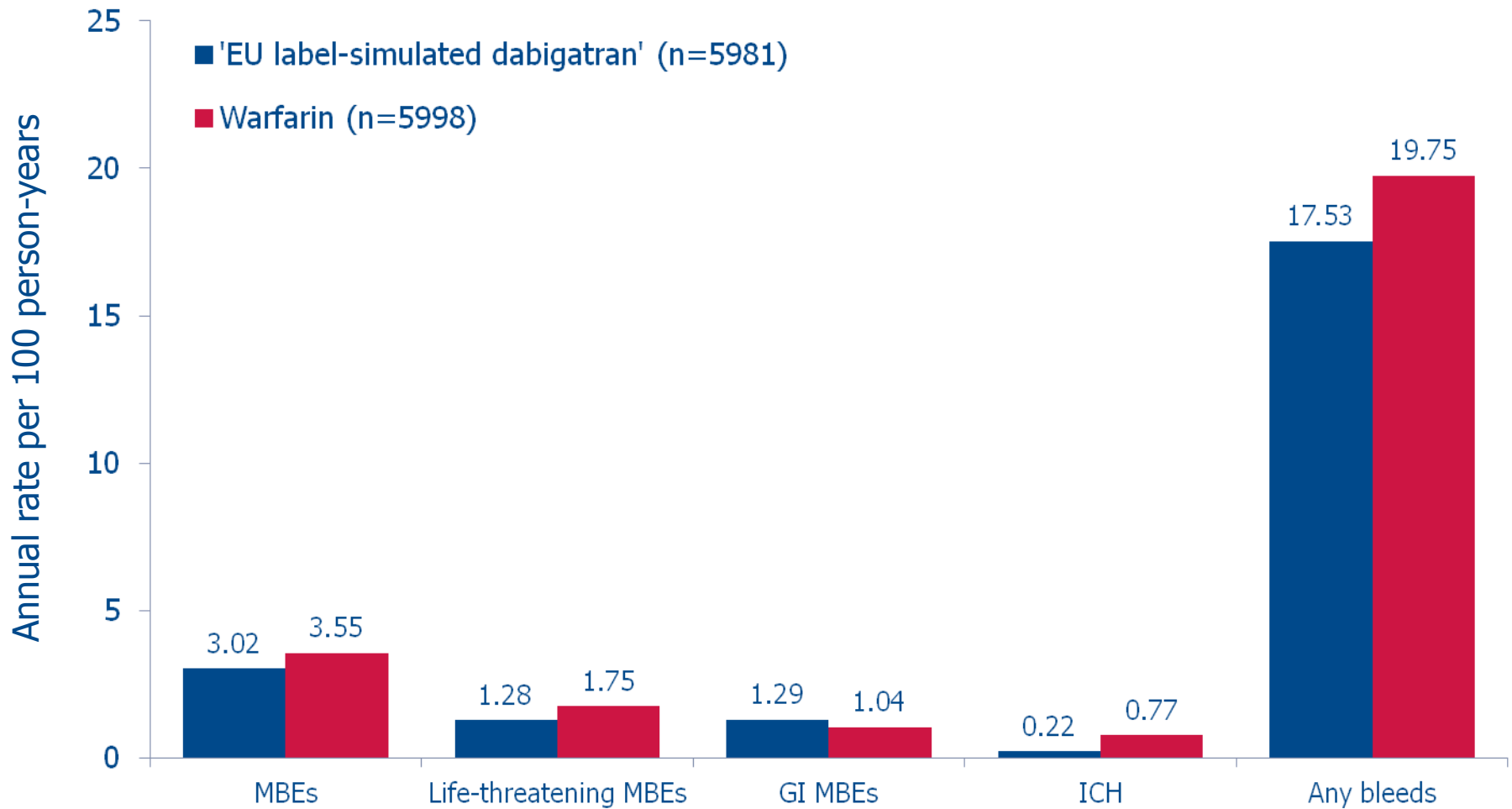
***Percentages expressed as proportion of total RE-LY[®] population**

Lip GYH et al. Thromb Haemost 2013;111: doi:10.1160/TH13-09-0734

RE-LY® EU label compliant analysis: редукция на първични и вторични крайни цели

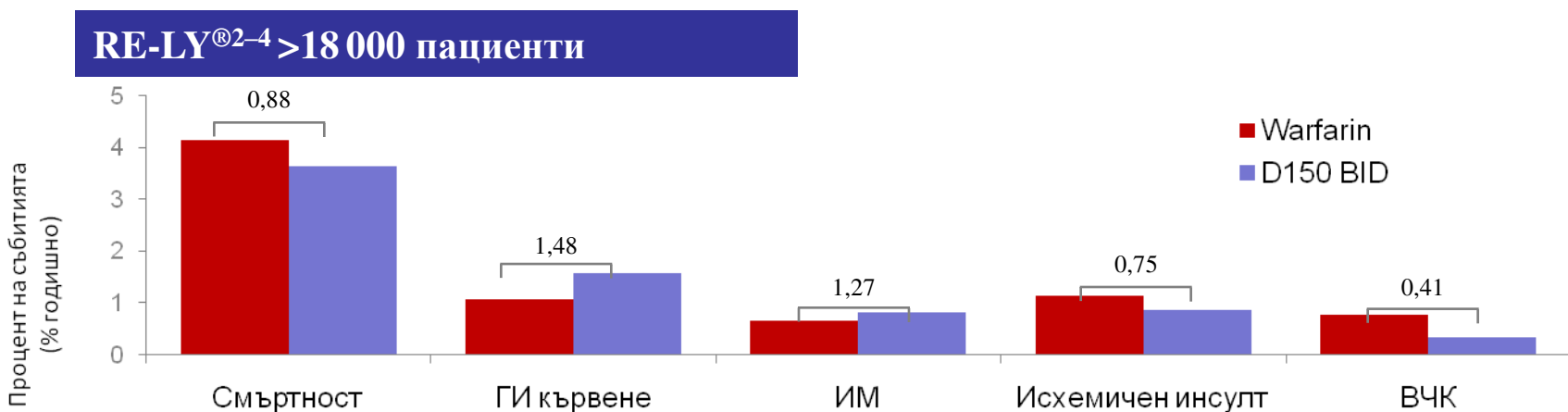
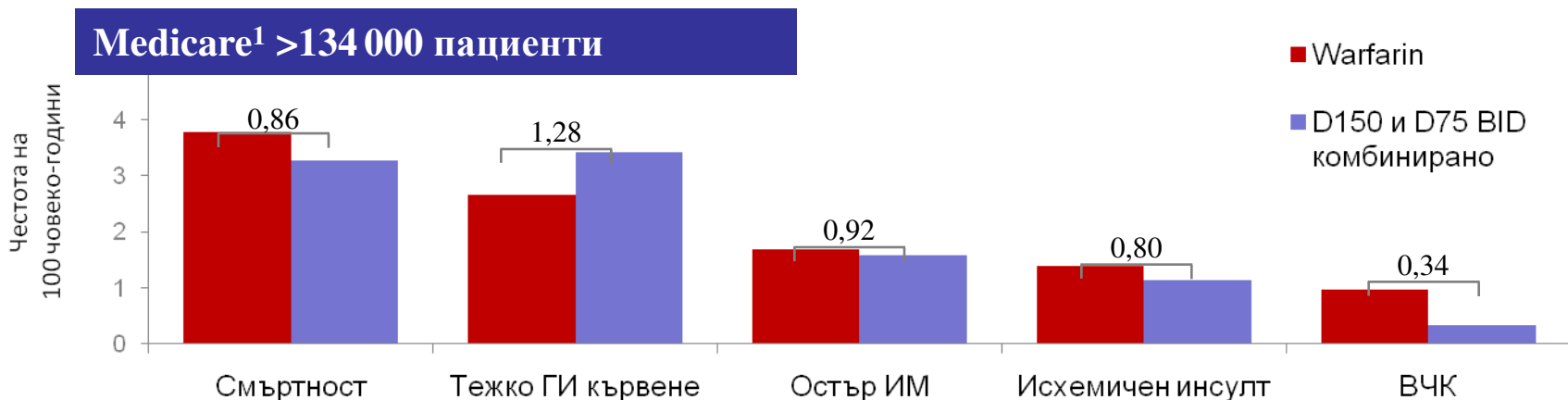


RE-LY® EU label compliant analysis: редукция на кървене



ICH = intracranial haemorrhage; MBE = major bleeding event
Lip GYH et al. Thromb Haemost 2013;111: doi:10.1160/TH13-09-0734

Благоприятният профил полза-риск на dabigatran 150 mg два пъти дневно е потвърден при проведено от FDA независимо изпитване с участието на > 134 000 пациенти



В САЩ разрешените дози **dabigatran etexilate са 150 mg BID и 75 mg BID за профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно ПМ.** Броят на хоризонталните деления показва коефициента на риска спрямо warfarin

Доказано е, че дозата 110 mg BID, показана при определени пациенти, е толкова ефикасна, колкото warfarin за профилактика на инсулт или системен емболизъм при RE-LY[®], което е PROBE (проспективно, рандомизирано открито изпитване със сляпа оценка на крайните цели)

1. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm.

2. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51; 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2010;363:1875–6; 4. Pradaxa[®]: КХП за ЕС 2014



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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

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

* Patients were included in the cohorts if, in the 183 days before the index dispensing of dabigatran or warfarin, they were enrolled in plans for drug and medical coverage and had been given a diagnosis of atrial fibrillation in any care setting. Patients were excluded from the cohorts if, in the 183 days before the index dispensing, they had a claim for an event of interest in an inpatient or emergency department setting or a claim for dispensing of dabigatran or warfarin. Events were assessed during drug exposure, from inpatient or emergency department settings only.