

PRO & CONTRO: NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

Cristina Cornali

Specialista in Geriatria

U.O. Medicina e U.O. Riabilitazione, Istituto Clinico "S. Anna", Brescia

CASO CLINICO

M.E., donna di 67 anni, completa autosufficienza motoria e funzionale nelle B- e I-ADL

Affetta da:

- **Scompenso cardiaco cronico (FE 50%) in Cardiopatia valvolare (insufficienza mitralica moderata). Progresso edema polmonare acuto (5/2014)**
- **Fibrillazione atriale persistente; pregresse cardioversioni elettrica e farmacologica con Amiodarone (6/2013 –da allora in ritmo sinusale e in terapia con Apixaban)**
- **Ipertensione arteriosa sistemica**
- **Diabete mellito tipo 2**
- **Poliartrosi**
- **Encefalopatia multinfartuale senza attuali deficit neurologici focali o cognitivi. Progresso Attacco ischemico transitorio vertebrobasilare (1/2014)**
- **Progresso ematoma gluteo-coscia sinistra e sacro-lombare post-traumatico in corso di NAO (8/2013). Anemizzazione secondaria (emotrasfusa)**

In terapia domiciliare con: Ramipril, Bisoprololo, Amiodarone, Furosemide e Canrenone, Metformina, **Eliquis**.

Ricoverata il 19/1/2015 in U.O.Traumatologia per frattura pertrocanterica scomposta femore sinistro da caduta accidentale, sottoposta **IL GIORNO STESSO** a intervento di osteosintesi con chiodo PFNA.

Complicanze post-operatorie:

- **Severa anemizzazione (emotrasfusa)**
- **Insufficienza renale acuta pre-renale da shock ipovolemico-emorragico**
- **Recidiva di Fibrillazione atriale parossistica con ripristino spontaneo a ritmo sinusale**

CASO CLINICO

	19 gennaio	20 gennaio	27 gennaio		19 gennaio	20 gennaio	27 gennaio
Globuli bianchi (4-10mila/mm ³)	13.6	8.0	7.9	VES (<14 mm/ora)			100
Globuli rossi (4.3-5.8milioni/mm ³)	3.4	2.4	2.79	PCR (<6 U/dl)			122
Hb (12.2-17.5 g/dl)	11.2	7.4	8.9	Glucosio (60-110 mg/dl)	165	218	153
Hct (37.5-53.7%)	33.8	23	27	Urea (15-50 mg/dl)	55	84	61
MCV (80-94 fl)	98.7	97	96.8	Creatinina (0.6-1.6 mg/dl)	1.17	2.23	1.04
Piastrine (140-400 mila/mm ³)	214	123	181	GFR stimato (formula MDRD)	49	23	54
				Sodio (132-148 mmol/l)	135	141	144
AST (8-45 U/l)		18	17	Potassio (3.6-5.4 mmol/l)	4.03	4.85	3.23
ALT (8-45 U/l)5		10	7	Cloro (95-110 mmol/l)		107	107
Gamma-GT (6-50 U/l)30		13		Uricemia (2.5-7.0 mg/dl)			5.3
Bilirubina totale (0.2-1.2 mg/dl)0.4		0.41	1.3(0.35)				
				PT (70-130%)		66.7	84.4
Ferro (60-160 ug/dl)		37		INR		1.3	1.1
Transferrina (200-360 mg/dl)		135		PTT		29.1	28.6
Ferritina (18-464 ng/dl)		282					
Vitamina B12 (240-930 ng/ml)		281.6					
Folati (2-20 ng/ml)		4.3					

INDICAZIONI AIFA PER I 3 ANTICOAGULANTI ORALI

profilassi a stroke ischemici in pazienti con Fibrillazione atriale non valvolare

- **RIVAROXABAN (Xarelto) 10 - 20 mg** prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FA non valvolare con uno o più fattori di rischio:
 - insufficienza cardiaca congestizia
 - ipertensione
 - età \geq 75 anni
 - diabete mellito
 - pregresso ictus o TIA
- **APIXABAN (Eliquis) 2,5 - 5 mg:** prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FA non valvolare, con uno o più fattori di rischio:
 - un precedente ictus o TIA
 - età \geq 75 anni,
 - ipertensione,
 - diabete mellito,
 - insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA \geq II)
- **DABIGATRAN (Pradaxa) 110 - 150 mg:** prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con FA non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio:
 - precedente ictus, TIA o embolia sistemica (ES)
 - FE ventricolo sinistro $<$ 40 %
 - insufficienza cardiaca sintomatica, NYHA \geq II
 - età \geq 75 anni
 - età \geq 65 anni associata con una delle seguenti condizioni: Diabete mellito, coronaropatia o ipertensione.

INDICAZIONI AIFA PER I 3 ANTICOAGULANTI ORALI

profilassi TVP nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici

- **RIVAROXABAN (Xarelto) 10 mg:** prevenzione TVP nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio
- **APIXABAN (Eliquis) 2,5 - 5 mg:** prevenzione TVP nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio
- **DABIGATRAN (Pradaxa) 75 – 110 - 150 mg:** prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio

trattamento TVP ed Embolia polmonare in acuto e prevenzione delle recidive

- **RIVAROXABAN (Xarelto) 10-20 mg:** trattamento della TVP e prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare dopo TVP acuta nell'adulto
- **DABIGATRAN (Pradaxa) 75 – 110 - 150 mg:** trattamento della TVP e della Embolia polmonare, prevenzione delle recidive nell'adulto
- **APIXABAN (Eliquis) 2,5 - 5 mg:** trattamento della TVP e della Embolia polmonare, prevenzione delle recidive nell'adulto

trattamento infarto miocardico acuto

- **RIVAROXABAN (Xarelto) 2,5 mg:** somministrato insieme con il solo acido acetilsalicilico o con ASA e clopidogrel o ticlopidina, è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti dopo una sindrome coronarica acuta con biomarcatori cardiaci elevati

Nuova approvazione dall'Agenzia europea per i medicinali

Il Comitato per i medicinali per uso umano dell'Agenzia europea per i medicinali ha raccomandato l'aggiornamento dell'attuale Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di ELIQUIS[®] con la seguente aggiunta: **‘I pazienti sottoposti a cardioversione possono continuare il trattamento con apixaban.’**

ELIQUIS[®] è il primo inibitore del fattore Xa a includere nel proprio RCP informazioni sulla cardioversione per l'indicazione della FA non valvolare. I pazienti con FA non valvolare a rischio di ictus in caso di cardioversione potranno continuare la terapia con ELIQUIS[®] senza interruzioni e senza dover passare ad altri anticoagulanti prima di sottoporsi a tale procedura.

Parere positivo basato sulla sottoanalisi post-hoc dello studio ARISTOTLE

Lo studio ARISTOTLE è stato concepito per valutare l'efficacia e la sicurezza di ELIQUIS[®] rispetto a warfarin nella riduzione dell'ictus o dell'embolia sistemica in pazienti con FA non valvolare.

- 540 pazienti sono stati sottoposti a 743 procedure di cardioversione per FA non valvolare
- Nei 30 giorni successivi al tentativo di cardioversione sono stati analizzati gli esiti osservati nei pazienti trattati con ELIQUIS[®] rispetto a quelli osservati nei pazienti trattati con warfarin.
- Gli eventi clinici avversi riscontrati dopo la cardioversione nei gruppi trattati con warfarin e con ELIQUIS[®] sono risultati paragonabili e non si sono verificati casi di ictus o di embolia sistemica in nessuno dei due gruppi, mentre i tassi di infarto del miocardio e di sanguinamento maggiore sono risultati bassi.

POSOLOGIA DEI 3 NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO)

in base a diverse indicazioni cliniche e caratteristiche dei pazienti

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Prevenzione tromboembolis mo in FA non valvolare	<p>150 mg bid 110 mg bid</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età >80 anni • Uso di verapamil <p>150 mg bid o 110 mg bid</p> <p>In base a rischio se</p> <ul style="list-style-type: none"> • se CICr 30-50ml/min • Età 75-80 anni • Anamnesi per gastrite-esofagite, GERD, rischio emorragico 	<p>20 mg die 15 mg die</p> <ul style="list-style-type: none"> • se CICr <50 ml/min 	<p>5 mg bid 2,5 mg bid</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>se 2 fra</u> peso<60Kg, età>80 anni, creatinina >1,5mg/dl • <u>o se</u> uso di inibitori P450 • <u>o se</u> CICr 15-30 ml/min
Trattamento TVP & Embolia polmonare	<p>150 mg bid 110 mg bid</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età >80 anni • Uso di verapamil <p>150 mg bid o 110 mg bid</p> <p>In base a rischio se</p> <ul style="list-style-type: none"> • se CICr 30-50ml/min • Età 75-80 anni • Anamnesi per gastrite-esofagite, GERD, rischio emorragico 	<p>15 mg bid per 21 giorni, poi 20 mg die</p> <p>20 mg die per 21 giorni, poi 15 mg die</p> <ul style="list-style-type: none"> • se CICr <50 ml/min ed elevato rischio di sanguinamento 	<p>10 mg bid per 7 giorni, poi 5 mg bid</p> <p>2,5 mg bid</p> <p>Per profilassi recidive a lungo termine (dopo almeno 3 mesi)</p> <p><u>Se</u> CICr 15-30 ml/min, DA USARE CON CAUTELA (no dati)</p>
Profilassi TVP	<p>220 mg die 150 mg die</p> <ul style="list-style-type: none"> • se CICr 30-50ml/min • Età >75 anni • Uso di amiodarone, verapamil, chinidina 	<p>10 mg die</p>	<p>2,5 mg bid</p> <p><u>Se</u> CICr 15-30 ml/min, DA USARE CON CAUTELA (no dati)</p>

CARATTERISTICHE DEI 3 NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO) con autorizzazione AIFA

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Meccanismo d'azione	Inibitore diretto della Trombina	Inibitore diretto del Fattore X attivato	Inibitore diretto del Fattore X attivato
Tempo dal picco di concentrazione	2 – 3 ore	2,5 – 4 ore	3 – 4 ore
Emivita plasmatica	14 – 17 ore	5 - 9 ore (10–13 ore x età >65 anni)	8 – 15 ore
Metabolismo	Renale	Citocromo P450	Citocromo P450
Escrezione renale	80%	36%	27%
Modalità monitoraggio	<ul style="list-style-type: none"> - aPTT moderatamente sensibile (se normale, esclude un effetto sostanziale) - PT non sensibile - TT molto sensibile - Attività del Fattore X non utile - ESC (escarin clotting time) sensibile 	<ul style="list-style-type: none"> - aPTT ragionevolmente sensibile - PT non sensibile - TT non sensibile - Attività del Fattore X probabilmente utile (se normale, esclude un effetto clinico) - ESC (escarin clotting time) non sensibile 	<ul style="list-style-type: none"> - aPTT ragionevolmente sensibile - PT non sensibile - TT non sensibile - Attività del Fattore X probabilmente utile (se normale, esclude un effetto clinico) - ESC (escarin clotting time) non sensibile

[NB. Emivita: Eparina sodica 30-60 min, Ebpm 3-6 ore, Fondaparinux 17-21 ore, Warfarin 36-42 ore, Acenocumarolo 8-11 ore]

- NOAC have a wide therapeutic window, low inter-and intraindividual variability
- NOAC can be used in fixed doses without laboratory-guided dose adjustment



- Drug monitoring might be beneficial for patients with renal or hepatic impairment or in emergency situations \Rightarrow assays only available in coagulation laboratories
- No specific antidote or method for reversing the antithrombotic effect is yet established
- Due to shorter half-lives, the status of adherence and compliance has to be checked
- Higher acquisition costs relative to VKA \Rightarrow ability to pay for long-term treatment has to be ensured

**TERAPIA ANTICOAGULANTE E
FIBRILLAZIONE ATRIALE
NON VALVOLARE**

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Table 3. Stroke Risk Stratification Schemes for Patients With Atrial Fibrillation

CHADS₂³⁷⁸

Scoring system

- Congestive heart failure—1 point
- Hypertension—1 point
- Age ≥75 y—1 point
- Diabetes mellitus—1 point
- Stroke/TIA—2 points
- Risk scores range: 0–6 points

Levels of risk for thromboembolic stroke

- Low risk for stroke=0 points
- Moderate risk=1 point
- High risk ≥2 points



CHA₂DS₂-VASc³⁷⁹

Scoring system

- Congestive heart failure—1 point
- Hypertension—1 point
- Age 65–74 y—1 point
- Age ≥75 y—2 points
- Diabetes mellitus—1 point
- Stroke/TIA—2 points
- Vascular disease (eg, peripheral artery disease, myocardial infarction, aortic plaque)—1 point
- Female sex—1 point
- Risk scores range: 0–9 points

Levels of risk for thromboembolic stroke

- Low risk=0 points
- Moderate risk=1 point
- High risk ≥2 points



ACCP treatment guidelines based on estimated risk for thromboembolic stroke³⁸⁰

- Low risk: no therapy
- Moderate risk: OAC
- High risk: OAC

HEMORR2-HAGES

- Hepatic & Renal disease
- Ethanol abuse
- Older Age
- Reduced PLT count or function
- Re-bleeding
- Anemia
- Excessive Fall risk
- Malignancy
- Hypertension
- Genetic factors
- Stroke

HAS-BLED³⁸¹

- Hypertension—1 point
- Abnormal renal function—1 point
- Abnormal liver function—1 point
- Prior stroke—1 point
- Prior major bleeding or bleeding predisposition—1 point
- INR in therapeutic range <60% of time—1 point
- Age >65 y—1 point
- Use of antiplatelet or nonsteroidal drugs—1 point
- Excessive alcohol use—1 point
- Risk scores range: 0–9 points
- Score >2 associated with clinically relevant and major bleeding.³⁸²



ACCP indicates American College of Chest Physicians; INR, international normalized ratio; OAC, oral anticoagulation; and TIA, transient ischemic attack.

Guidelines for the Primary Prevention of Stroke A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

*The American Academy of Neurology affirms the value of these guidelines
as an educational tool for neurologists.*

*Endorsed by the American Association of Neurological Surgeons, the Congress of Neurological
Surgeons, and the Preventive Cardiovascular Nurses Association*

1. For patients with nonvalvular AF, a **CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2** , and acceptably low risk for hemorrhagic complications, oral anticoagulants are recommended (*Class I*).

Options include warfarin (INR, 2.0 to 3.0) (*Level of Evidence A*), dabigatran (*Level of Evidence B*), apixaban (*Level of Evidence B*), and rivaroxaban (*Level of Evidence B*). The selection of antithrombotic agent should be individualized on the basis of patient risk factors (particularly risk for intracranial hemorrhage), cost, tolerability, patient preference, potential for drug interactions, and other clinical characteristics, including the time that the INR is in therapeutic range for patients taking warfarin.

2. For patients with nonvalvular AF and **CHA₂DS₂-VASc score = 0**, it is reasonable to omit antithrombotic therapy (*Class IIa; Level of Evidence B*).

3. For patients with nonvalvular AF, a **CHA₂DS₂-VASc score = 1**, and an acceptably low risk for hemorrhagic complication, no antithrombotic therapy, anticoagulant therapy, or aspirin therapy may be considered (*Class IIb; Level of Evidence C*).

The selection of antithrombotic agent should be individualized on the basis of patient risk factors (particularly risk for intracranial hemorrhage), cost, tolerability, patient preference, potential for drug interactions, and other clinical characteristics, including the time that the INR is in the therapeutic range for patients taking warfarin.

EVIDENZE DEGLI STUDI CLINICI PER I 3 NAO NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE

Gli studi sono su pazienti di età media di 70-73 anni
con CHADS2-score > 1 per Dabigatran e Apixaban, > 2 per Rivaroxaban

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Dosaggio	150 mg bid (110 mg bid) *	20 mg die (15 mg die se ClCr 30-50ml/min)	5 mg bid (2,5 mg bid) §
Prevenzione di stroke ed embolismo sistemico	Non inferiore a Warfarin	Non inferiore a Warfarin	Superiore ad ASA Superiore a Warfarin alla dose di 5mg Inferiore a Warfarin alla dose di 2.5mg
Emorragie in generale		= a Warfarin	= ad ASA Migliore di Warfarin
Emorragie severe	= a Warfarin	Migliore di Warfarin	Migliore di Warfarin alla dose di 2.5mg
Emorragie intracraniche	Migliore di Warfarin	Migliore di Warfarin	
Emorragie gastrointestinali e dispepsia	Peggioro di Warfarin	= a Warfarin	

* [Dabigatran 110mg bid](#) in pazienti di età > 80 anni o in trattamento concomitante con verapamil.

Oppure valutando su base individuale il rischio tromboembolico e il rischio di sanguinamento in pazienti di età tra 75 e 80 anni, con compromissione renale moderata, con gastrite, esofagite o reflusso gastroesofageo, o in altri pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento.

§ [Apixaban 2,5mg bid](#) in pazienti di età > 80 anni o peso < 60Kg o creatinina >1,5mg/dl

New oral anticoagulants in elderly patients.

[Barco S, et al. Best Practice & Research Clinical Haematology, 2013]

- ❖ 25% degli stroke ischemici nei pazienti > 80 anni sono da attribuire a FA
- ❖ TAO riduce rischio stroke del 64%
- ❖ Rischio di emorragia maggiore per anno in pazienti in TAO = 2-3%, di emorragia minore 14%
- ❖ Il rischio emorragico aumenta del 40% ogni 10 anni di età

- ❖ In pazienti trattati con NAO per FA il rischio di emorragie intracraniche è ridotto del 30-70% rispetto a Warfarin (soprattutto dati per Dabigatran e Apixaban, meno certi per Rivaroxaban)
- ❖ Solo negli studi su Dabigatran il rischio di emorragia maggiore risulta elevato nei pazienti anziani (probabilmente a causa dell'insufficienza renale)

- ❖ Negli studi su NAO nella FA la percentuale di pazienti > 75 anni è di circa il 40%, molto più bassa (12-18%) negli studi per TVP&EP
- ❖ Ma i pazienti fragili con instabilità posturale e decadimento cognitivo rimangono comunque sotto-rappresentati

**NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI E
TRATTAMENTO DEL
TROMBOEMBOLISMO VENOSO
(TVP & EP)**



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Current Therapeutic Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cuthre

The New Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolism: A New Paradigm Shift in Antithrombotic Therapy

Taki Galanis, MD^{1,*}, Gina Keiffer, MD², Geno Merli, MD³

Table 2

Clinical trials comparing the new oral anticoagulants with standard therapy in acute venous thromboembolism.*

Variable	Einstein-DVT	Einstein-PE	AMPLIFY [€]	RE-COVER	RE-COVER II
Trial design	Open-label, randomized	Open-label, randomized	Double-blind, randomized	Double-blind, randomized	Double-blind, randomized
Regimen	Rivaroxaban 15 mg BID × 3 wk, then 20 mg daily	Rivaroxaban 15 mg BID × 3 wk, then 20 mg daily	Apixaban 10 mg BID × 7 d, then 5 mg BID	Standard therapy for median 9 d, then dabigatran 150 mg BID	Standard therapy for median 9 d, then dabigatran 150 mg BID
Average age (y)	55–58	58	57	54–55	55
PE only (%)	—	All patients	25	21	23
DVT + PE (%)	All patients (no PE)	25	8–9	10	8–9
Unprovoked VTE (%)	61–63	64–65	90	Undefined	Undefined
Prior VTE (%)	19	19–20	15–17	25–26	16–19
Malignancy (%)	5–7	5	3	5	4
Thrombophilia (%)	6–7	5–6	2–3	Undefined	Undefined
%TTR for INR [†] (%)	57.7	62.7	61	60	57
Efficacy outcome [‡]	Rivaroxaban: 2.1% Standard Tx: 3.0%	Rivaroxaban: 2.1% Standard Tx: 1.8%	Apixaban: 2.3% Standard Tx: 2.7%	Dabigatran: 2.4% Standard Tx: 2.1%	Dabigatran: 2.3% Standard Tx: 2.2%
Major bleeding [§]	Rivaroxaban: 0.8% Standard Tx: 1.2%	Rivaroxaban: 1.1% Standard Tx: 1.2%	Apixaban: 0.6% Standard Tx: 1.8%	Dabigatran: 1.6% Standard Tx: 1.9%	Dabigatran: 1.2% Standard Tx: 1.7%
Clinically relevant bleeding	Rivaroxaban: 8.1% Standard Tx: 8.1%	Rivaroxaban: 10.3% Standard Tx: 11.4%	Apixaban: 4.3% Standard Tx: 9.7%	Dabigatran: 5.6% Standard Tx: 8.8%	Dabigatran: 5.0% Standard Tx: 7.9%

EVIDENZE E CARATTERISTICHE DEGLI STUDI CLINICI NEL TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA & EMBOLIA POLMONARE

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<p><i>Exclusion criteria:</i> Hemodynamic instability, recent unstable cardiovascular disease, abnormal liver function, CrCl <30 mL/min</p>	<p><i>Exclusion criteria:</i> CrCl <30 mL/min, clinically significant liver disease, severe hypertension</p>	<p><i>Exclusion criteria:</i> active liver disease, CrCl <25 mL/min</p>
	<p>Only 12% to 13% of patients older than 75 years. Only 7% to 8% of patients had a CrCl between 30 and 50 mL/min.</p>	
<p>Efficacia = Emorragie in totale e maggiori <</p>	<p>Efficacia = Emorragie maggiori < Emorragie minori > (rispetto a placebo nell'uso prolungato)</p>	<p>Efficacia = Emorragie maggiori < Non > rischio emorragico, anche nell'uso prolungato</p>
<p>Dabigatran: More gastro-intestinal hemorrhage. More patients stopped therapy due an adverse event (P<.05). Dyspepsia was more common (P<.001). More acute coronary syndromes.</p> <p>NB Elderly were underrepresented in all of the VTE trials (average age were in the middle 50s). Although a recent analysis of Rivaroxaban did not show difference in efficacy or safety in patients > 75 years, the effects of the NAO in the elderly is not well established. Patients with multiple comorbidities also appear to be underrepresented. In patients with an active malignancy, the efficacy and safety has not been well established.</p>		

Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review

[Gomez. Outes A, et al. Vascular Health and Risk Management, Nov 2014]

Recurrent VTE

NAO were as effective as standard therapy (RR 0.91; 95%CI: 0.79–1.06), comparable efficacy in preventing recurrent VTE to standard treatment in patients with

- index PE (RR: 0.88; 95%CI: 0.70–1.11)
- index DVT (RR: 0.93; 95% CI: 0.75–1.16).

Extended therapy of VTE

NAO were as effective as warfarin (RR: 1.44; 95%CI: 0.79–2.62) and more effective than placebo (RR: 0.20; 95%CI: 0.09–0.44) in preventing recurrent VTE.

Clinically relevant bleeding

Initial and long-term treatment of VTE

NAO were associated with a lower risk than standard treatment (RR: 0.72; 95%CI: 0.57–0.91), but there was evidence of statistical heterogeneity across studies.

Patients with index PE had more clinically relevant bleeding complications than patients with index DVT during the initial/long-term anticoagulation therapy (RR: 1.29; 95%CI: 1.18–1.42).

Extended therapy of VTE

NAO were associated with a lower risk than warfarin (RR: 0.55; 95% CI: 0.42–0.72) and a higher risk than placebo (RR: 2.61; 95% CI: 1.24–5.50).

New oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism - a systematic review with indirect comparisons.

Hirschi M, Kundi M.

VASA, 2014; Sep;43(5):353-64.

The aim of this analysis is to compare the currently available NAO with VKAs and also indirectly the NAO with each other, as it is unlikely that a head-to-head comparison will ever be available.

RESULTS:

No differences between NAO and VKA were found regarding recurrent VTE and death.

Bleeding was significantly reduced by NAO:

- major bleeding by Rivaroxaban (RR 0.55; 0.38 - 0.81) and Apixaban (RR 0.31; 0.17 - 0.55)
- major and clinically relevant non-major bleeding by Dabigatran (RR 0.63; 0.51 - 0.77), Apixaban (RR 0.44; 0.36 - 0.55).
- The Absolute Risk Reduction for major bleeding was 1 % for Rivaroxaban and Apixaban; and for the composite bleeding endpoint 3.2 % for Dabigatran, and 5.4 % for Apixaban.

Regarding efficacy, no differences were found between NOA.

Apixaban reduced incidence of major bleeding more than Dabigatran. Regarding occurrence of the composite bleeding endpoint, Apixaban performed better than all other NOA and Dabigatran better than Rivaroxaban.

**NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI E
TRATTAMENTO DELLE
SINDROMI CORONARICHE ACUTE**

Antiplatelet and anticoagulation therapy for acute coronary syndromes.

[Bhatt DL, et al. Circulation Research, 2014]

- ❖ Dati ancora incerti, soprattutto se si considera il rischio emorragico

- ❖ Nei pazienti con evento coronarico acuto + necessità di terapia anticoagulante (per FA, TVP/EP, valvole cardiache meccaniche),
le linee guida consigliano Warfarin + antiaggreganti

TERAPIA ANTICOAGULANTE E INSUFFICIENZA RENALE

- ❖ Pazienti > 70 anni affetti da IRC presentano anche FA nel 25% dei casi.
- ❖ In pazienti con IRC moderato-severa l'uso di Warfarin si associa a un maggior rischio emorragico e il rapporto rischio/beneficio non è dimostrato. L'escrezione di Warfarin non dipende dalla funzione renale, ma l'IRC riduce il metabolismo del citocromo P450.
- ❖ Per quanto riguarda i NAO, negli studi clinici di Rivaroxaban e Dabigatran sono stati esclusi pazienti con Clereance Creatinina <30ml/min e per Apixaban pazienti con Clereance Creatinina <25ml/min.
- ❖ Nei pazienti con IRC lieve-moderata l'attività di Apixaban aumenta del 70%, quella di Rivaroxaban raddoppia e quella di Dabigatran aumenta di circa 6 volte.
- ❖ Il Warfarin rimane il farmaco di scelta in pazienti con Clereance Creatinina tra 25-30 ml/min.
- ❖ In pazienti con uremia terminale non vi sono evidenze per raccomandare l'uso routinario di anticoagulanti.
- ❖ L'uso di NAO nell'insufficienza renale è inoltre complicato dall'interferenza con altri farmaci (Carbamazepina, Dronedarone, Verapamil, Amiodarone, Claritromicina, Diltiazem, Ranolazina)

*[Sardar P. et al. Canadian J Cardiology, 2014
Kaatz S, et al. Stroke 2014]*

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Escrezione renale	80%	36%	27%
Emivita in base a funzione renale (ore)			
CrCl > 80 ml/min	13,8	8,3	7,6
CrCl 50-79 ml/min	16,6	8,7	7,3 (altri studi 15 ore)
CrCl 30-49 ml/min	18,7	9,0	17,6
CrCl < 30 ml/min	27,5	9,5	17,3
Raccomandazioni prescrittive (in pazienti con FA)			
Europee			
Funzione renale normale	150 mg bid	20 mg die	5 mg bid
CrCl 30-49 ml/min	110 – 150 mg bid	15 mg die	2,5 mg bid (NB se creatinina >1,5mg/dl, età >80aa, peso <60Kg)
CrCl < 30 ml/min	controindicato	-	
CrCl < 15 ml/min		Controindicato	Controindicato
U.S.			
Funzione renale normale	150 mg bid	20 mg die	5 mg bid
CrCl 15-50 ml/min	-	15 mg die	2,5 mg bid (NB se creatinina >1,5mg/dl, età >80aa, peso <60Kg)
CrCl 15-30 ml/min	75 mg bid	-	
CrCl < 15 ml/min	No informazioni	Controindicato	No informazioni

Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials.

[Sardar P. et al. Canadian J Cardiology, 2014]

In mild renal insufficiency = Compared with other anticoagulants, relevant nonmajor bleeding

- were lower with NAO in patients with AF (OR 0.81; 95%CI 0.72-0.90)

- were the same in patients with VTE (OR 0.85; 95%CI 0.64-1.11)

Compared with Warfarin, relevant nonmajor bleeding were lower with NAO

(OR 0.79; 95%CI 0.70-0.90)

Compared with EBPM or EBPM+Warfarin, relevant nonmajor bleeding were similar

(OR 0,85; 95%CI 0.64-1.11)

In moderate renal insufficiency = Compared with other anticoagulants (Warfarin, EBPM, EBPM+Warfarin),

Aspirin or placebo, relevant nonmajor bleeding were similar

(OR 0.81; 95%CI 0.54-1.21).

CONCLUSIONI

- ❖ Nella maggior parte degli studi sono state utilizzate dosi modificate nei pazienti con IRC
- ❖ La funzione renale deve essere controllata routinariamente nei pazienti prima e in corso di terapia con NAO
- ❖ Nei pazienti con IRC moderata, dosi ridotte di Riavaroxaban e Apixaban sono risultate sicure e ugualmente efficaci
- ❖ Dubbi rimangono su Dabigatran (approvato solo in U.S. alle dosi di 75mg bid in pazienti con clereance di 15-29 ml/min)
- ❖ Rimangono controindicati in pazienti in stadio IV di IRC
- ❖ Non vi sono dati in pazienti dializzati

**GESTIONE DELLE EMORRAGIE E IN
CASO DI INTERVENTI O PROCEDURE
ENDOSCOPICHE**

Dabigatran**Rivaroxaban****Apixaban****Interventi in elezione**

Attendere tra i 3 e i 5 giorni se funzione renale normale

Attendere 3 giorni se funzione renale normale (ClCr>50ml/min)

Come Rivaroxaban

Attendere tra i 5 e i 7 giorni se funzione renale compromessa

Attendere 5 giorni se ClCr=30-50ml/min; 7 giorni se ClCr<30ml/min

Non è noto se possa essere continuato in modo sicuro in caso di polipectomie (associate al posizionamento di endoclips o endoloops)

Per CPRE può essere proseguito, ma senza sfinterotomia. Il posizionamento di stent in caso di urgenze (colangite da litiasi) è autorizzato

In generale, prima di procedure endoscopiche a rischio di sanguinamento, è consigliabile attendere almeno 3 volte l'emivita del farmaco, sebbene 5 emivite sia un tempo ancor più sicuro.

Ripresa dell'anticoagulante

In caso di basso rischio di recidiva di sanguinamento, riprendere dopo 12-24 ore.

In caso di procedure ad alto rischio di sanguinamento, attendere 48 ore.

Dopo una sfinterotomia delle vie biliari, attendere 72 ore.

In caso di polipectomie, in pazienti a basso rischio tromboembolico, attendere 7 giorni.

Solo nei pazienti a elevato rischio trombotico è indicata la terapia di sovrapposizione con Ebpm nel periodo peri-procedurale, iniziando terapia parenterale quando andrebbe assunta la dose di NAO (attendere 24 ore solo per Dabigatran + ClCr <30ml/min)

Tempi consigliati di sospensione farmaci anticoagulanti di nuova introduzione per interventi in elezione

Clearance creatinina (ml/min)	rivaroxaban		apixaban		dabigatran	
	Rischio elevato	Rischio standard	Rischio elevato	Rischio standard	Rischio elevato	Rischio standard
≥ 80	48h	24h	48h	24h	48h	24h
≥50 e <80				48-72h	48h	
≥30 e <50				36h	96 h	48-72h
<30 *	48h	36h				

ANTIDOTI

- ❖ Contro l'azione anticoagulante del Warfarin: **VITAMINA K, PLASMA, CONCENTRATI DI COMPLESSI PROTROMBINICI** (1° scelta in caso di emorragie severe in pazienti con scompenso cardiaco e quindi a rischio di sovraccarico volemico).
- ❖ **PLASMA FRESCO, CONCENTRATI DI COMPLESSI PROTROMBINICI** = effetto non stabilito.
- ❖ **FATTORE VII ATTIVATO RICOMBINANTE** = approvato per l'Emofilia. Consigliato off-label, da solo o con altri agenti per reversibilità dei NAO nei casi di emorragie gastrointestinali maggiori. Ma effetto non stabilito.

FARMACI IN VIA DI SPERIMENTAZIONE

- ❖ **PROTEINA MODIFICATA RICOMBINANTE (r-ANTIDOTE, PRT064445)** = inibisce direttamente e indirettamente il Fattore X attivato.
- ❖ **ANTIDOTO SPECIFICO PER DABIGATRAN (aDabi-Fab)**
- ❖ **MOLECOLA SINTETICA (PER977)** = riduce emorragia con azione di reversibilità all'azione anticoagulante di Apixaban, Rivaroxaban e Dabigatran.

Gestione emorragie – Antidoti

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Emodialisi		
Assunzione di Carbone vegetale entro 2 ore dall'ingestione	Assunzione di Carbone vegetale entro 2 ore dall'ingestione	Assunzione di Carbone vegetale entro 2 ore dall'ingestione
Acido Tranexamico = studi descrittivi in caso di emorragie e traumi in corso di Dabigatran (da iniziare entro 3 ore dal trauma)	Acido Tranexamico = studi descrittivi per riduzione del sanguinamento perioperatorio in caso di terapia con Rivaroxaban	
FEIBA = inibitore del bypass di attività del Fattore VIII	L'uso di FEIBA può essere tentato in caso di severa emorragia, ma efficacia non comprovata	
Fattore VII attivato ricombinante (solo in caso di severa emergenza)		
	Complessi protrombinici (solo in caso di severa emergenza). Plasma inefficace	Complessi protrombinici (solo in caso di severa emergenza)

NB: Dabigatran

Aumenta il rischio di tutte le cause di sanguinamento gastrointestinale e di emorragia post-procedurale. Rispetto a Warfarin, determina maggior rischio di sintomi del tratto gastrointestinale superiore, indipendentemente dal sanguinamento.

NB: Apixaban

Alcuni studi hanno dimostrato un minor rischio di sanguinamento rispetto a Dabigatran.

Sanguinamenti con NAO

lievi

moderati

Pericolosi
per la vita

- Ritardare o sospendere la dose
- Riconsiderare i farmaci concomitanti

Misure aspecifiche:

- Compressione meccanica
- chirurgia/emostasi locale
- Reintegrazione di liquidi
- Trasfusione (se necessario)
- Plasma (o plasma expander)
- Piastrine (se conta $< 60 \times 10^9/L$)
- carbone se entro 1-2 ore
- A. tranexamico (adiuvante)
- Desmopressina

Per dabigatran:

- Mantenimento di un'adeguata diuresi

- concentrati di complesso protrombinico (meglio a 4 fattori, 50 U/kg)
- complesso protrombinico attivato (FEIBA) 40 U/kg
- FVIIa ricombinante 90-100 mcg/kg peso corporeo

Per dabigatran:

- Valutare l'emodialisi in caso di elevati livelli di dabigatran associati a insufficienza renale (es., $>200 \text{ ng/ml}$ e $\text{ClCr} < 50 \text{ ml/min}$ 14);

GESTIONE DELLE EMORRAGIE IN CORSO DI TERAPIA CON NAO

Sanguinamento lieve

Si tratta di un sanguinamento minore, che non richiede una valutazione in ambiente protetto e non causa rischio per la vita del paziente (es., emorragia congiuntivale, rettorragia in paziente con emorroidi, gengivorragia da spazzolamento, epistassi che si autorisolve con la compressione dell'ala nasale).

In questi casi, si consiglia pertanto solo il ritardo di 12 ore della somministrazione (o il salto della dose delle 12 ore seguenti per i farmaci somministrati b.i.d.)

La sospensione della terapia generalmente riporta in 12-24 ore la normale attività emostatica.

Sanguinamento moderato

Si tratta di un sanguinamento che non può essere controllato da semplici manovre a domicilio o ambulatoriali e che richiede pertanto un intervento medico.

Oltre alla sospensione della terapia, si dovranno attuare le seguenti misure:

- accertarsi sull'ora di assunzione dell'ultima compressa;
- il paziente dovrà essere ricoverato;
- dovranno essere valutati i livelli di attività anticoagulante dei NAO con test specifici, creatinina, funzione epatica ed emocromo;
- dovranno essere attuate misure di contenimento aspecifiche (compressione meccanica, chirurgia/emostasi locale, reintegrazione dei liquidi ed eventuale trasfusione di emazie);
- l'assunzione orale di carbone (se il farmaco è stato assunto meno di 2 ore).

GESTIONE DELLE EMORRAGIE IN CORSO DI TERAPIA CON NAO

Sanguinamento maggiore

Comporta un rischio di vita e/o compromissione emodinamica.

Verificata la presenza significativa di farmaco in circolo, oltre alle misure sopra dette, dovrà essere considerato nel seguente ordine:

- l'uso di concentrati di complesso protrombinico (preferibilmente a 4 fattori, 50 UI/kg peso corporeo);
- l'uso di complesso protrombinico attivato (FEIBA) 40 UI/kg peso corporeo;
- l'emodialisi in caso di elevati livelli di dabigatran associati a insufficienza renale (es., >200 ng/ml e ClCr<50 ml/min);
- l'uso di FVIIa (NOVOSEVEN) ricombinante 90-100 mcg/kg peso corporeo.

In caso di IRC va effettuata una adeguata idratazione per facilitare l'eliminazione del farmaco.

CONCLUSIONI

Principali problemi aperti (o in fase di chiarimento?)

- ❖ Mancanza di dati certi riguardo l'interazione farmacologica o la presenza di comorbidità
- ❖ Mancanza di studi con popolazione anziana
- ❖ Nei pazienti con cancro e TVP, l'efficacia dei NAO rispetto a Ebpm/Warfarin non è ancora chiara
- ❖ Mancanza di confronti diretti fra i 3 NAO
- ❖ Mancanza di marker di attività per il monitoraggio dello stato di scoagulazione nei casi emergenze emorragiche o di interventi invasivi, oppure nei casi di insufficienza renale severa
- ❖ Assenza di dati riguardo la gestione in caso di emorragie o switch ad altre terapie in fase perioperatoria
- ❖ Mancanza di specifici antidoti
- ❖ Mancanza di studi conclusivi e complessivi riguardo ai costi (no considerazione del risparmio rispetto al monitoraggio del Warfarin o alla prevenzione di emorragie maggiori)