

APPROPRIATEZZA  
PRESCRITTIVA



# Appropriatezza prescrittiva degli anticoagulanti orali

***G. Triolo***

UOC di Medicina Interna P.O. Villa Sofia

Presentazione

Trial Clinici e Linee Guida

Stroke ischemico e FANV

TEV

Sindrome coronarica acuta

Chirurgia

Management

Pazienti Anziani

Insufficienza Renale Cronica

Epatopatici

Gestione dei sanguinamenti

Prospettive future

Conclusioni

Appropriatezza  
prescrittiva degli  
anticoagulanti orali

***G. Triolo***



# Presentazione

Trial Clinici e Linee Guida

Stroke ischemico e FANV

TEV

Sindrome coronarica acuta

Chirurgia

Management

Pazienti Anziani

Insufficienza Renale Cronica

Epatopatici

Gestione dei sanguinamenti

Prospettive future

Conclusioni

Appropriatezza  
prescrittiva degli  
anticoagulanti orali

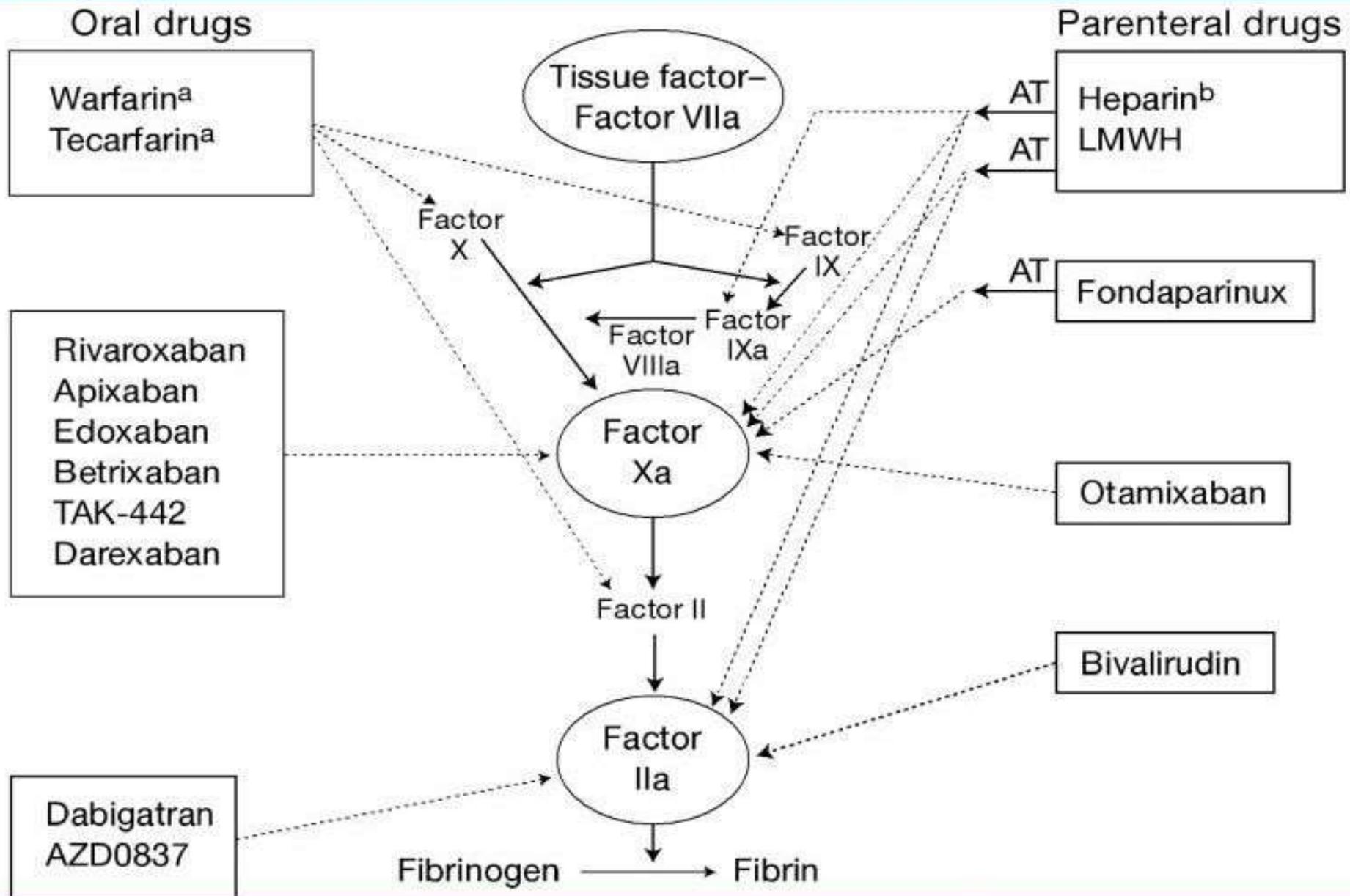
**G. Triolo**



# Stato dell'arte

## Anticoagulanti Indiretti

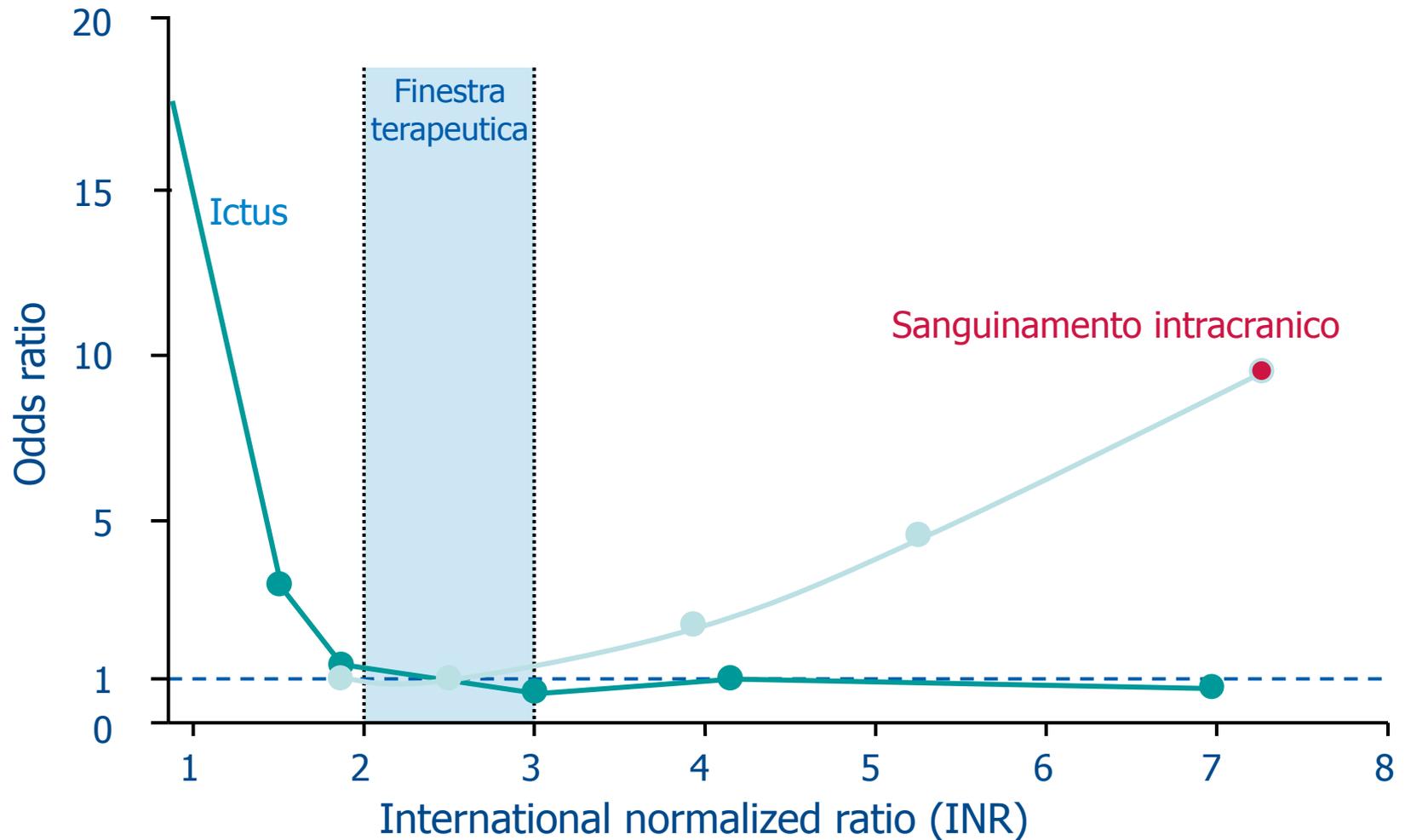
- Eparine a basso peso molecolare
- Eparina non frazionata
- Fondaparinux
- Antagonisti della vitamina K



# anticoagulanti indiretti

- buona efficacia
- profilo di sicurezza nel setting clinico
  - riducono la mortalità e la morbidità associata alle malattie tromboemboliche
- limiti
  - sottoutilizzati nella pratica clinica, soprattutto i VKA

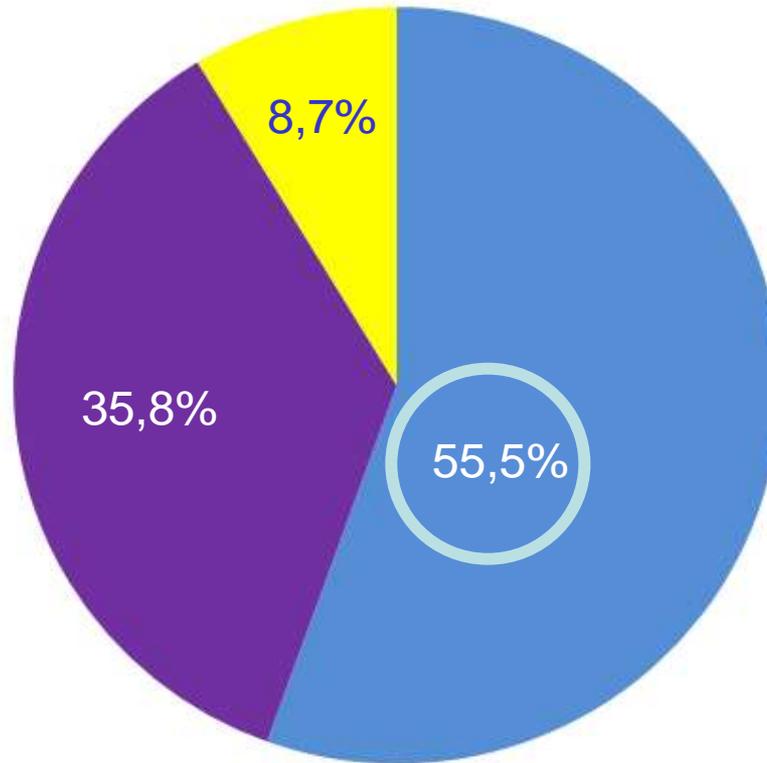
# AVK - Ristretta finestra terapeutica



AVK = antagonista della vitamina K; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society focused update guidelines: Fuster V et al. Circulation 2011;123:e269–367; Wann LS et al. Circulation 2011;123:104–23 & Circulation 2011;123:1144–50



# *Trattamenti antitrombotici in pazienti con Fibrillazione Atriale non valvolare (4.845 paz.)*



■ Anticoagulante orale   ■ Altra terapia antitrombotica   ■ Nessun trattamento

# Aderenza del trattamento anticoagulante nella pratica clinica in Italia

Degli Esposti et al., *Farmeconomia e percorsi* 2011; 12(1): 63-69

## Aderenza (%) delle misurazioni ad un dato range di INR in pazienti trattati con AVK

| <i>Range INR</i> | <i>Pazienti precedentemente trattati con AVK</i> | <i>media</i> | <i>mediana</i> | <i>(p25 - p75)</i> |
|------------------|--|--------------|----------------|--------------------|
| % INR < 2        | No   | 33.4%        | 28.8%          | (15.4% - 47.9%)    |
| % INR < 2        | Si   | 25.3%        | 20.0%          | (7.7% - 36.4%)     |
| % INR 2.0-3.0    | No   | 47.9%        | 50.0%          | (33.3% - 66.7%)    |
| % INR 2.0-3.0    | Si   | 56.3%        | 58.3%          | (42.5% - 73.1%)    |
| % INR > 3        | No   | 16.9%        | 13.3%          | (0.0% - 25.0%)     |
| % INR > 3        | Si   | 17.9%        | 14.3%          | (4.0% - 26.7%)     |

# Le emorragie intracraniche sono la più temuta complicanza del trattamento antitrombotico con AVK

- Emorragie Intracraniche
  - >10% dei pazienti con emorragia intracranica sono in trattamento antitrombotico
- Possono essere fatali
- Aumentato rischio di emorragie intracraniche\* con farmaci antitrombotici tradizionali:
  - ~40% con ASA
  - warfarin (INR 2.0–3.0) (incidenza 0.3–0.6%/anno)

\*Confrontato con placebo

INR = international normalized ratio

# Limitazioni della terapia con AVK

Risposta  
imprevedibile

Finestra terapeutica  
ristretta (range INR 2,0–3,0)

Azione a lenta  
insorgenza/cessazione

**La terapia AVK presenta  
parecchie limitazioni che la  
rendono difficile da usare  
nella pratica clinica**

Numerose interazioni  
con il cibo

Numerose interazioni  
con i farmaci

Farmaco-resistenza

Monitoraggio routinario  
della coagulazione



Frequenti aggiustamenti  
di dose

## Underuse of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review

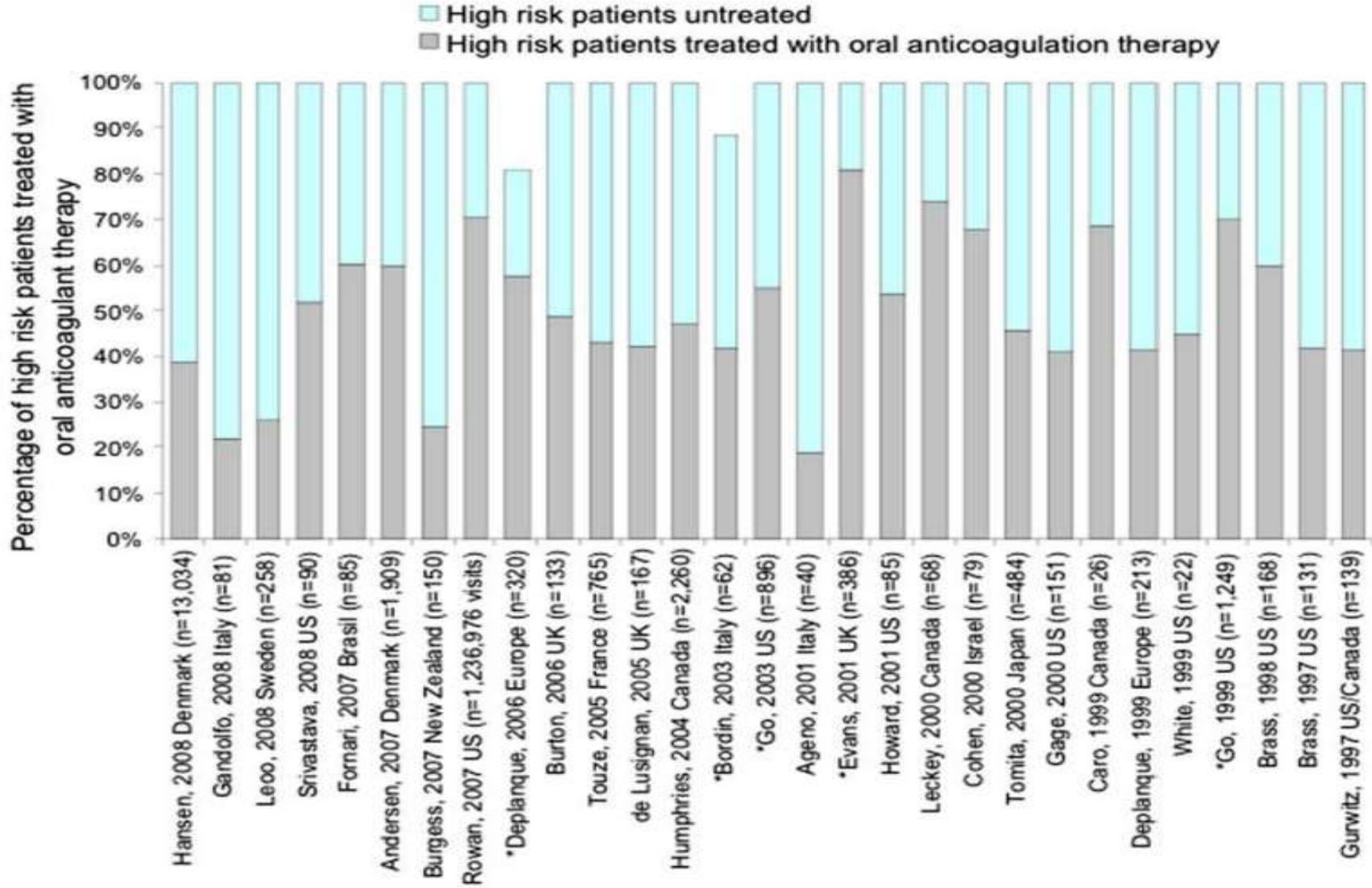
Isla M. Ogilvie, PhD,<sup>a</sup> Nick Newton, PhD,<sup>a</sup> Sharon A. Welner, PhD,<sup>a</sup> Warren Cowell, MSc,<sup>b</sup> Gregory Y. H. Lip, MD<sup>c</sup>

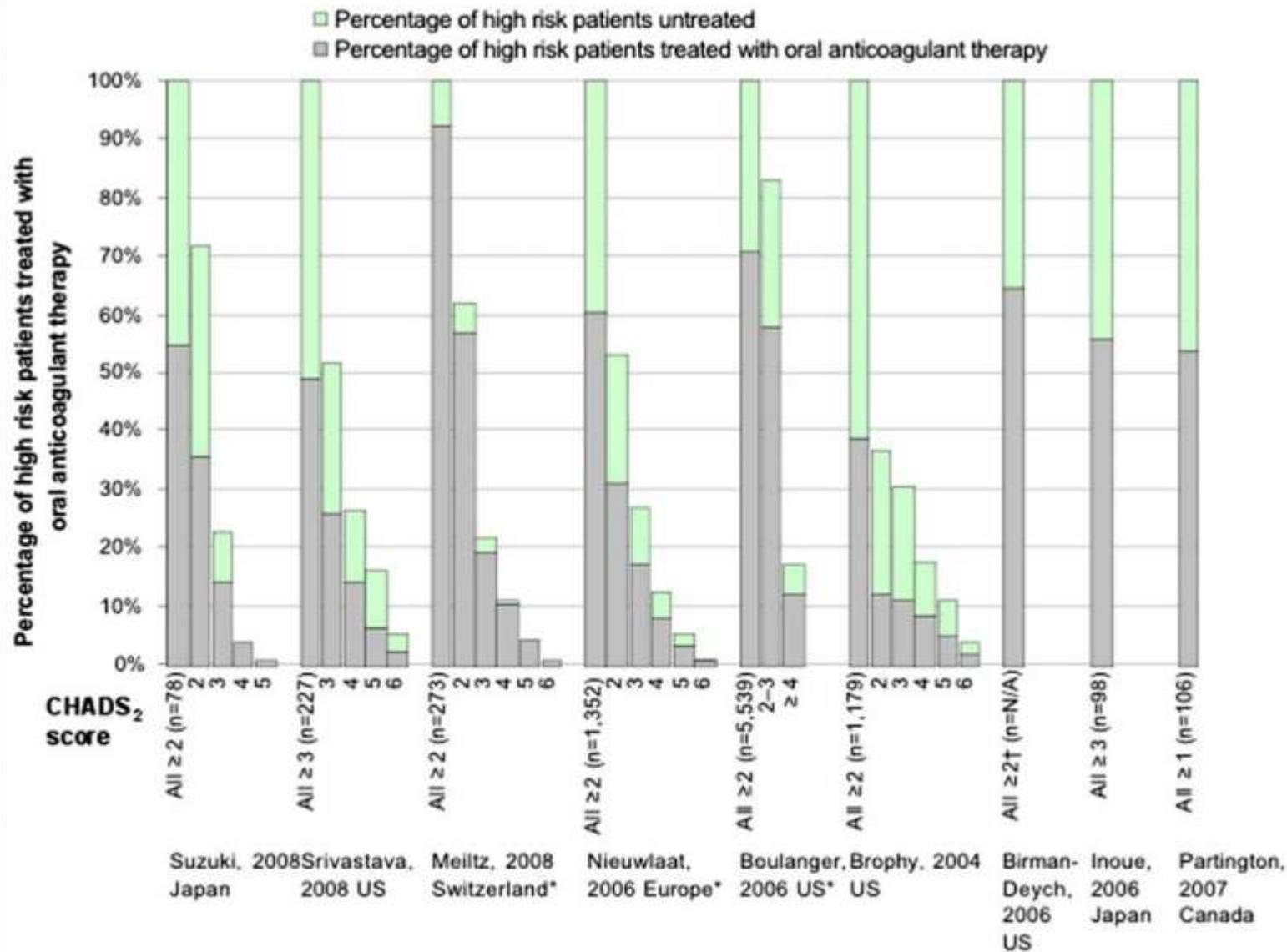
*<sup>a</sup>BioMedCom Consultants Inc., Montréal, Canada; <sup>b</sup>Global Health Economics and Reimbursement, Bayer HealthCare, Uxbridge, England; <sup>c</sup>Haemostasis Thrombosis & Vascular Biology Unit, University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, UK.*

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Atrial fibrillation is associated with substantial mortality and morbidity from stroke and thromboembolism. Despite an efficacious oral anticoagulation therapy (warfarin), atrial fibrillation patients at high risk for stroke are often under-treated. This systematic review compares current treatment practices for stroke prevention in atrial fibrillation with published guidelines.

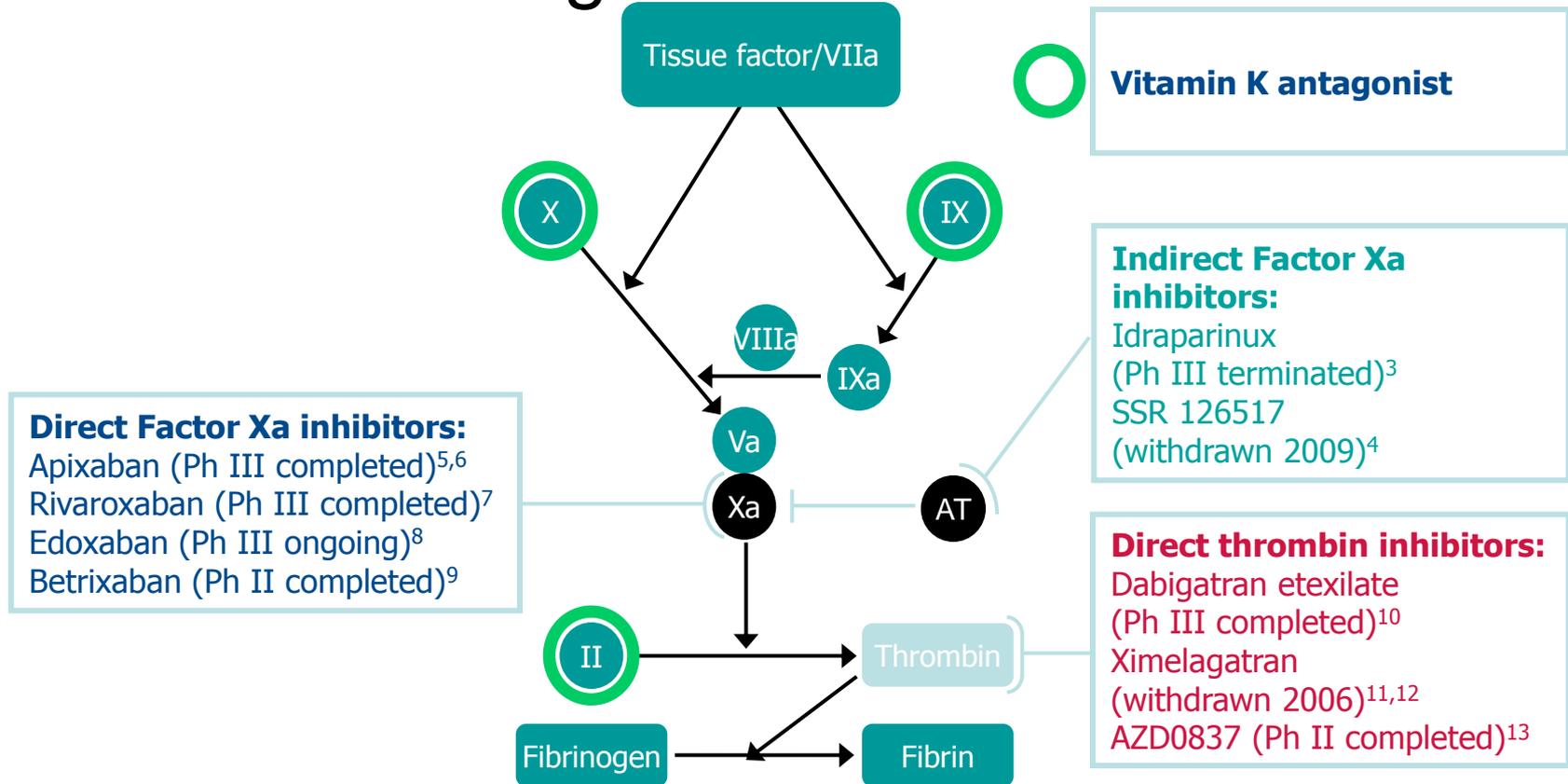
**METHODS:** Literature searches (1997-2008) identified 98 studies concerning current treatment practices for stroke prevention in atrial fibrillation. The percentage of patients eligible for oral anticoagulation due to elevated stroke risk was compared with the percentage treated. Under-treatment was defined as treatment of <70% of high-risk patients.





**Figure 3** Patients with atrial fibrillation at high risk of stroke (CHADS<sub>2</sub> score): oral anticoagulant treatment levels as a proportion of patients eligible for therapy.

# Targets for antithrombotic agents in the coagulation cascade<sup>1</sup>



# Confronto tra molecole

|                                       | DABIGATRAN                           | RIVAROXABAN  | APIXABAN   |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--|--|
| <b>Meccanismo d'azione</b>            | Inibitore diretto<br><b>Trombina</b> | Inibitore diretto<br><b>FXa</b>                        | Inibitore diretto<br><b>FXa</b>                        |
| <b>Biodisponibilità</b>               | 6.5%                                 | 80-100%  | 50%  |
| <b>Via di somministrazione</b>        | Orale                                | Orale  | Orale  |
| <b>Pro-farmaco</b>                    | SI                                   | NO   | NO   |
| <b>Interazioni alimentari</b>         | NO                                   | NO   | NO   |
| <b>Clearance renale</b>               | 85%                                  | 33%  | 25%  |
| <b>Emivita (<math>T_{1/2}</math>)</b> | 14-17 h                              | 5-13 h   | 10-15 h  |
| <b><math>T_{max}</math></b>           | 0.5-2 h                              | 2-4 h  | 1-3 h  |
| <b>Interazioni farmacologiche</b>     | P-gp inibitori<br>P-gp induttori     | CYP3A4 inibitori<br>CYP3A4 induttori<br>P-gp inibitori | CYP3A4 inibitori<br>CYP3A4 induttori<br>P-gp inibitori |

# Dabigatran

- E' un'inibitore selettivo e reversibile della trombina.
- E'somministrato come pro-farmaco (dabigatran etexilato, enzimi non specifici convertono il pro-farmaco in molecola attiva.
- la biodisponibilità del dabigatran è circa 6.5%.
- Il tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica è di 1-3 ore.
- Il volume di distribuzione è di circa 60-70 lt.
- Il legame con le proteine plasmatiche è basso circa il 35%.
- Il metabolismo inizia nel tratto gastrointestinale e finisce nel fegato, ma non è mediato dal citocromo P450.

# Dabigatran

- L'emivita del Dabigatran è di circa 8 ore dopo la prima dose e di 6 dopo varie dosi
- Dopo 4-6 ore la concentrazione massima è ridotta di circa il 30%, pertanto il dabigatran deve essere somministrato due volte al giorno.
- Lo steady state è raggiunto in 3 giorni.
- E' escreto per l'80% dai reni, pertanto l'insufficienza renale può ridurre l'escrezione allungando l'emivita.
- Il dabigatran non ha interazioni con il cibo ma la contemporanea assunzione di cibo può ridurre la concentrazione di picco plasmatico di 2 ore.
- Le interferenze farmacologiche sono limitate agli inibitori farmacologici e agli induttori di P-glicoproteine.
- Il dabigatran non ha un antidoto specifico. Può essere dializzabile. Non è epatotossico, non vi sono studi in gravidanza

# RIVAROXABAN

- La biodisponibilità è dell'80%.
- Il picco plasmatico è raggiunto in 2 ore.
- Ha un'emivita di 11-13 ore nell'anziano e 5-9 ore nei pazienti giovani (Clin Pharmacokinet 2014; 53:1-16).
- E' metabolizzato dal fegato attraverso un meccanismo che è indipendente dal citocromo P450 ma dipende dal citocromo P3A4. Il suo assorbimento a livello gastroenterico non è influenzato dal cibo.
- Il farmaco è eliminato per il 33% dai reni mentre il 66% è escreto per via fecale.
- Interagisce con farmaci che sono nel contempo inibitori del CYP3A4 e della glicoproteina P, pertanto è controindicata l'assunzione concomitante di farmaci come antimicotici azolici per via sistemica (ketoconazolo, itroconazolo, voriconazolo) o inibitori delle proteasi dell'HIV (ritonavir)

# APIXABAN

- È un'inibitore selettivo e reversibile del FXa. Agisce legandosi al sito attivo del FXa.
- È assorbito nel tratto gastroenterico, la sua biodisponibilità è pari al 50%.
- Il picco plasmatico è raggiunto in 2 ore.
- È metabolizzato dal fegato con un meccanismo che dipende dal citocromo P3A4.
- Viene eliminato per il 75% per via biliare e il 25% per via renale.
- Necessita di essere somministrato due volte al giorno.
- Non interagisce con il cibo, ma interagisce con la glicoproteina-P e il citocromo P3A4.
- Non è disponibile un'antidoto

# Evidenze di Efficacia e impiego nella pratica clinica

- ✓ Prevenzione secondaria (ictus/embolia) nella Fibrillazione atriale non valvolare
- ✓ Trattamento del tromboembolismo venoso (TVP ed EP)
- ✓ Prevenzione eventi cardiovascolari in pazienti con SCA
- ✓ Prevenzione TEV in ortopedia

Presentazione

## **Trial Clinici e Linee Guida**

Stroke ischemico e FANV

TEV

Sindrome coronarica acuta

Chirurgia

Management

Pazienti Anziani

Insufficienza Renale Cronica

Epatopatici

Gestione dei sanguinamenti

Prospettive future

Conclusioni

Appropriatezza  
prescrittiva degli  
anticoagulanti orali

***G. Triolo***



Presentazione

Trial Clinici e Linee Guida

## **Stroke ischemico e FANV**

TEV

Sindrome coronarica acuta

Chirurgia

Management

Pazienti Anziani

Insufficienza Renale Cronica

Epatopatici

Gestione dei sanguinamenti

Prospettive future

Conclusioni

Appropriatezza  
prescrittiva degli  
anticoagulanti orali

***G. Triolo***



# Prevenzione secondaria (ictus/embolia) nella Fibrillazione Atriale non Valvolare

Efficacia e sicurezza dei NAO nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) sono state indagate in tre grossi Trials

- RE-LY **Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY**
- ROCHET-AF **Rivaroxaban Once Daily, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation**
- ARISTOTLE **Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation)**

# Fibrillazione atriale e ictus

- La fibrillazione atriale si associa a un rischio 5 volte maggiore di ictus<sup>1</sup>
- Senza trattamento preventivo, ogni anno circa 1 paziente su 20 (5%) con fibrillazione atriale avrà un ictus<sup>2</sup>
  - Se si considerano i TIA e gli ictus clinicamente “silenti”, il tasso di ischemie cerebrali associate a FA non valvolare supera il 7% annuo<sup>3</sup>
- Mortalità per ictus cardioembolico a 30 giorni → 25%<sup>4</sup>
- Mortalità per ictus cardioembolico ad un anno → 50%<sup>5</sup>
- Ad un anno dall'ictus, il 30% dei pazienti con fibrillazione atriale rimane disabile<sup>4</sup>
- Gli ictus in pazienti con fibrillazione atriale sono più disabilitanti<sup>4</sup> e determinano più elevati tassi di mortalità<sup>5</sup>

## Scoring Differences Between CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

**CHADS<sub>2</sub>**  
(Maximum score, 6)

**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**  
(Maximum score, 9)

| <b>Risk Factor</b>              | <b>Points</b> | <b>Points</b> |
|---------------------------------|---------------|---------------|
| <b>Congestive heart failure</b> | 1             | 1             |
| <b>Hypertension</b>             | 1             | 1             |
| <b>Diabetes</b>                 | 1             | 1             |
| <b>Vascular disease</b>         | N/A           | 1             |
| <b>Age 65-74</b>                | N/A           | 1             |
| <b>Age ≥75</b>                  | 1             | 2             |
| <b>Female sex</b>               | N/A           | 1             |
| <b>Previous stroke/TIA</b>      | 2             | 2             |

*N/A – not applicable*

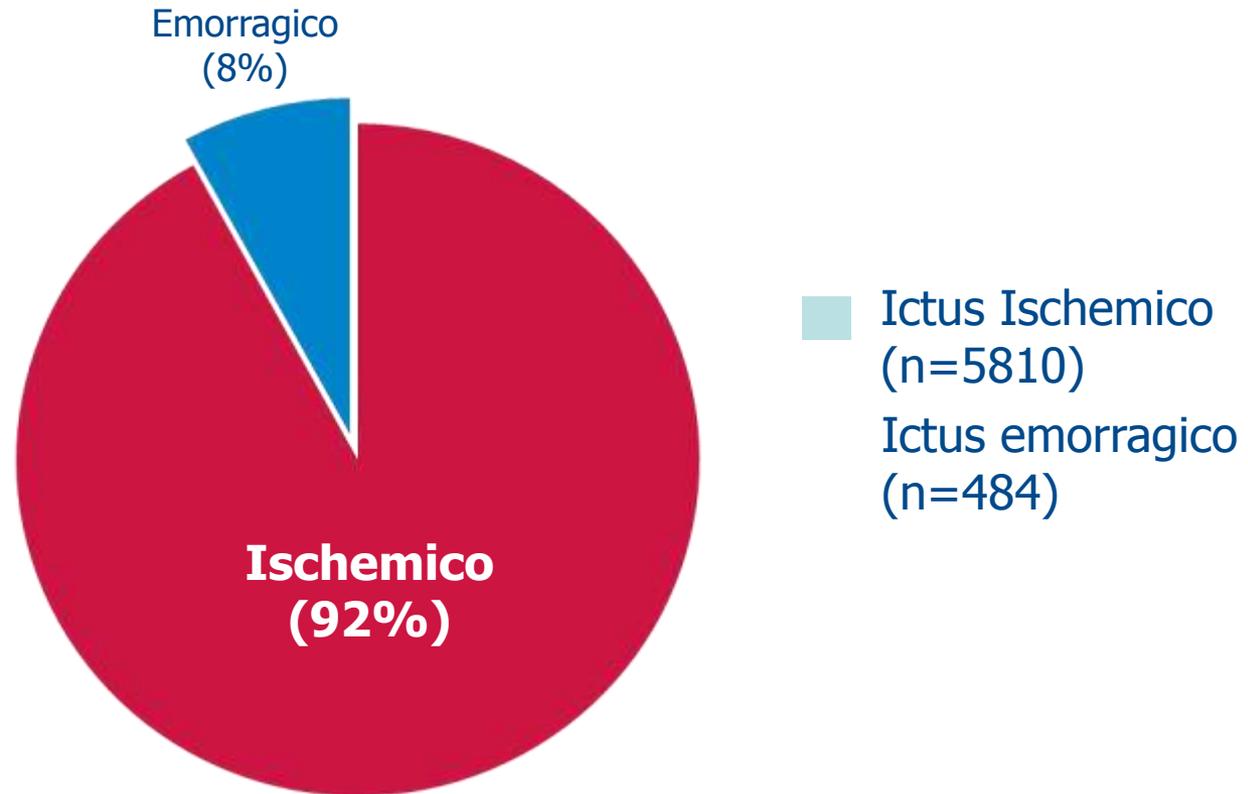
| CHA2DS2-Vasc score | Risk of stroke each year |
|--------------------|--------------------------|
| 0                  | Very close to 0          |
| 1                  | 1.3% (1 in 77)           |
| 2                  | 2.2% (1 in 45)           |
| 3                  | 3.2% (1 in 31)           |
| 4                  | 4.0% (1 in 25)           |
| 5                  | 6.7% (1 in 15)           |
| 6                  | 9.8% (1 in 10)           |
| 7                  | 9.6% (1 in 10)           |
| 8                  | 6.7% (1 in 15)           |
| 9                  | 15.2% (1 in 6)           |

# HAS-BLED

| Letter               | Clinical Characteristic          | Points   |
|----------------------|----------------------------------|----------|
| H                    | Hypertension                     | 1        |
| A                    | Abnormal Liver or Renal Function | 1 or 2   |
| S                    | Stroke                           | 1        |
| B                    | Bleeding                         | 1        |
| L                    | Labile INR                       | 1        |
| E                    | Elderly (age > 65)               | 1        |
| D                    | Drugs or Alcohol                 | 1 or 2   |
| <b>Maximum Score</b> |                                  | <b>9</b> |

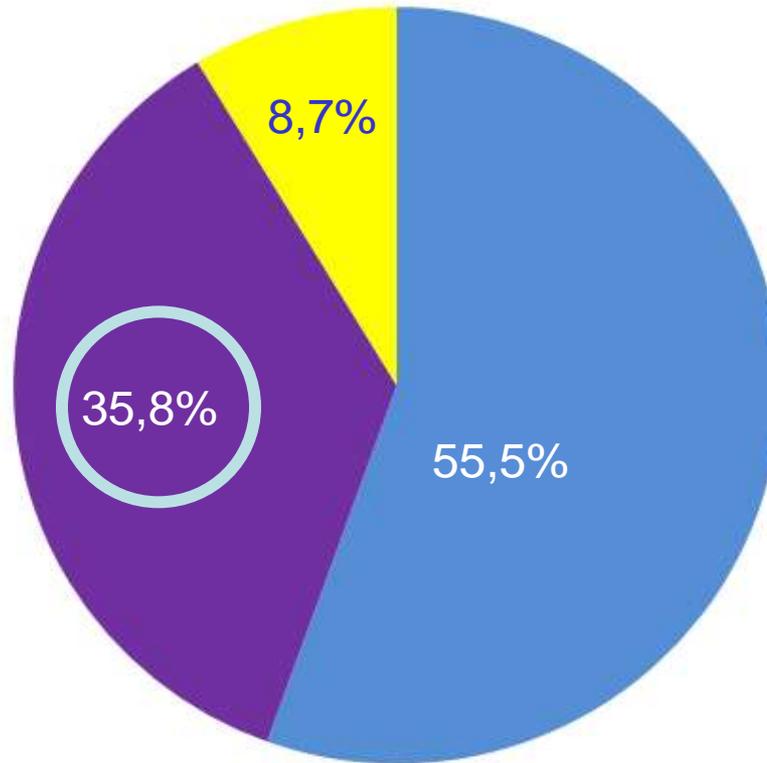
Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The euro heart survey. *Chest*. 2010; 138:1093-100.

# La maggior parte degli ictus associati a fibrillazione atriale sono ischemici



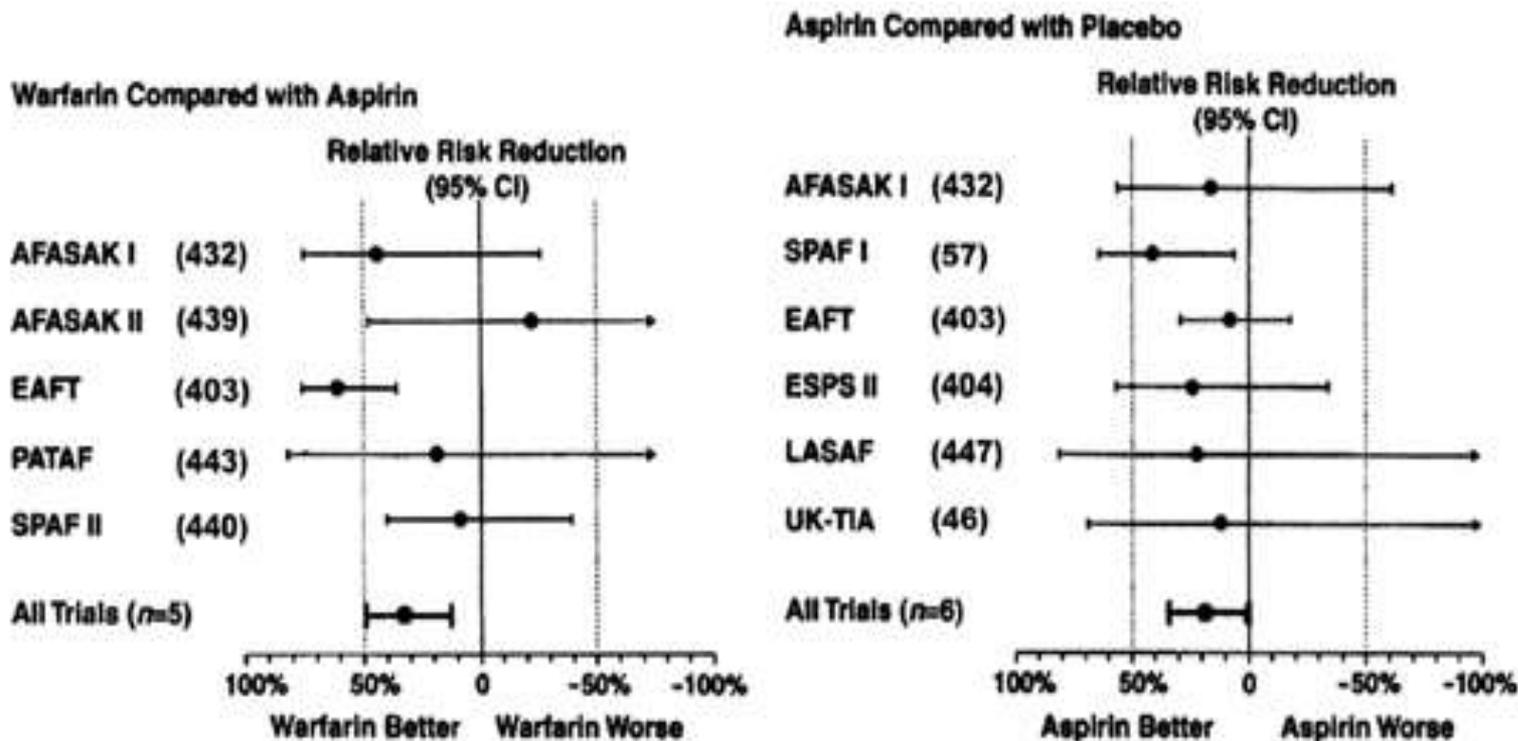
Coorte di 39484 pazienti (inclusi 6294 pazienti con FA) ospedalizzati per ictus -Danish National Indicator Project-

# Trattamenti antitrombotici in pazienti con Fibrillazione Atriale non valvolare (4.845 paz.)



■ Anticoagulante orale   ■ Altra terapia antitrombotica   ■ Nessun trattamento

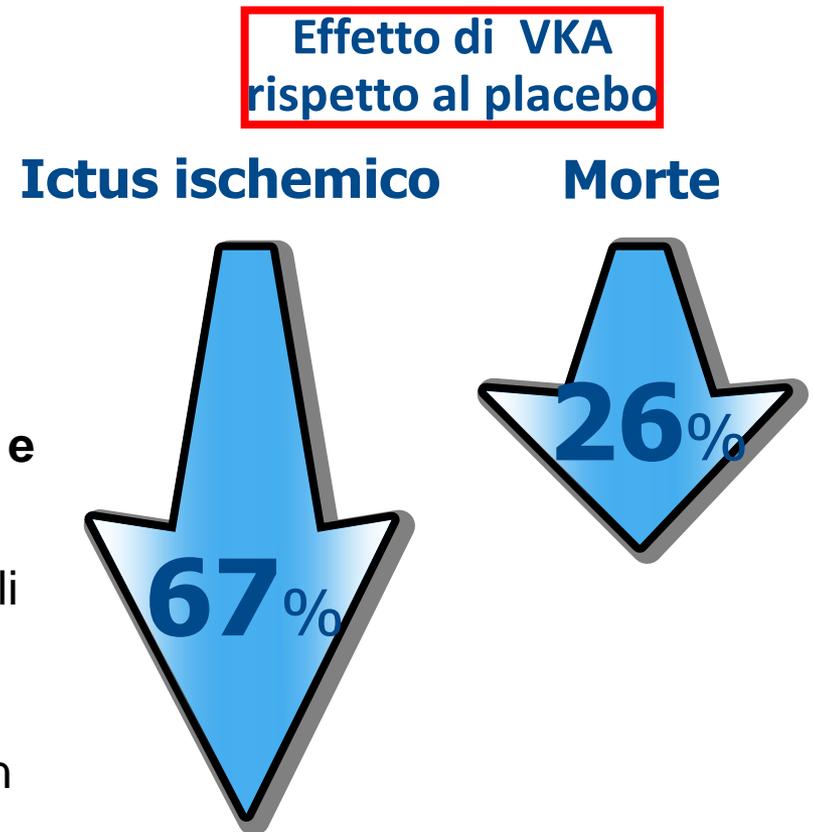
## Metanalisi: riduzione di stroke ischemico in pazienti con fibrillazione atriale: confronto tra Warfarin e ASA



**Figure 12.** Effects on all stroke (ischemic and hemorrhagic) of therapies for patients with atrial fibrillation: warfarin compared with aspirin and aspirin compared with placebo. Modified with permission from Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501 (420). AFASAK indicates Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation; CI, confidence interval; EAFT, European Atrial Fibrillation Trial; ESPS, European Stroke Prevention Study; LASAF, Low-dose Aspirin, Stroke, Atrial Fibrillation; UK-TIA, The United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial; PATAF, Prevention of Arterial Thromboembolism in Atrial Fibrillation; SPAF, Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; and SPINAF, Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation.

# L'ictus correlato a FA può essere prevenuto

- Due terzi degli ictus dovuti a FA possono essere **prevenuti** mediante un adeguato trattamento anticoagulante con un **antagonista della vitamina K (VKA)** (INR 2,0–3,0)<sup>1</sup>
- Una meta-analisi di 29 trials su 28.044 pazienti ha mostrato che warfarin con dosaggio ben controllato determina **una riduzione del tasso di ictus ischemico e di mortalità per tutte le cause** <sup>1</sup>
- I VKA sono associati a complicanze, quali un aumentato rischio di sanguinamento
  - Anticoagulazione con un VKA è consigliata per i pazienti con più di un fattore di rischio moderato <sup>2</sup>



# NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

- non inferiori al warfarin
  - Efficacia
  - sicurezza

(trials clinici randomizzati di fase III)

## Pharmacology of new oral anticoagulants: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics

Luca Masotti,<sup>1</sup> Mauro Campanini<sup>2</sup>

# Vantaggi e svantaggi dei nuovi anticoagulanti orali

| Characteristics   | VKAs                   | DOACs                |
|---|------------------------|----------------------|
| Mechanism of action   | indirect/multi-targets | direct/single-target |
| Onset of action   | slow                   | fast                 |
| Overlapping with parenteral anticoagulants in the induction phase | yes                    | no                   |
| Dose/effect profile   | unpredictable          | predictable          |
| Pharmacodynamics  | not linear             | linear               |
| Dose adjustment   | frequent               | no                   |
| Therapeutic window  | narrow                 | wide                 |
| Food interference   | yes                    | no                   |
| Drug interaction  | multiple               | few                  |
| Routine laboratory monitoring                                     | necessary              | not necessary        |
| Half-life   | long                   | brief                |
| Elimination   | long                   | brief                |
| Antidote  | yes                    | no                   |

VKAs, vitamin K antagonists; DOACs, direct oral anticoagulants.

# Disegni di studio a confronto

|  | <b>ROCKET AF</b>                      | <b>RE-LY</b>                                 | <b>ARISTOTLE</b>                             |
|--|---------------------------------------|--|--|
| <b>Numero di pazienti</b>                            | 14,264                                | 18,113                                       | 18,201                                       |
| <b>Obiettivo statistico</b>                          | Non-inferiorità                       | Non-inferiorità                              | Non-inferiorità                              |
| <b>Disegno studio</b>                                | doppio-cieco<br>double dummy          | probe  | doppio-cieco<br>double dummy                 |
| <b>CHADS<sub>2</sub><br/>medio</b>                   | <b>3,5</b>                            | 2,1  | 2,1  |
| <b>Periodo di osservazione<br/>endpoint primario</b> | Follow up 30 gg<br>Incluso in analisi | Follow up 30 gg<br>NON<br>incluso in analisi | Follow up 30 gg<br>NON<br>incluso in analisi |

# Dosaggi a confronto

**ROCKET AF**

**RE-LY**

**ARISTOTLE**

**Rivaroxaban**

**Dabigatran**

**Apixaban**

20 mg od (15 mg od)

110 mg bid  
o  
150 mg bid

5 mg bid (2,5 mg bid)

15 mg od per pz:  
Insufficienza renale moderata  
CrCl 30–49 ml/min

Randomizzati  
in cieco

2,5 mg bid per pz che soddisfano  
≥2 dei seguenti criteri al basale:

- ◆ Età ≥80 anni
- ◆ Peso corporeo ≤60 kg
- ◆ Creatinina sierica ≥1,5mg/dl  
(133 μmol/l)

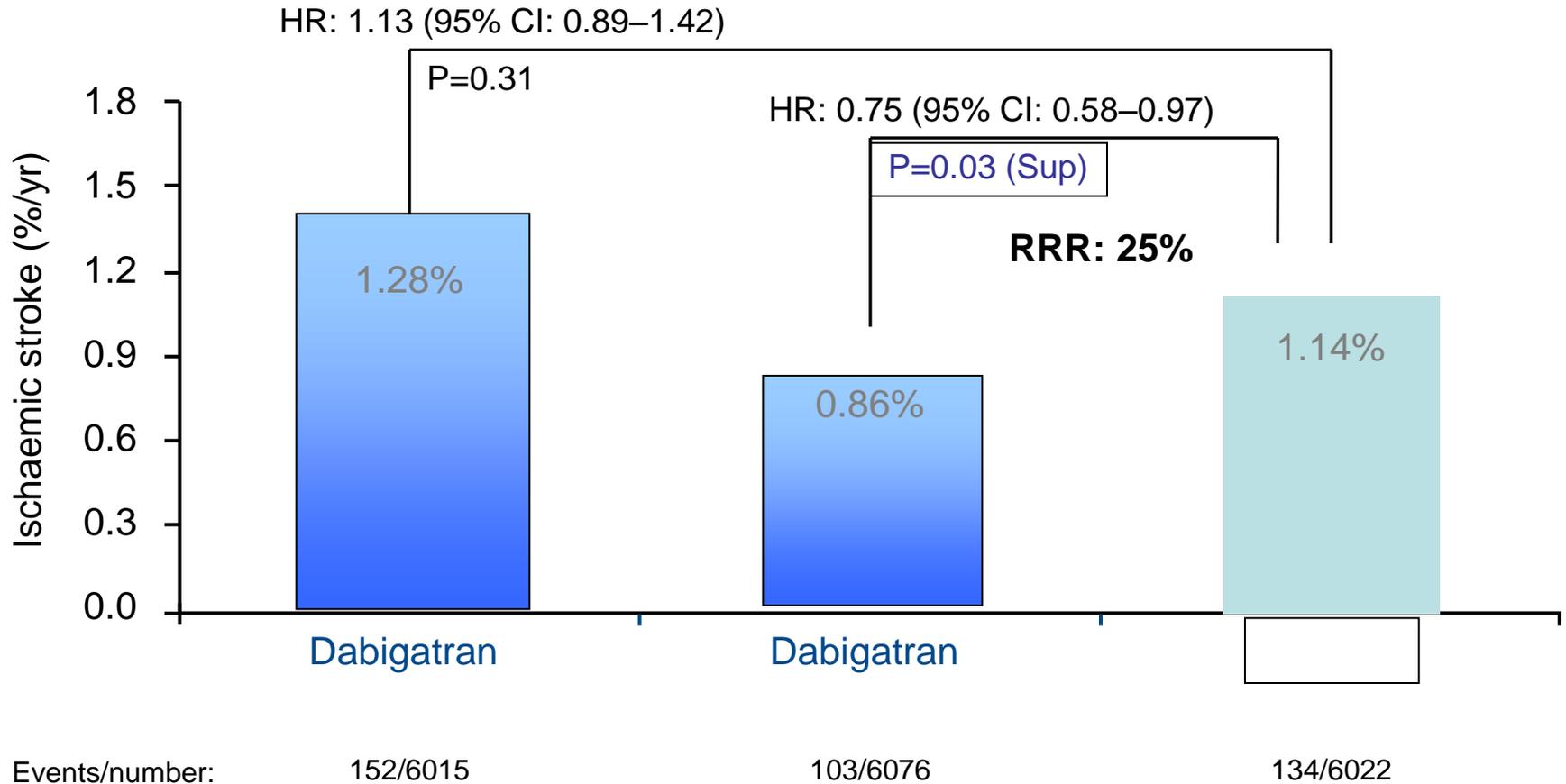
# Popolazione arruolata a confronto

| Fattore di rischio (%) | ROCKET AF  | RE-LY    | ARISTOTLE  |
|------------------------|------------|----------|------------|
| CHF o LVEF $\leq$ 35%  | 62%        | 32%*     | 35%*       |
| Ipertensione           | 91%        | 79%      | 87%        |
| Età anni               | Mediana 73 | Media 72 | Mediana 70 |
| Diabete mellito        | 40%        | 23%      | 25%        |
| Ictus, TIA progressi   | 52%        | 20%      | 19%        |

# SUPERIORITA' RISPETTO AL WARFARIN in End Point Primari di efficacia

- Dabigatran (150 mg x 2)
- Apixaban
  
- Rivaroxaban
  - solo superiore “on treatment”
  - non superiore su “intention to treat”.

# Ictus ischemico



BID = twice daily; HR = hazard ratio; RRR = relative risk reduction; Sup = superiority

# SICUREZZA

- Nuovi anticoagulanti (NAO): non inferiori
- per alcuni end point di sicurezza Superiorità rispetto al warfarin
- INFERIORITA' nel sanguinamento gastrointestinale per alte dosi di dabigatran e rivaroxaban.

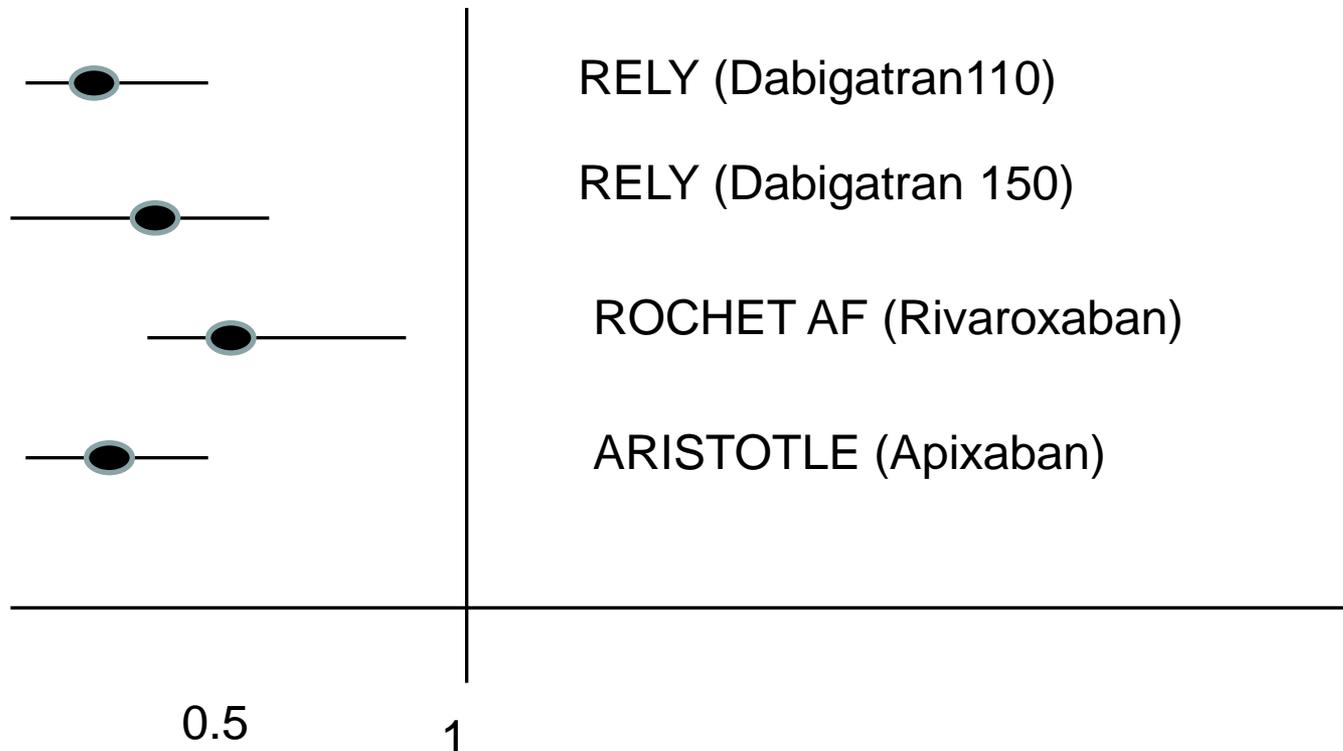
# SICUREZZA: controversie

- Analisi post-marketing della FDA
  - REAL LIFE: rischio di sanguinamento gastrointestinale è 3 volte inferiore per dabigatran rispetto al warfarin

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm>

# SICUREZZA

RISCHIO DI EMORRAGIA INTRACRANICA  
RR NAO > Warfarin



# LINEE GUIDA (ACCP – ESC)

Nuovi anticoagulanti:

IA: prevenzione tromboembolica nei pz con  
FIBRILLAZIONE ATRIALE NON  
VALVOLARE ad alto rischio

IB: prevenzione tromboembolica nei pz con  
FIBRILLAZIONE ATRIALE NON  
VALVOLARE a rischio moderato

# ESC Guidelines 2012



European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehs253

ESC GUIDELINES

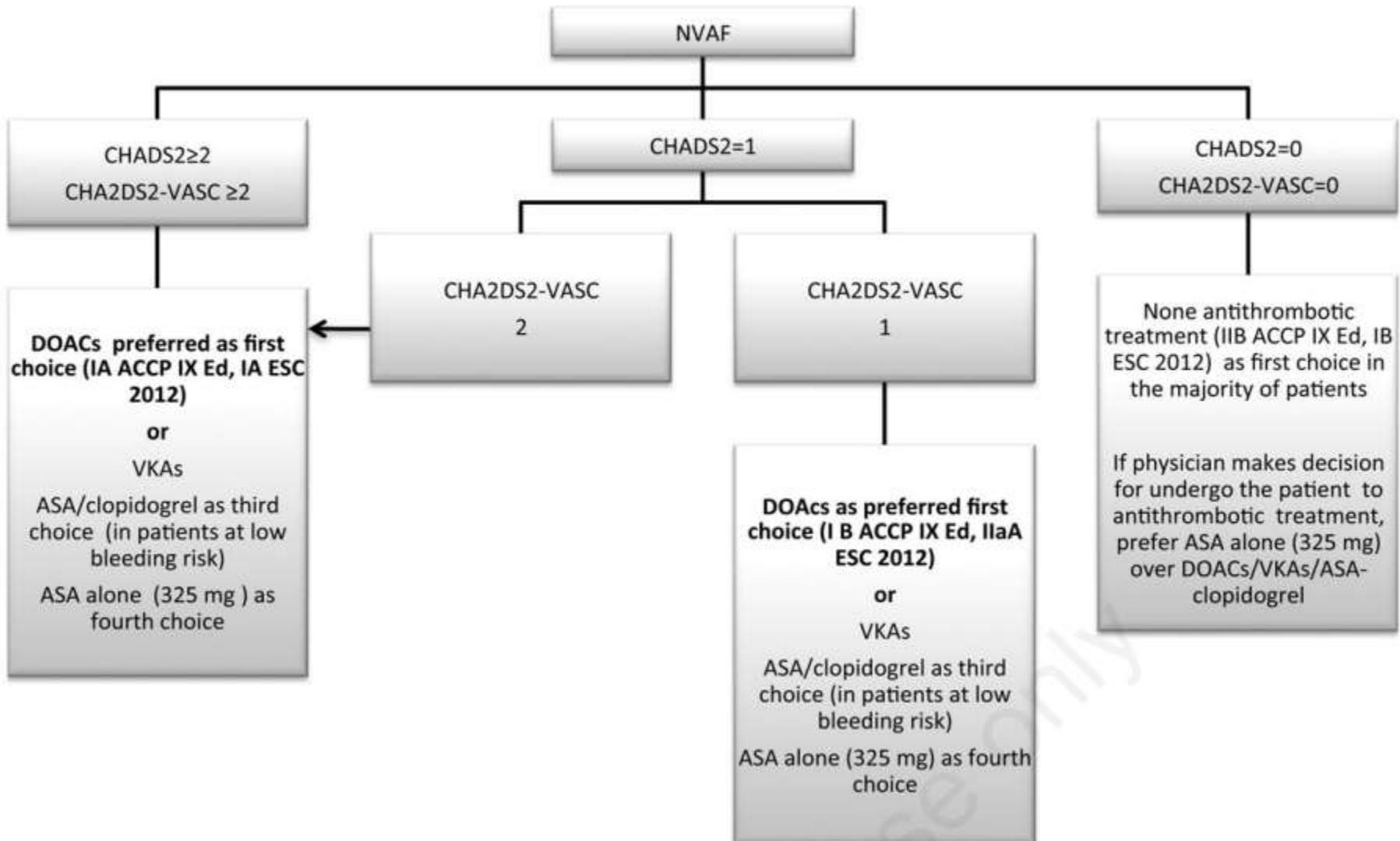
---

## 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

**An update of the 2010 ESC Guidelines for the management  
of atrial fibrillation**

**Developed with the special contribution of the European Heart  
Rhythm Association**

**Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)\*,  
Gregory Y.H. Lip (UK), Raffaele De Caterina (Italy), Irene Savelieva (UK),  
Dan Atar (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Gerhard Hindricks (Germany),  
Paulus Kirchhof (UK)**



## Sottogruppi:

precedenti TIA/stroke inclusi nei trials

- ROCKET-AF (54.9%)
- RE-LY 110 mg (20%),
- RE-LY 150 mg (20%)
- ARISTOTLE (19%)

# Rischio trombo embolico in pazienti con precedenti TIA o Stroke

- Elevata incidenza di eventi ischemici nei pazienti con storia di TIA/stroke rispetto a quelli senza storia di TIA/stroke.
- Aumento di incidenza degli eventi trombotici in prevenzione secondaria in entrambi i pazienti randomizzati a NAO e a Warfarin

# Efficacia e Sicurezza dei NAO in prevenzione secondaria

- Non inferiorità
- Dabigatran a basse Superiore a Warfarin sugli end-point di mortalità vascolare e totale
- Dabigatran ad alte dosi non inferiore
- Rivaroxaban non inferiore
- Apixaban non inferiore

# Rischio di sanguinamento in pazienti con precedente TIA o Stroke

- L'incidenza di sanguinamenti era aumentata sia nei pazienti con storia di Stroke/TIA che nei pazienti senza storia di Stroke/TIA.
- In particolare per l'end point relativo ai sanguinamenti intracranici, tutti e tre i trials mostrano elevata incidenza in prevenzione secondaria sia nei pazienti randomizzati a NAO che nel gruppo Warfarin

## Tutti i NAO riducono il RR di stroke ischemico e emorragico e embolismo sistemico in prevenzione secondaria

- **6%** per Rivaroxaban (HR 0.94, 95% CI: 0.77-1.16)
- **25%** per Dabigatran 150 x 2 (RR 0.75, 95% CI 0.52-1.08)

# END POINT SICUREZZA

Tutti gli End-Point



NAO



WARFARIN

# Sanguinamenti gastrointestinal

(prevenzione primaria e secondaria)

Dabigatran  
150 mg x 2

WARFARIN

# Sanguinamenti maggiori

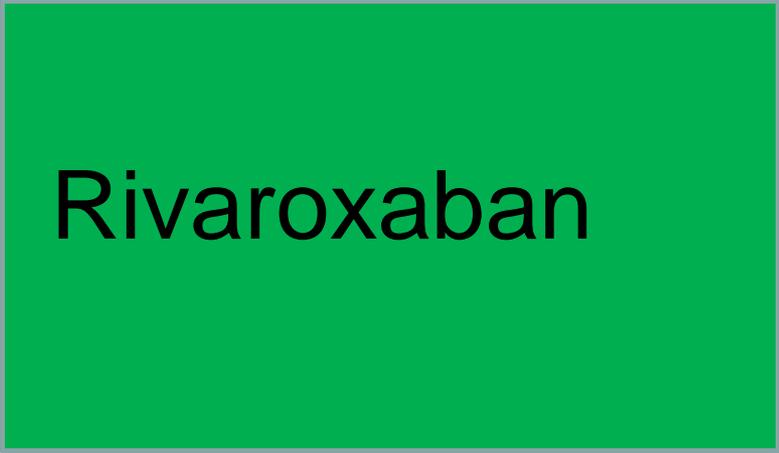
(prevenzione primaria e secondaria)

Dabigatran  
110 mg x 2

WARFARIN

# Sanguinamenti fatali

(prevenzione primaria e secondaria)



Rivaroxaban



WARFARIN

# Sanguinamenti gastrointestinali

(prevenzione primaria e secondaria)

Dabigatran  
110 mg x 2

WARFARIN

# Studio AVERROES

- Analisi post hoc
- apixaban al dosaggio di 5 mg/bid è comparato con ASA (80-325mg)
- profilassi cardioembolica in pazienti con FANV che non possono essere trattati con VKA

Lancet Neurol 2012, 11.225/31.

# Studio AVERROES

- Apixaban riduce l'RR di stroke ischemico ed emorragico di embolismo sistemico di circa il 71% rispetto ad ASA
- nella prevenzione secondaria
- Nessuna differenza significativa nei sanguinamenti intracranici e maggiori.

Lancet Neurol 2012, 11.225/31.

Quando iniziare i NAO nella fase acuta dello stroke cardio embolico?





- I pazienti con stroke cardio embolico associati a FANV possono ricevere farmaci anti trombotici in prevenzione secondaria **già nella fase acuta**

EURHEARTJ 2012;33: 2719-47;  
CHEST 2012; 141: e 531S - 75S.

# Introduzione in fase acuta

- deterioramento severo neurologico
- vasta estensione del danno
- comorbilità emboliche cardiache

SI

No

Dopo 14 giorni



48 ore > 14 giorni

Stroke

2012; 43:271-9

- Dabigatran:
  - TIA immediatamente
  - Minor stroke 3 – 5 giorni
  - Stroke di moderata severità dopo 5-7 giorni
  - stroke severo dopo 14 giorni

- Rivaroxaban può essere somministrato subito dopo un TIA, e tra 48 h a 14 giorni dopo uno stroke.
- Non vi sono raccomandazioni sul dosaggio

# Cardioversione – raccomandazioni dalle Linee Guida ESC

| Raccomandazione  | Classe | Livello |
|--|--------|---------|
| Per i pazienti con fibrillazione atriale di durata $\geq 48$ h, oppure quando la durata della fibrillazione atriale è sconosciuta, il trattamento anticoagulante orale (es. AVK con INR 2–3 oppure Dabigatran) è raccomandato per $\geq 3$ settimane prima e per $\geq 4$ settimane dopo la cardioversione, indipendentemente dal metodo utilizzato (elettrico o farmacologico orale/ev) | I      | B       |
| In pazienti con fattori di rischio per ictus o fibrillazione atriale ricorrente, il trattamento anticoagulante orale, con AVK (INR 2–3) oppure con i nuovi anticoagulanti orali, dovrebbe essere continuato in cronico indipendentemente dal mantenimento apparente del ritmo sinusale a seguito della cardioversione  | I      | B       |

Presentazione

Trial Clinici e Linee Guida

Stroke ischemico e FANV

**TEV**

Sindrome coronarica acuta

Chirurgia

Management

Pazienti Anziani

Insufficienza Renale Cronica

Epatopatici

Gestione dei sanguinamenti

Prospettive future

Conclusioni

Appropriatezza  
prescrittiva degli  
anticoagulanti orali

***G. Triolo***

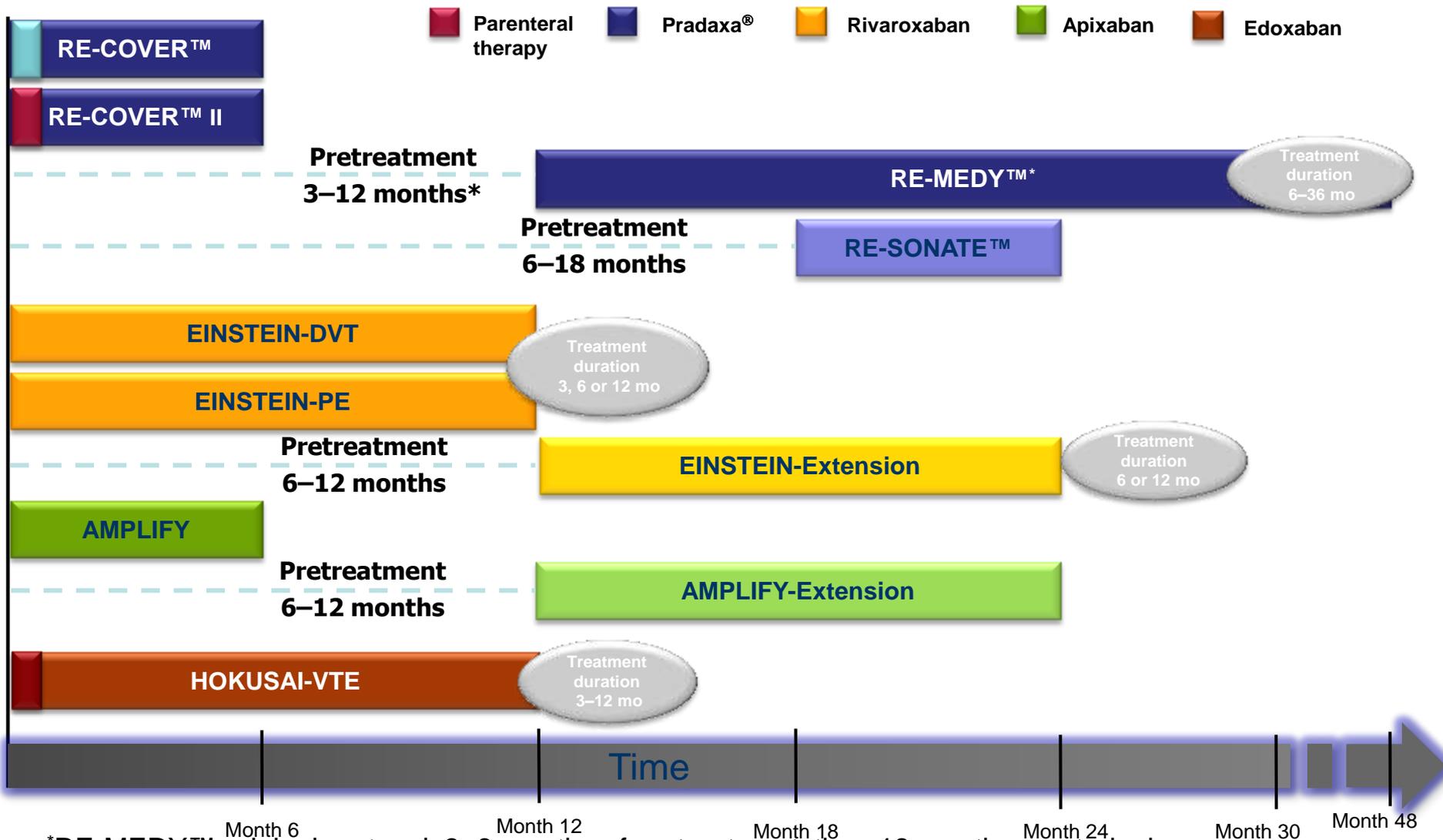


# Trattamento del tromboembolismo venoso(TEV) con i NAO

- TEV: trombosi venosa (TVP) e l'embolia polmonare (EP)
- una delle principali cause di morte nella pratica clinica.
- diagnosi di TEV sottostimata
- incidenza annuale è di circa 100-200/100.000 abitanti
- incidenza aumenta con l'età

# trials clinici di fase III su TEV e NAO

- reale alternativa al trattamento convenzionale
- non inferiorità verso il trattamento convenzionale sia in termini di efficacia che sicurezza
- Nell'estensione della fase di trattamento:
  - basso rischio di TEV ricorrente
  - alto rischio di **sanguinamento** quando paragonati a placebo



\*RE-MEDY™ original protocol, 3–6 months of pretreatment, then 18 months on study drug; amendment allowed 3–12 months of pretreatment, then **up to 36 months** on study drug

# EINSTEIN DVT e PE

- Efficacia e sicurezza
- single-drug (rivaroxaban) vs
- dual-drug (EBPM e VKA)

N Engl J Med 2010; 363:2499-510

N Engl J Med 2012; 366:1287-97

- L'EINSTEIN DVT arruola pazienti con TEV acuta, sintomatica (senza Embolia polmonare sintomatica)
- L'EINSTEIN PE arruola pazienti con embolia polmonare acuta sintomatica (con o senza TEV)

# EINSTEIN PE: study design

## Randomized, open-label, event-driven, non-inferiority study

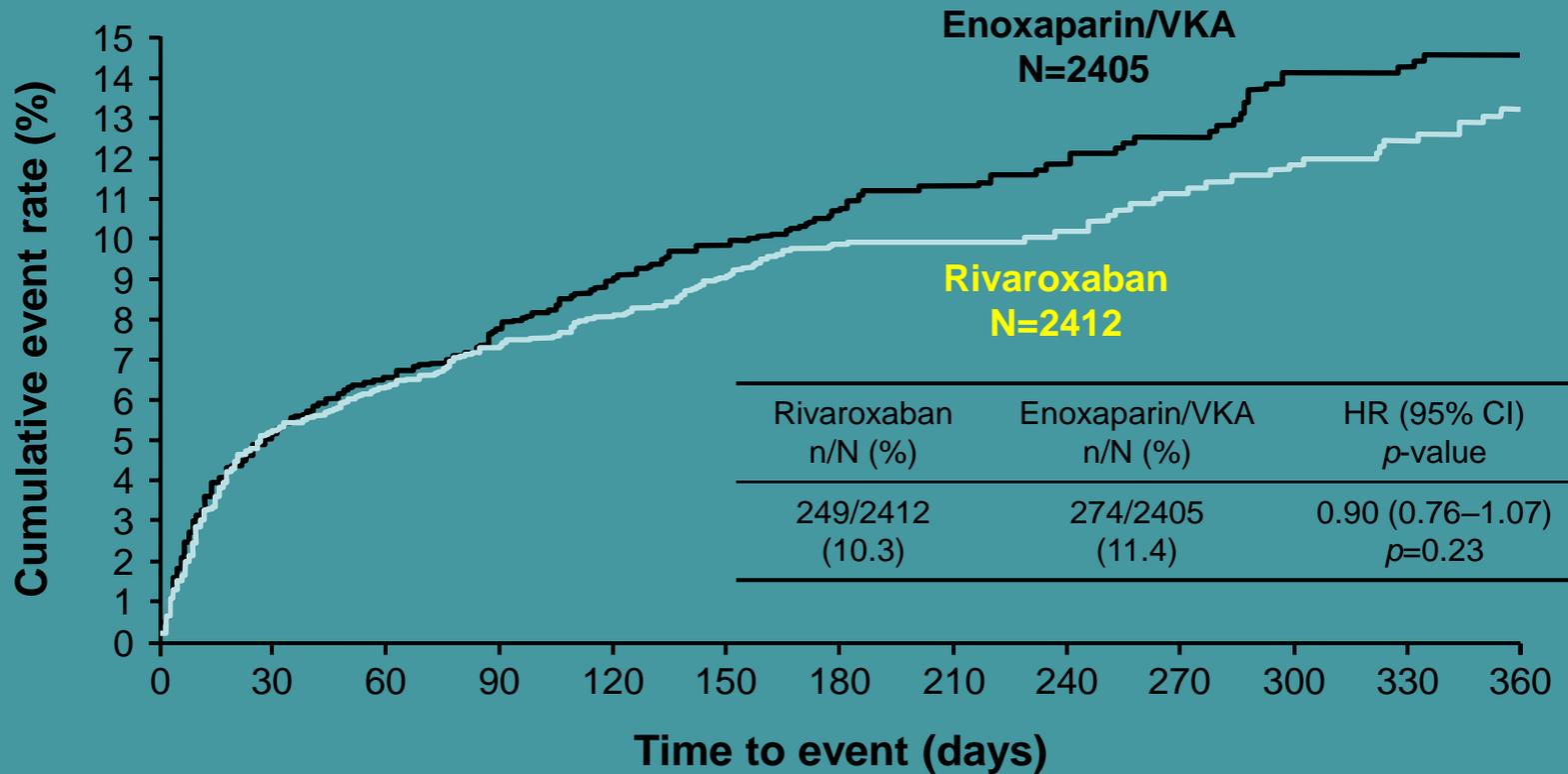
- Up to 48 hours' heparins/fondaparinux treatment permitted before study entry
- 88 primary efficacy outcomes needed
- Non-inferiority margin: 2.0

## Predefined treatment period of 3, 6, or 12 months



- ◆ **Primary efficacy outcome:** first recurrent VTE
- ◆ **Principal safety outcome:** first major or nonmajor clinically relevant bleeding

# EINSTEIN PE: principal safety outcome – major or non-major clinically relevant bleeding

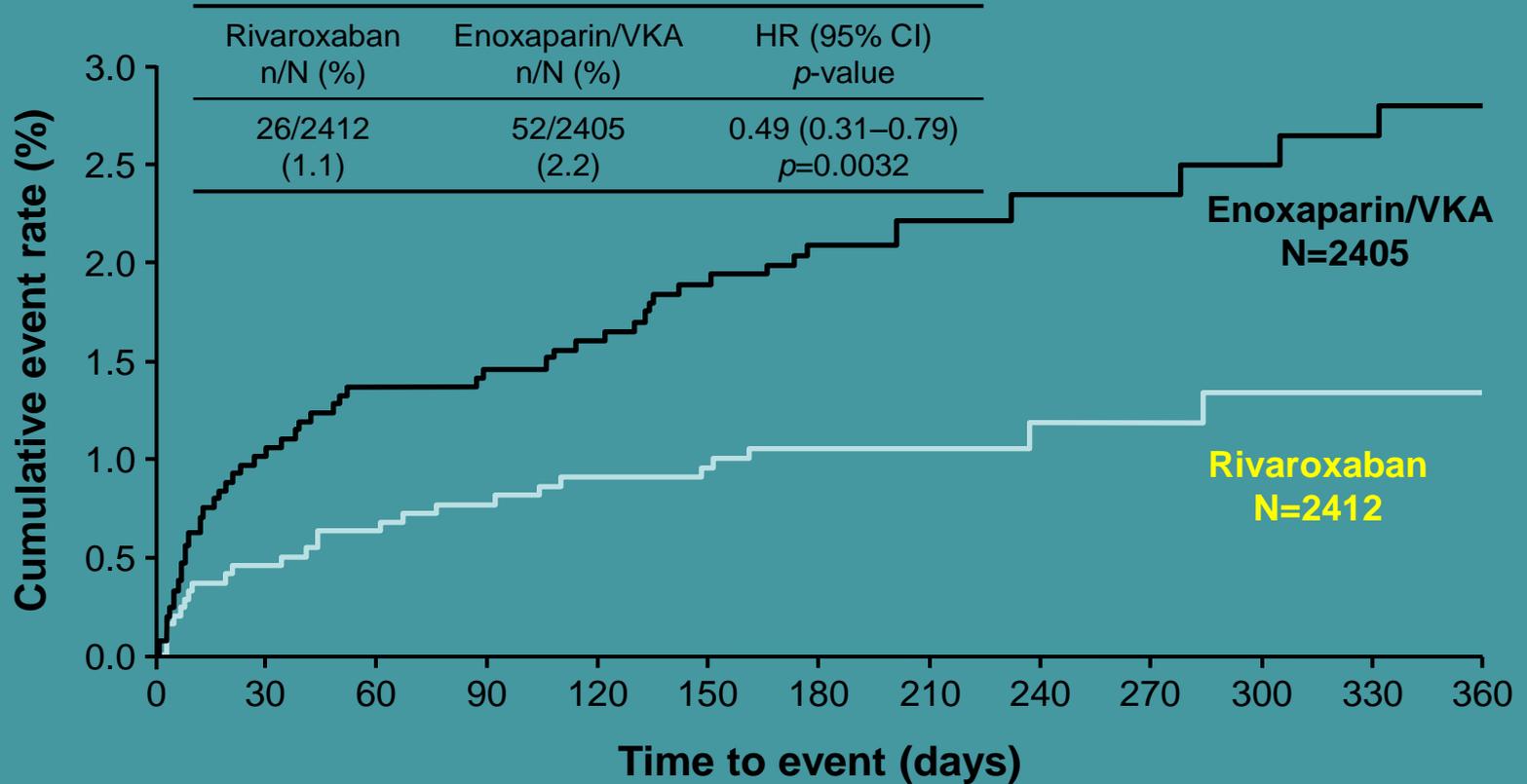


## Number of patients at risk

|                |      |      |      |      |      |      |      |     |     |     |     |     |     |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Rivaroxaban    | 2412 | 2183 | 2133 | 2024 | 1953 | 1913 | 1211 | 696 | 671 | 632 | 600 | 588 | 313 |
| Enoxaparin/VKA | 2405 | 2184 | 2115 | 1990 | 1923 | 1887 | 1092 | 687 | 660 | 620 | 589 | 574 | 251 |

Safety population

# EINSTEIN PE: major bleeding



## Number of patients at risk

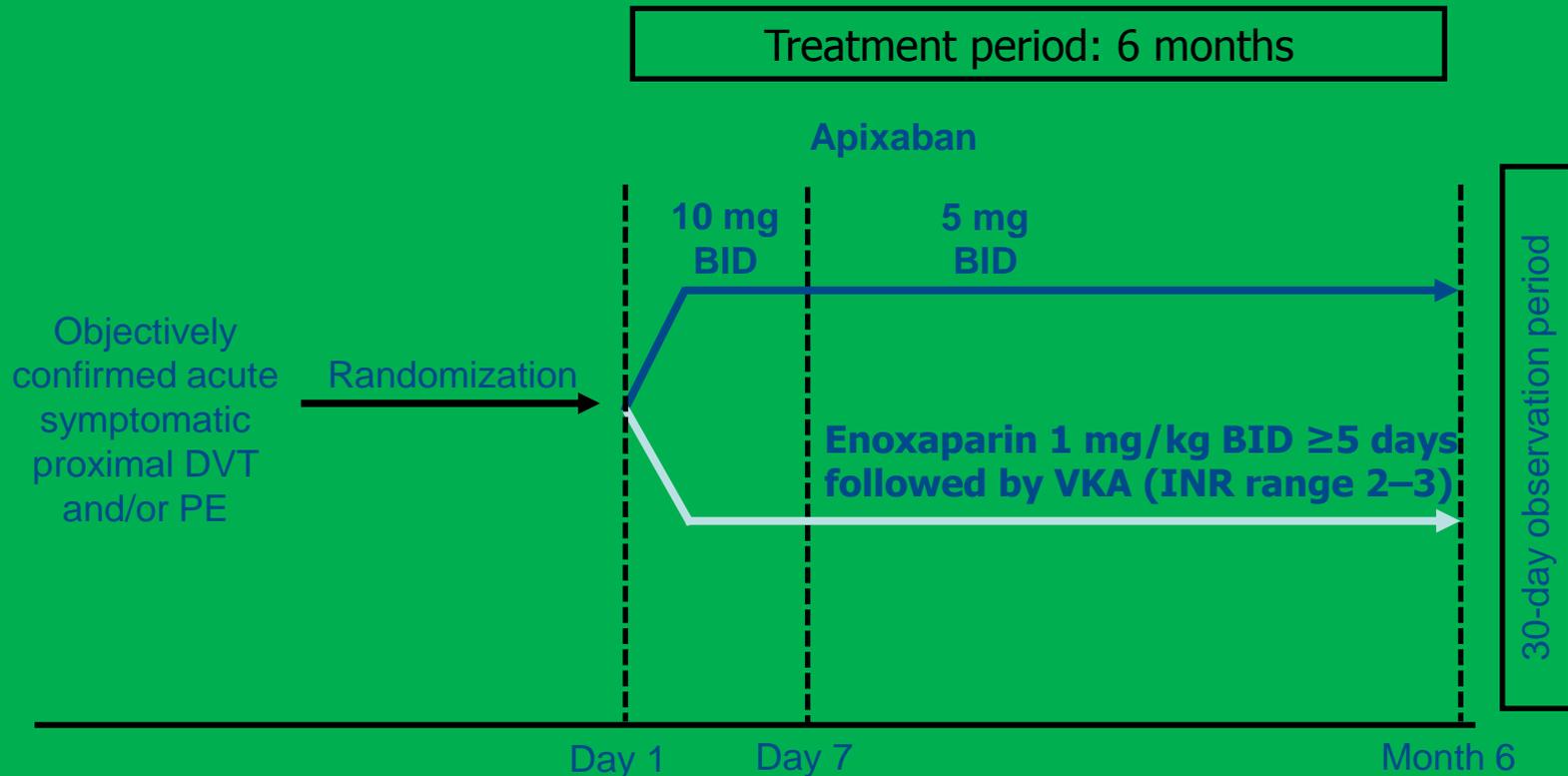
|                |      |      |      |      |      |      |      |     |     |     |     |     |     |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Rivaroxaban    | 2412 | 2281 | 2248 | 2156 | 2091 | 2063 | 1317 | 761 | 735 | 700 | 669 | 659 | 350 |
| Enoxaparin/VKA | 2405 | 2270 | 2224 | 2116 | 2063 | 2036 | 1176 | 746 | 719 | 680 | 658 | 642 | 278 |

Safety population

# EINSTEIN EXTENSION

- Studio doppio-cieco, randomizzato event-driven studio di superiorità che confronta Rivaroxaban con placebo per altri 6 o 12 mesi nei pz che hanno completato i -12 mesi di terapia per TEV/EP.
- Rivaroxaban dimostra efficacia superiore al placebo nell'end-point di efficacia primaria della recidiva di TEV/EP (1.3% vs 7.1 %  $P < 0.001$ ). Uguale il tasso di sanguinamenti ( $p < 0.001$ )

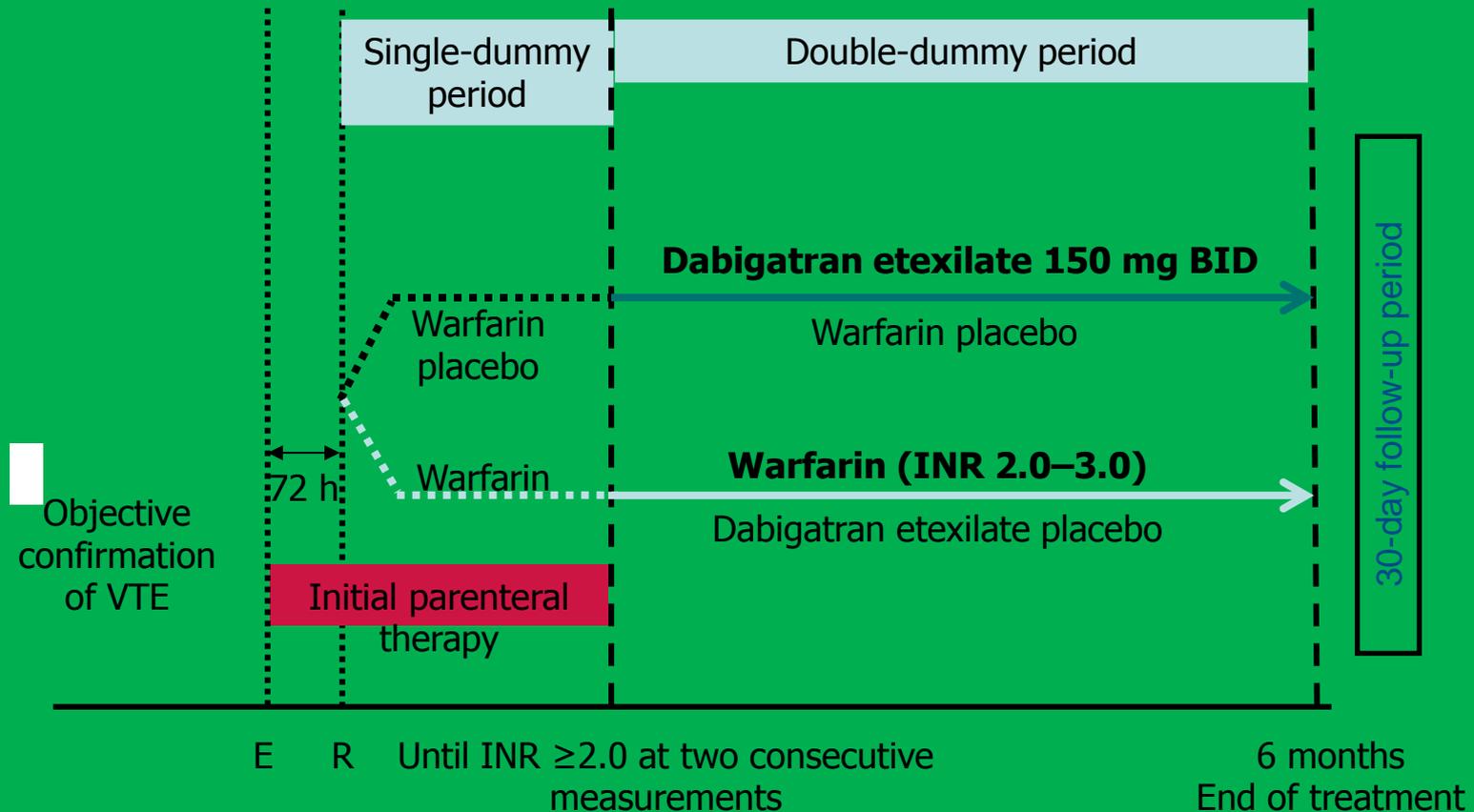
# AMPLIFY study design



An event-driven, non-inferiority study

Non-inferiority margin = upper 95% CI limit 1.80; 3.5% points for risk difference

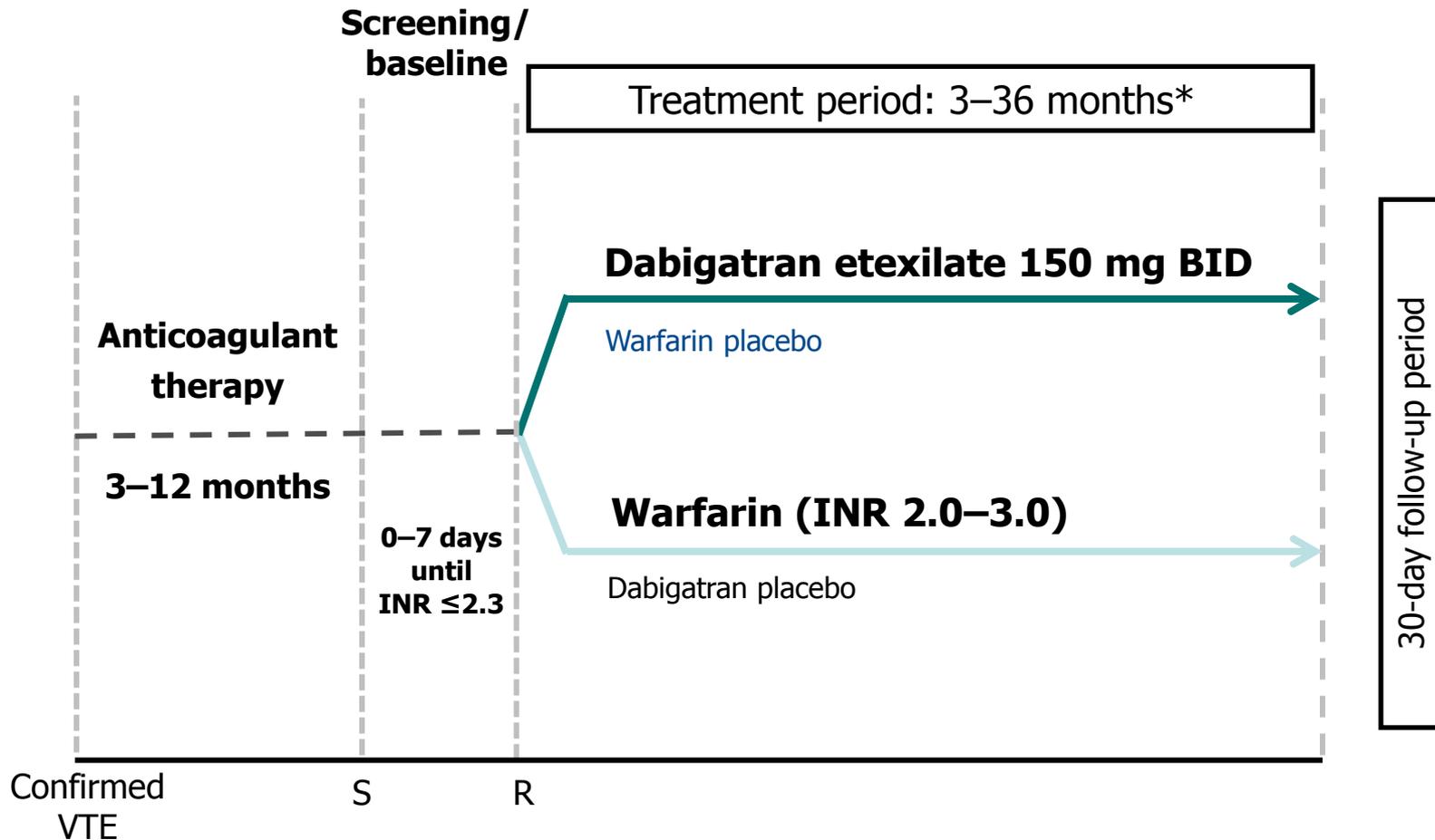
# RE-COVER™/RE-COVER™ II study design



Non-inferiority study

Non-inferiority margin = upper 95% CI limit 2.75; 3.6% points for risk difference

# RE-MEDY™ study design



\*Original protocol: 3–6 months of pretreatment, then 18 months on study drug; amendment allowed 3–12 months of pretreatment, then up to 36 months on study drug

Schulman S et al. N Engl J Med 2013;368:709–18

# RE-SONATE™ 1-year post-treatment follow-up: rationale

- Undertaken to address:
  - Is there an increase in VTE recurrence following discontinuation of study treatment?
  - Is dabigatran etexilate effective and safe in the extended secondary prophylaxis after VTE?
- A protocol amendment was implemented 6 months after recruitment of the first patient to extend follow-up to 12 months after completion of study treatment in the RE-SONATE™ trial

## **Analysis set**

- The extended follow-up population, used for the analysis of efficacy in patients who continued into this period, was a subset of the full analysis set, including patients who signed the consent form for the relevant protocol amendment

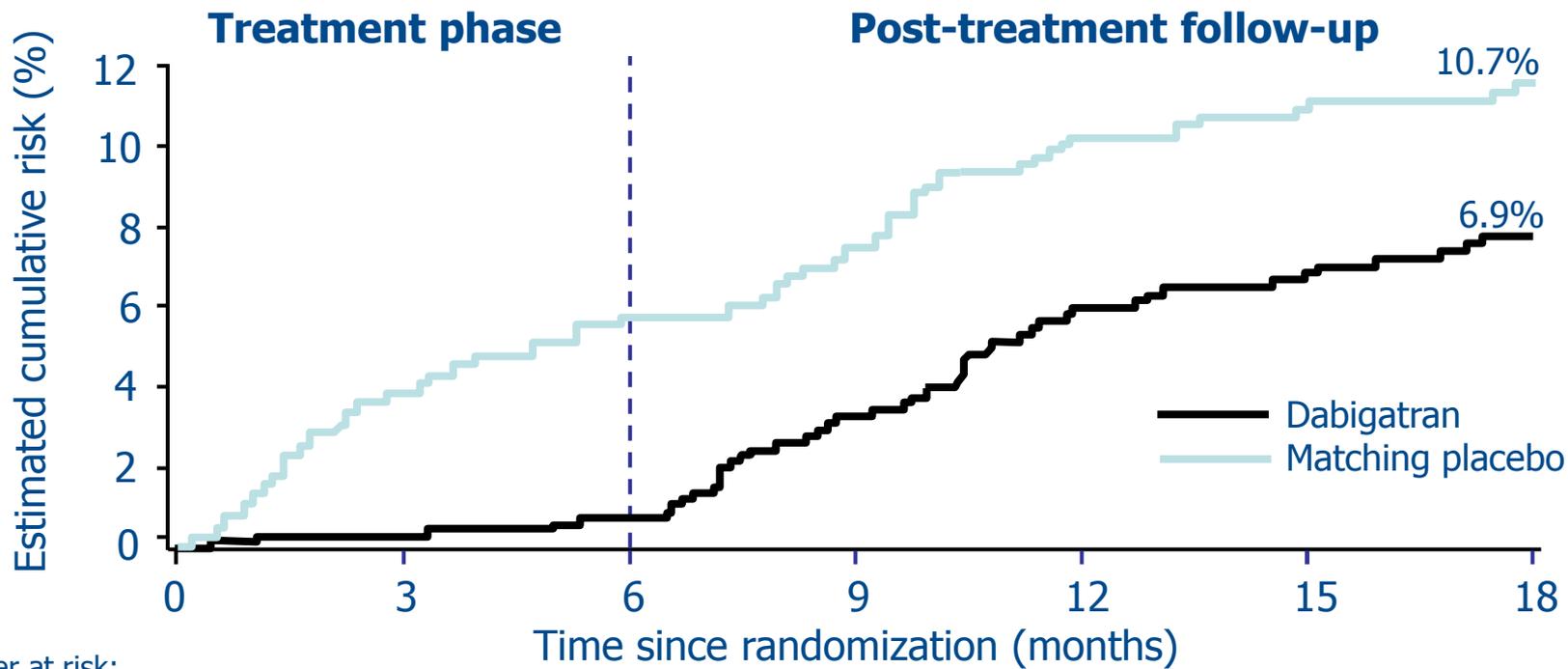
# RE-SONATE™ 1-year post-treatment follow-up: rationale

- Undertaken to address:
  - Is there an increase in VTE recurrence following discontinuation of study treatment?
  - Is dabigatran etexilate effective and safe in the extended secondary prophylaxis after VTE?
- A protocol amendment was implemented 6 months after recruitment of the first patient to extend follow-up to 12 months after completion of study treatment in the RE-SONATE™ trial

## Analysis set

- A 1-year post-treatment follow-up period was included in the RE-SONATE™ trial. The total post-treatment follow-up period in EINSTEIN-EXT and AMPLIFY-EXT was 30 days

# RE-SONATE™ 1-year post-treatment follow-up: cumulative risk of recurrent VTE\*



Number at risk:

|                  |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Dabigatran       | 681 | 667 | 651 | 591 | 557 | 503 | 186 |
| Matching placebo | 662 | 615 | 586 | 537 | 502 | 461 | 171 |

HR at 18 months: 0.61; 95% CI: 0.42–0.88

P=0.001 at 6 months  
P=0.006 at 12 months  
P=0.03 at 18 months

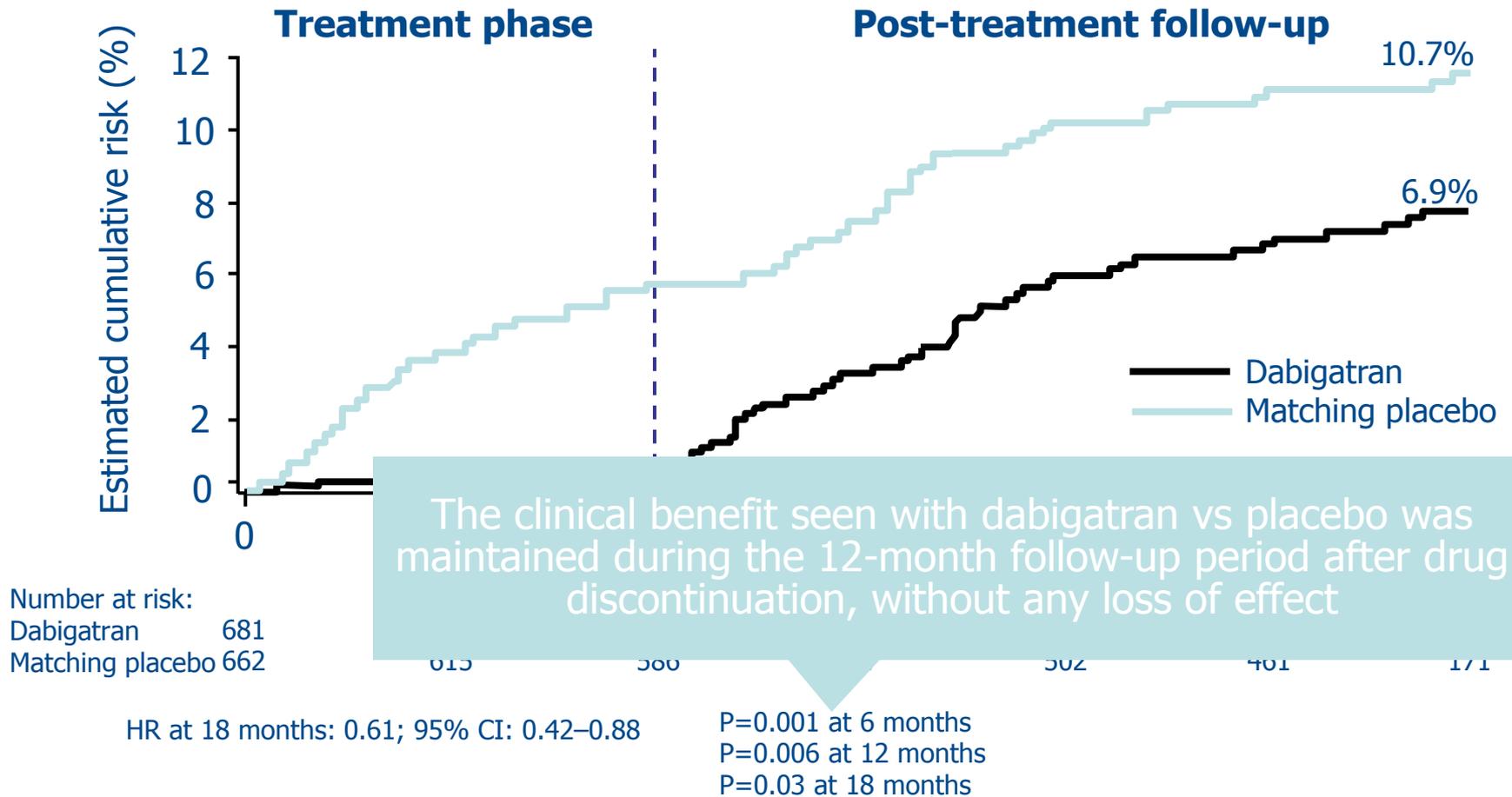
\*Including DVT, fatal/non-fatal PE, and unexplained death

Extended follow-up completed for 1323 patients who underwent randomization and received study drug

12 month post-discontinuation follow-up was not undertaken in EINSTEIN-EXT or AMPLIFY-EXT

Schulman S et al. N Engl J Med 2013;368:709–18

# RE-SONATE™ 1-year post-treatment follow-up: cumulative risk of recurrent VTE\*



\*Including DVT, fatal/non-fatal PE, and unexplained death

Extended follow-up completed for 1323 patients who underwent randomization and received study drug

12 month post-discontinuation follow-up was not undertaken in EINSTEIN-EXT or AMPLIFY-EXT

Schulman S et al. N Engl J Med 2013;368:709–18

# Qual è la novità dei NAO in TEV

- Breve emivita e immediato effetto anticoagulante
- Risposta anticoagulante prevedibile, non necessario monitoraggio
- Riduzione dei tempi di degenza con effetto diretto e indiretto sui costi

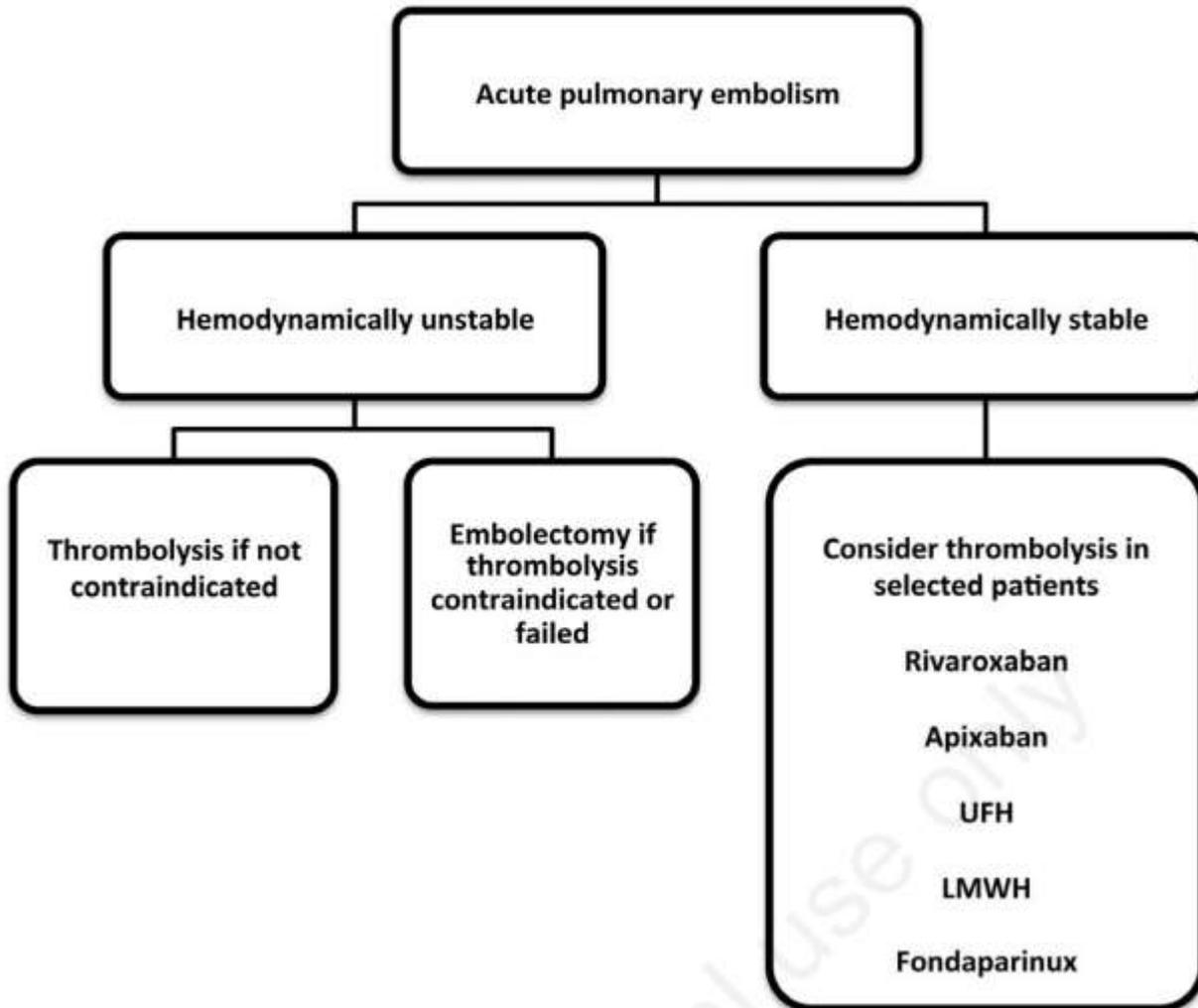
## Possible approach with NOACs for venous thromboembolism treatment.

| Acute phase<br>(first 5-7 days)                                  | Long-term phase<br>(from first week to three months) | Extended phase<br>(from three months to twelve months to indefinitely) |
|--|--|--|
| Conventional care with overlapping                               |  |  |
| Parenteral drugs:<br>Thrombolysis<br>UFH<br>LMWH<br>Fondaparinux |  |  |
| VKAs   |  |  |
| New scenario with switching                                      |  |  |
| Parenteral drugs:<br>Thrombolysis<br>UFH<br>LMWH<br>Fondaparinux | NOACs:<br>Dabigatran<br>Edoxaban                     |  |
| New scenario with single drug approach                           |  |  |
| NOACs:<br>Rivaroxaban<br>Apixaban                                |  |  |

Terapia EP qual è il ruolo dei  
NAO?

- EINSTEIN-PE e AMPLIFY hanno dimostrato che rivaroxaban e apixaban sono efficaci e sicuri come la terapia tradizionale nel trattamento della EP emodinamicamente stabile

# Possible approach in the acute phase of pulmonary embolism



Presentazione

Trial Clinici e Linee Guida

Stroke ischemico e FANV

TEV

**Sindrome coronarica acuta**

Chirurgia ortopedica

Chirurgia elettiva

Management

Pazienti Anziani

Insufficienza Renale Cronica

Epatopatici

Gestione dei sanguinamenti

Prospettive future

Conclusioni

Appropriatezza  
prescrittiva degli  
anticoagulanti orali

***G. Triolo***



# NAO e sindrome coronarica acuta

- La doppia antiaggregazione piastrinica con aspirina e clopidogrel rappresenta la terapia standard in pazienti con sindrome coronarica acuta.

# ATLAS ACS 2–TIMI 51

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

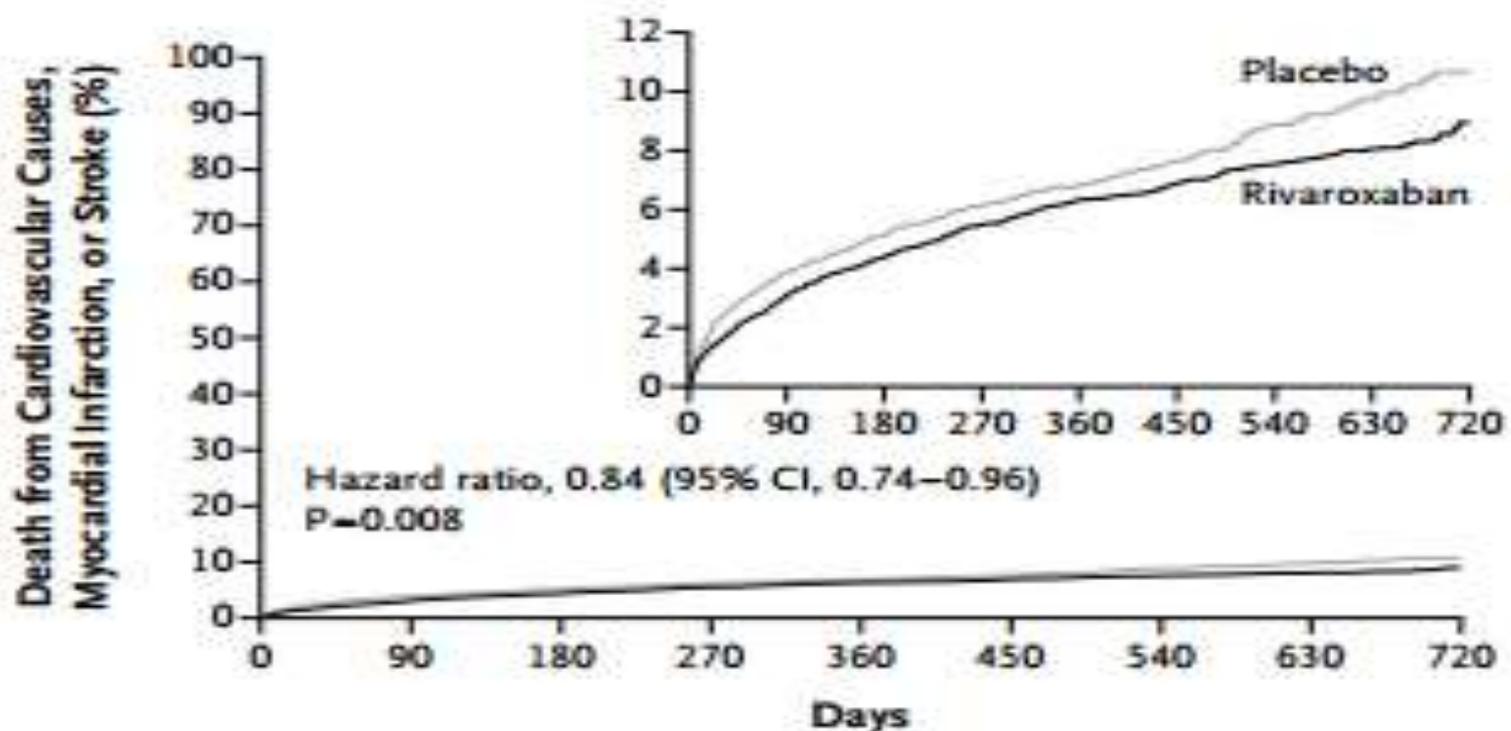
JANUARY 5, 2012

VOL. 366 NO. 1

### Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome

Jessica L. Mega, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Jean-Pierre Bassand, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Christoph Bode, M.D., Paul Burton, M.D., Ph.D., Marc Cohen, M.D., Nancy Cook-Bruns, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Shinya Goto, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Alexei N. Plotnikov, M.D., David Schneider, M.D., Xiang Sun, Ph.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., and C. Michael Gibson, M.D., for the ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators\*

ABSTRACT



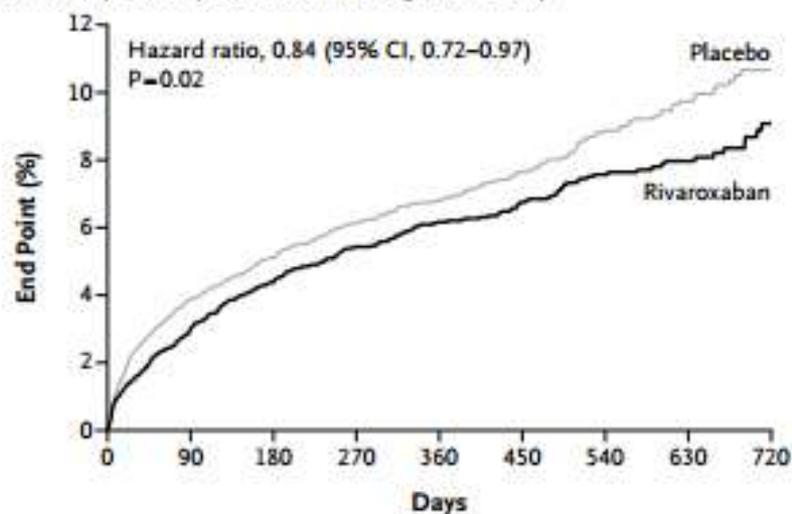
**No. at Risk**

|             |        |      |      |      |      |      |      |      |     |
|-------------|--------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Rivaroxaban | 10,229 | 8817 | 7797 | 6324 | 5137 | 3967 | 2830 | 1747 | 831 |
| Placebo     | 5,113  | 4437 | 3974 | 3253 | 2664 | 2059 | 1460 | 878  | 421 |

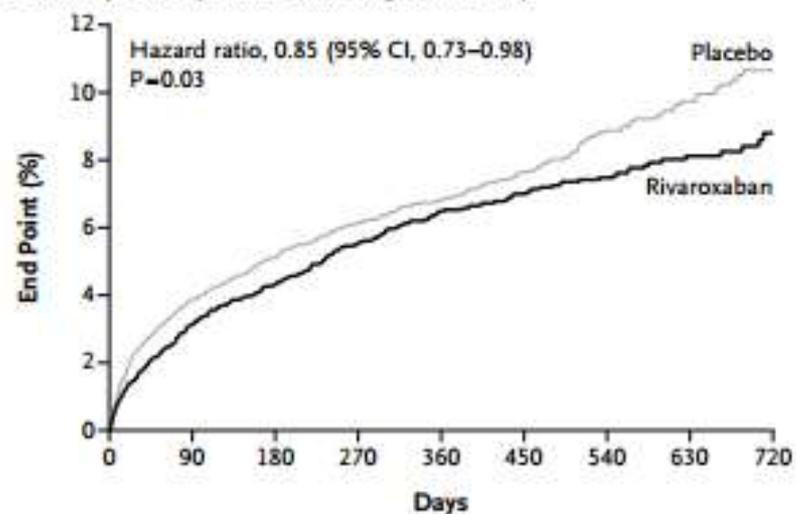
**Figure 1. Cumulative Incidence of the Primary Efficacy End Point.**

The primary efficacy end point consists of death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke. According to these results, the composite end point would be prevented in 1 patient if 56 patients were treated for 2 years with rivaroxaban. The P value is for the modified intention-to-treat analyses. P=0.002 for the intention-to-treat analysis.

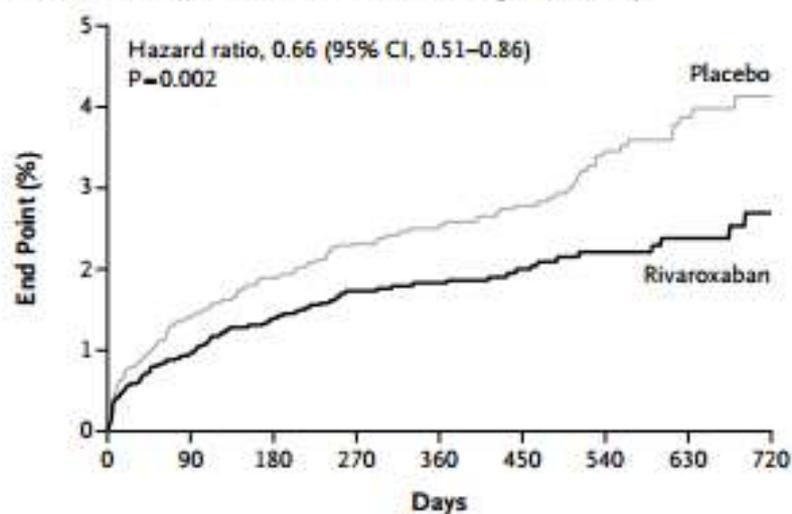
**A Primary Efficacy End Point, 2.5 mg Twice Daily**



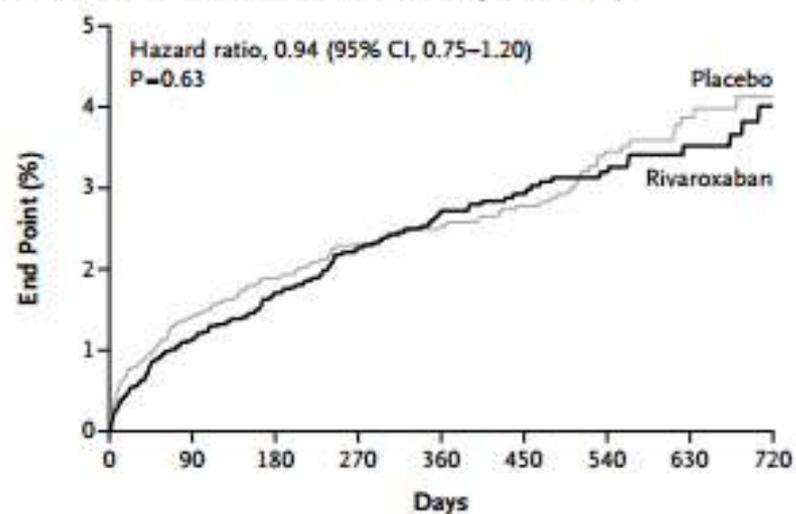
**B Primary Efficacy End Point, 5 mg Twice Daily**



**C Death from Cardiovascular Causes, 2.5 mg Twice Daily**



**D Death from Cardiovascular Causes, 5 mg Twice Daily**



**Figure 3. Cumulative Incidence of Efficacy End Points, According to Rivaroxaban Dose.**

The primary efficacy end point consists of death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke. The P values are for the modified intention-to-treat analyses. The P values for the intention-to-treat analyses are P=0.007 in Panel A, P=0.01 in Panel B, P=0.005 in Panel C, and P=0.57 in Panel D.

Presentazione

Trial Clinici e Linee Guida

Stroke ischemico e FANV

TEV

Sindrome coronarica acuta

**Chirurgia**

Management

Pazienti Anziani

Insufficienza Renale Cronica

Epatopatici

Gestione dei sanguinamenti

Prospettive future

Conclusioni

Appropriatezza  
prescrittiva degli  
anticoagulanti orali

**G. Triolo**



# Come utilizzare i nuovi anticoagulanti nella chirurgia

# Quando è necessario interrompere la terapia in chirurgia

- le raccomandazioni consigliano di sospendere i VKA cinque giorni prima dell'intervento e riassumerli 24-48 h dopo.

Circulation 2012; 126:1630-9

# Quando è necessario interrompere la terapia in chirurgia

- Nei pazienti ad alto rischio in cui il rischio embolico supera il rischio di sanguinamento è strettamente raccomandato l'utilizzo di EBPM.
- L'EBPM a dosaggi anticoagulanti può essere iniziata cinque giorni prima della procedura, stoppata 24 prima dell'intervento e ripresa 12-24 ore dopo la procedura.

- Tuttavia una recente metanalisi ha dimostrato che questo tipo di terapia è associato con un alto rischio emorragico senza un vantaggio nella riduzione del rischio embolico

Circulation 2012; 126:1630-9

- Vi sono poche evidenze in letteratura sull'utilizzo dei NAO nel real world.

- Nello studio RE-LY, il rischio di sanguinamento nel periodo peri-procedurale era simile per entrambe le dosi di dabigatran (110 mg per due e 150 mg per due) e warfarin, ma il tempo medio di stop del farmaco prima della procedura invasiva era significativamente più bassa nei pazienti trattati con dabigatran (mediana 2 giorni) rispetto al gruppo trattato con warfarin (mediana 5 giorni).

- In base a queste evidenze nelle raccomandazioni pratiche nei pazienti trattati con NOAC bisogna soprattutto identificare il livello di urgenza dell'intervento e conseguentemente considerare il problema:
- rischio trombotico ed emorragico della procedura del paziente;
- emivita NAO (che è più breve dei VKA) nei pazienti con funzione normale e alterata;
- insorgenza dell'effetto coagulante dei NAO (circa due ore);
- la dose e i tempi dell'ultima assunzione del farmaco;
- la possibilità di utilizzare farmaci che bloccano l'anticoagulante in caso di procedure in urgenza.

# Chirurgia elettiva

- terapia con NAO deve essere stoppata (circa 24 ore prima l'inizio dell'intervento) e ripresa quando è stata ristabilizzata una normale emostasi.
- Se l'intervento in emergenza è necessario
  - Determinare il test del tempo di protrombina con l'uso di un reagente sensibile - rivaroxaban-
  - determinazione cromogenica anti fattore Xa (Rotachrom) (per riv e apix)
  - la determinazione del tempo di tromboplastina il tempo di trombina diluito possono essere usati per determinare l'attività anticoagulante nel sangue.

**Se l'intervento in emergenza è ad alto rischio emorragico e vi è un'elevata attività anticoagulante possono essere utilizzati in urgenza i concentrati di protrombina (PCCs).**

Presentazione

Trial Clinici e Linee Guida

Stroke ischemico e FANV

TEV

Sindrome coronarica acuta

Chirurgia

## **Management**

Pazienti Anziani

Insufficienza Renale Cronica

Epatopatici

Gestione dei sanguinamenti

Prospettive future

Conclusioni

Appropriatezza  
prescrittiva degli  
anticoagulanti orali

***G. Triolo***



# Indicazioni Terapeutiche

## Apixaban

- Prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o ginocchio
- Prevenzione ictus o embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV con 1 o più fattori di rischio, quali precedenti ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), età >75 anni, ipertensione arteriosa, Diabete Mellito tipo 2, insufficienza cardiaca sintomatica (classe NYHA>II)

# Indicazioni Terapeutiche Dabigatran

- Prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o ginocchio
- Prevenzione ictus o embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV con 1 o più fattori di rischio, quali precedenti ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), età >75 anni, ipertensione arteriosa, Diabete Mellito tipo 2, insufficienza cardiaca sintomatica (classe NYHA>II)  
Età <65 associato a DM, Ipertensione, Coronaropatia

# Indicazioni Terapeutiche Rivaroxaban

- Prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o ginocchio
- Prevenzione ictus o embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV con 1 o più fattori di rischio, quali precedenti ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), età >75 anni, ipertensione arteriosa, Diabete Mellito tipo 2, insufficienza cardiaca sintomatica (classe NYHA>II)
- Trattamento della TVP e EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP nell'adulto

**Table 2. Standard doses of DOACs in phase III randomized clinical trials.**

|  | <b>DABIGATRAN</b>        | <b>RIVAROXABAN</b>                             | <b>APIXABAN</b>                             |
|--|--------------------------|--|---|
| VTE                                    |                          |  |   |
| Prevention in major orthopedic surgery | 150 mg od or 220 mg od   | 10 mg od                                       | 2.5 mg bid                                  |
| Treatment                              | 150 mg bid               | 15 mg bid for three weeks followed by 20 mg od | 10 mg bid for one week followed by 5 mg bid |
| Prevention in the medical patient      | /                        | 10 mg od                                       | 2.5 bid                                     |
| NVAF                                   | 110 mg bid or 220 mg bid | 20 mg od                                       | 5 mg bid                                    |
| ACS                                    | /                        | 2.5 mg or 5 mg bid                             | 5 mg bid                                    |

VTE, venous thromboembolism; NVAF, non-valvular atrial fibrillation; ACS, acute coronary syndrome; od, once daily; bid, twice daily.

**Table 4. Drug interactions and dose adjustment for DOACs.**

| <b>Dabigatran</b>   |   |   |                                  |
|---|---|---|----------------------------------|
| Caution but use possible at standard dose   | Caution<br>Reduce dose to 110 mg bid  | Not recommended   | Contraindicated                  |
| Atorvastatin, diclofenac, pantoprazole, clopidogrel, digoxin, amiodarone, quinidine, clarithromycin | Verapamil   | Dronedarone, carbamazepine, rifampicin, phenytoin, anti-retroviral drugs                                      | Azoles, tacrolimus, cyclosporine |
| <b>Anti-Xa</b>  |   |   |                                  |
| Caution but use possible at standard dose   | Caution<br>The anticoagulant effect could be reduced because inducers of P-glycoprotein or cytochrome 3A4 | Caution<br>The anticoagulant effect could be increased because inhibitors of P-glycoprotein or cytochrome 3A4 | Contraindicated                  |
| Digoxin, atorvastatin, midazolam  | Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, hypericum  | Fluconazole, erythromycin, clarythromycin, amiodarone, verapamil  | Azoles, anti-retroviral drugs    |

# Mancata assunzione di una somministrazione

## La regola delle 6 ore

| <i>Tempo dalla mancata assunzione</i> | <i>Raccomandazioni</i>   |
|---------------------------------------|--|
| <6 ore                                | Il paziente dovrebbe assumere la somministrazione mancata            |
| >6 ore                                | Il paziente dovrebbe aspettare fino alla somministrazione successiva |

Presentazione

Trial Clinici e Linee Guida

Stroke ischemico e FANV

TEV

Sindrome coronarica acuta

Chirurgia

Management

**Pazienti Anziani**

Insufficienza Renale Cronica

Epatopatici

Gestione dei sanguinamenti

Prospettive future

Conclusioni

Appropriatezza  
prescrittiva degli  
anticoagulanti orali

**G. Triolo**



# Quando modificare i dosaggi

## Paziente anziano

- Nella prevenzione della TEV in chirurgia ortopedica,
  - dabigatran deve essere ridotta a 150 mg in pz di età sup a 75 anni
- Rivaroxaban e apixaban non richiedono aggiustamenti della dose nel trattamento del TEV nei pazienti di età sup a 75 anni.
  - Per questo sottogruppo di pazienti, gli esperti raccomandano una riduzione a 15 mg invece che 20 mg di riv a lungo termine se il rischio di sanguinamento supera il rischio di TEV ricorrente
- Nella FANV nei pz di età sup a 80 anni basse dosi di dabigatran (110 mg x 2).
- In pz di età superiore a 75 anni, dabigatran deve essere usato a basse dosi solo in quelli con alto rischio di sanguinamento
- Apixaban ridurre la dose di 2.5 mg x 2 nei pz di età sup a 80 anni quando hanno un peso meno di 60 Kg o valori di creatinina superiore a 1.5 mg/dL.

# Aggiustamenti in base al peso

- Dabigatran al dosaggio di 110 mg x 2 può essere usato nei pazienti con peso inferiore a 60 Kg.
- Variazioni del dosaggio di rivaroxaban non sono richiesti nei pazienti nel più basso range di peso.
- Le modifiche di posologia di apixaban è necessaria quando il peso corporeo è inferiore a 60 Kg e quando i livelli di creatinina sono superiori a 1.5 mg/dL o in età avanzata.
- Non vi sono variazioni di dose nei pazienti obesi.

Presentazione

Trial Clinici e Linee Guida

Stroke ischemico e FANV

TEV

Sindrome coronarica acuta

Chirurgia

Management

Pazienti Anziani

**Insufficienza Renale Cronica**

Epatopatici

Gestione dei sanguinamenti

Prospettive future

Conclusioni

Appropriatezza  
prescrittiva degli  
anticoagulanti orali

**G. Triolo**



# Eliminazione renale

- 80% della dose di Dabigatran
- 33% di rivaroxaban
- 25% di apixaban

# Insufficienza renale

- Dabigatran è **assolutamente controindicato** nei pazienti con severa insufficienza renale (clearance < 30).
- basse dosi di dabigatran possono essere usate nei pazienti con insufficienza renale moderata (Clearance < 30-49) che hanno età > 75 + alto rischio emorragico,
- negli altri casi:
  - il dabigatran va usato al dosaggio di 150 mg nei pazienti con insufficienza renale moderata.

# I nuovi farmaci anticoagulanti orali

## – Funzionalità renale nelle Linee guida ESC 2012

| Raccomandazioni   | Classe | Livello |
|---|--------|---------|
| E' raccomandata la valutazione della funzionalità renale basale e periodica (per mezzo della ClCr) per i pazienti in trattamento con NAO; la valutazione dovrebbe essere effettuata annualmente eccetto che per i pazienti con insufficienza renale moderata, per i quali la ClCr dovrebbe essere valutata 2-3 volte all'anno | IIa    | A       |
| I nuovi anticoagulanti orali (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) non sono raccomandati nei pazienti con insufficienza renale cronica (ClCr <30 mL/min)   | III    | A       |

Presentazione

Trial Clinici e Linee Guida

Stroke ischemico e FANV

TEV

Sindrome coronarica acuta

Chirurgia

Management

Pazienti Anziani

Insufficienza Renale Cronica

**Epatopatici**

Gestione dei sanguinamenti

Prospettive future

Conclusioni

Appropriatezza  
prescrittiva degli  
anticoagulanti orali

**G. Triolo**



# Malattie epatiche

tutti i NAO sono controindicati nei pazienti con cirrosi in classe C di Child-Pugh o quando i livelli delle transaminasi sono due volte la norma.

Presentazione

Trial Clinici e Linee Guida

Stroke ischemico e FANV

TEV

Sindrome coronarica acuta

Chirurgia

Management

Pazienti Anziani

Insufficienza Renale Cronica

Epatopatici

**Gestione dei sanguinamenti**

Prospettive future

Conclusioni

Appropriatezza  
prescrittiva degli  
anticoagulanti orali

***G. Triolo***



**Table 1. Classification of bleedings in phase III randomized clinical trials on DOACs in non-valvular atrial fibrillation.**

|   | <b>RE-LY<br/>(Dabigatran)</b>   | <b>ROCKET-AF<br/>(Rivaroxaban)</b>  | <b>ARISTOTLE<br/>(Apixaban)</b>   |
|---|---|---|---|
| Major bleedings                         | <p>Hemoglobin fall of at least 2 g/L or bleeding requiring at least 2 packs of red cells or symptomatic bleeding in a critical site</p> <p>Sub-group of major bleedings:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Life-threatening bleedings</li> <li>• Fatal</li> <li>• Symptomatic intracranial bleeding</li> <li>• Hemoglobin fall of at least 5 g/L</li> <li>• Bleeding requiring at least 4 packs of red cells or vasoactive drugs or surgical approach</li> </ul> | <p>Fatal or hemoglobin fall of at least 2 g/L or bleeding requiring at least 2 packs of red cells or symptomatic bleeding in a critical site:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intracranial and central nervous system</li> <li>• Eye</li> <li>• Thorax</li> <li>• Pericardium</li> <li>• Peritoneum and retro-peritoneum</li> <li>• Joints</li> <li>• Gastrointestinal tract</li> <li>• Compartmentalization syndrome</li> </ul> | <p>Fatal or hemoglobin fall of at least 2 g/L or bleeding requiring at least 2 packs of red cells or symptomatic bleeding in a critical site</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intracranial and central nervous system</li> <li>• Eye</li> <li>• Thorax</li> <li>• Pericardium</li> <li>• Peritoneum and retro-peritoneum</li> <li>• Joints</li> <li>• Gastro-intestinal tract</li> <li>• Compartmentalization syndrome</li> </ul> |
| Clinically relevant non major bleedings | Not contemplated  | Evident bleedings not classified as major but requiring medical evaluation, temporary discontinuation or delay in next dose, proving pain or limiting activities of daily living  | Bleeding requiring hospitalization, medical or surgical treatment, changing of antithrombotic treatment   |
| Minor bleedings                         | All others not entering in major bleedings definition   | All others not entering in major bleedings or clinically relevant non-major bleedings   | All others not entering in major bleedings or clinically relevant non-major bleedings   |

# Urgente reversal

Vitamina K dipendenti:

- ✓ plasma fresco
- ✓ Fattore VII attivato ricombinante
- ✓ vitamina K
- ✓ PPCS

# Urgente reversal per NAO

- Concentrati del complesso protrombinico attivato (FEIBA)
  - Fattore II, VII, IX , X (sia in forma attiva che inattiva)
  - Dose: 50 UI/Kg
- Fattore VIIa ricombinante
  - 90-100 mcg/Kg
- Concentrati fattori II e X della coagulazione

# Urgente reversal per NAO

## Dabigatran

- Dialisi
- Carbone vegetale attivo in caso di sovradosaggio

Presentazione

Trial Clinici e Linee Guida

Stroke ischemico e FANV

TEV

Chirurgia ortopedica

Chirurgia elettiva

Sindrome coronarica acuta

Management

Pazienti Anziani

Insufficienza Renale Cronica

Epatopatici

Gestione dei sanguinamenti

**Prospettive future**

Conclusioni

Appropriatezza  
prescrittiva degli  
anticoagulanti orali

**G. Triolo**



# Altri nuovi anticoagulanti orali diretti

- anti Fattore IIa (AZD0837)
- anti-Fattore Xa (betrixaban, letaxaban, darexaban, eribaxaban, LY517717)
  - In fase di studio
- Anti fattore VIIa, VIIIa e IXa
  - in fase di sperimentazione

# Ongoing...

- Disponibilità di test di laboratorio per valutare la concentrazione del farmaco o i suoi effetti della coagulazione
- Antidoto

Presentazione

Trial Clinici e Linee Guida

Stroke ischemico e FANV

TEV

Chirurgia ortopedica

Chirurgia elettiva

Sindrome coronarica acuta

Management

Pazienti Anziani

Insufficienza Renale Cronica

Epatopatici

Gestione dei sanguinamenti

Prospettive future

**Conclusioni**

Appropriatezza  
prescrittiva degli  
anticoagulanti orali

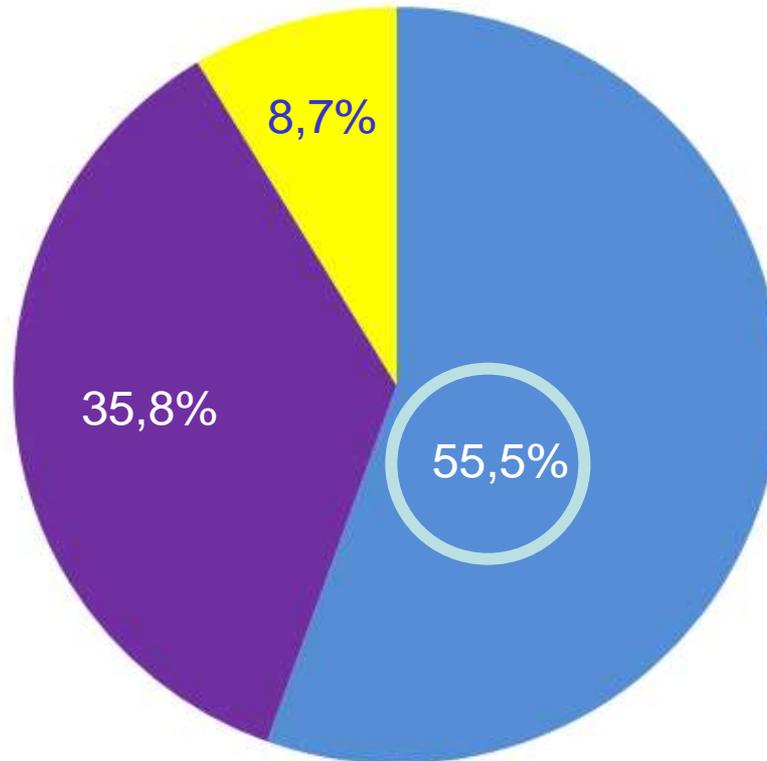
***G. Triolo***





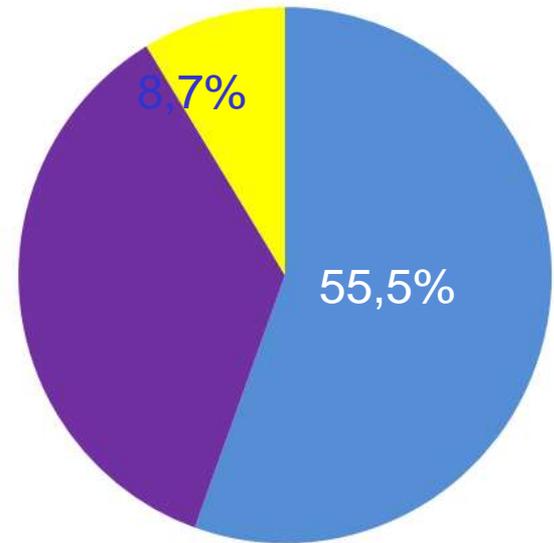
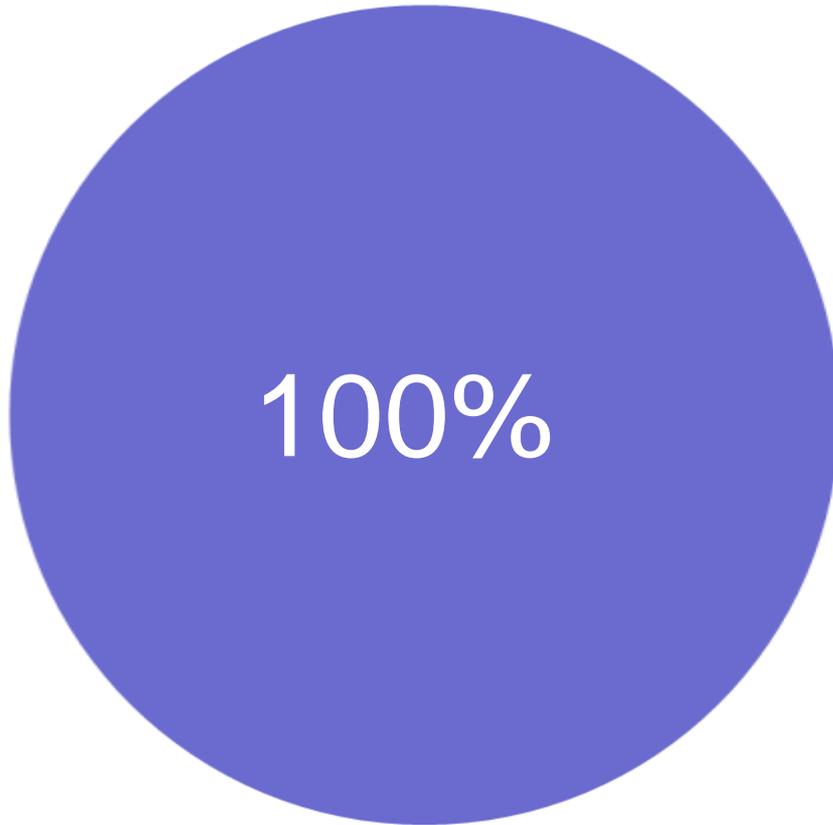
# *Trattamenti antitrombotici in pazienti con Fibrillazione Atriale non valvolare (4.845 paz.)*

# 2012



■ Anticoagulante orale   ■ Altra terapia antitrombotica   ■ Nessun trattamento

20...



■ Anticoagulanti orali