

CONVEGNO

Terapie Anticoagulanti

EVIDENZE ED OPINIONI A CONFRONTO

Cremona, venerdì 4 marzo 2016

Le terapie anticoagulanti
per la prevenzione dello Stroke
nella fibrillazione atriale

Francesco Marongiu

A chi i farmaci AVK



**University of Cagliari,
Cagliari, Italy**



**Internal Medicine and
Haemocoagulopathies Unit**

A chi i farmaci AVK

Pazienti con:

1 TTR >65 %, stabili

2 Protesi meccaniche

3 Cardiopatia ischemica

4 Insufficienza renale

5 Esigenza di emodialisi

Pazienti che preferiscono gli AVK

Pazienti con coagulometri portatili

Documento sull'utilizzo di Dabigatran (Pradaxa)

FCSA

(Federazione dei Centri per la diagnosi della trombosi e
per la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche)

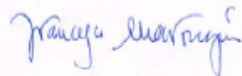
SISSET

(Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi)

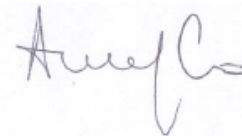
Pazienti da lasciare in trattamento con AVK:

pazienti con INR stabile (TTR > 65 %) e basso rischio emorragico.

Francesco Marongiu
Presidente FCSA



Armando D'Angelo
Presidente SISSET



Quali pazienti lasciare in AVK ?

Pazienti con INR stabile e basso rischio emorragico.

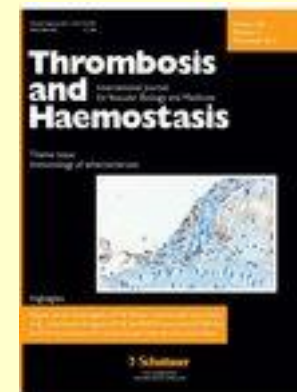
Pazienti con dispepsia (nausea, vomito e diarrea inclusi).

Pazienti che preferiscono continuare con gli AVK nonostante siano stati ben informati dei pro e dei contro dei nuovi farmaci anticoagulanti.

Pazienti con insufficienza renale grave.

Pazienti con condizioni escluse dai Trials.

Pengo et al. Thromb Haemost 2011;106:868-76.



E quindi i DOAC non dovrebbero rappresentare, per motivi di precauzione e non necessariamente di sicurezza, la prima scelta se in quel paziente sono presenti criteri di esclusione inclusi nei *Trials*.

Non si tratta di controindicazioni assolute.



EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL

Consumer goods
Pharmaceuticals

A GUIDELINE ON
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

(SmPC)

September 2009

4.3 Contraindications

In general, patient populations not studied in the clinical trial programme should be mentioned in section 4.4 (**4.4 Special warnings and precautions**) for use and not in this section unless a safety issue can be predicted (e.g. use of renally eliminated substances with narrow therapeutic margin in renal failure patients).

If, however, patients have been excluded from studies due to a contraindication on grounds of safety, they should be mentioned in this section. If applicable a cross-reference to section 4.4 should be made.

Ma se esistono degli impedimenti importanti, e non di comodo, all'uso degli AVK (ad esempio impossibilità a recarsi ad un Centro per il monitoraggio o comunque difficoltà logistiche non superabili etc.),

e se le condizioni presentate dal paziente non riguardano con certezza la sicurezza (insufficienza renale severa, ad esempio),

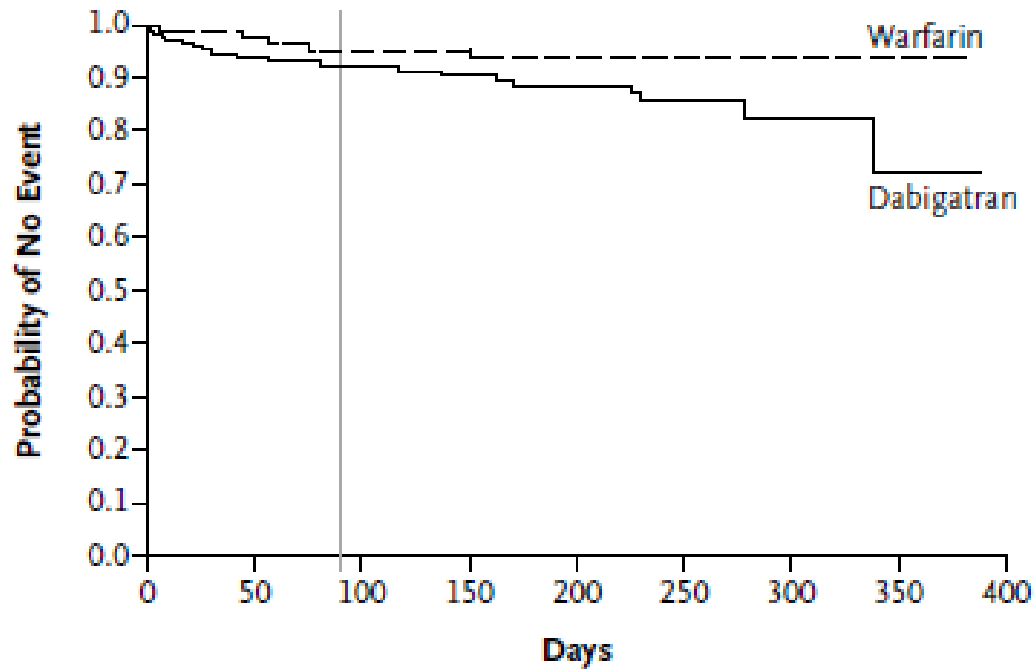
i DOAC potrebbero essere prescritti.

Ma per farlo occorre scrivere il perchè di questa scelta, argomentando, cioè dimostrando di aver ragionato sul problema.

Inoltre sarebbe bene condividere questa scelta con il paziente, possibilmente ottenendo una sua firma (non consenso informato ma condivisione),

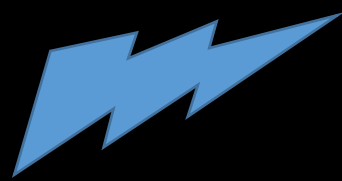
dimostrando di aver informato il paziente sui pro e contro e di avere ottenuto una sua condivisione circa la scelta finale (***Shared decision making***).

First Thromboembolic Event



Dabigatran *versus* warfarin nelle protesi cardiache meccaniche

Studio interrotto per eccesso di ictus e sanguinamento con dabigatran



XII

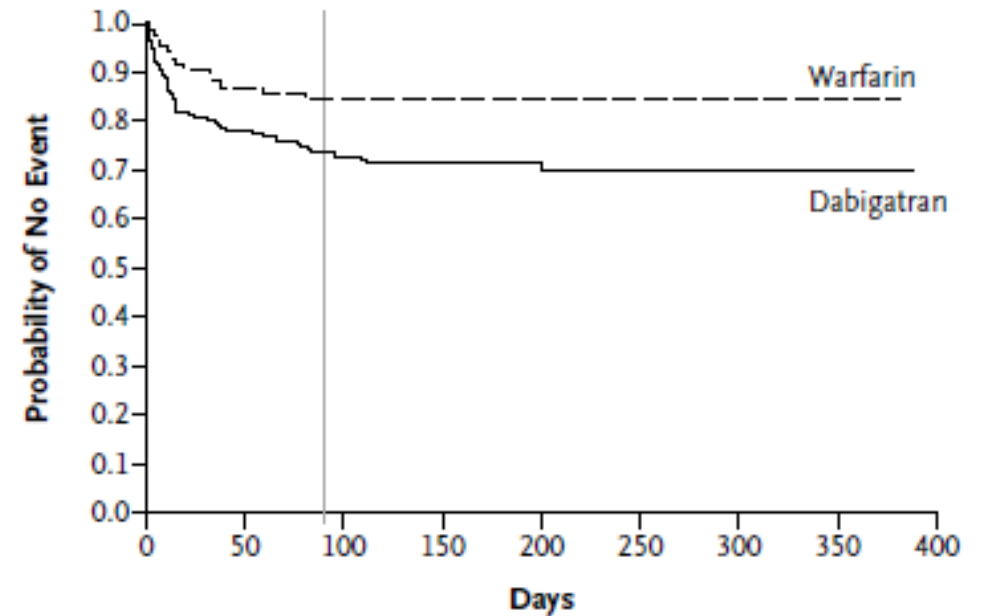
XI

attivazione

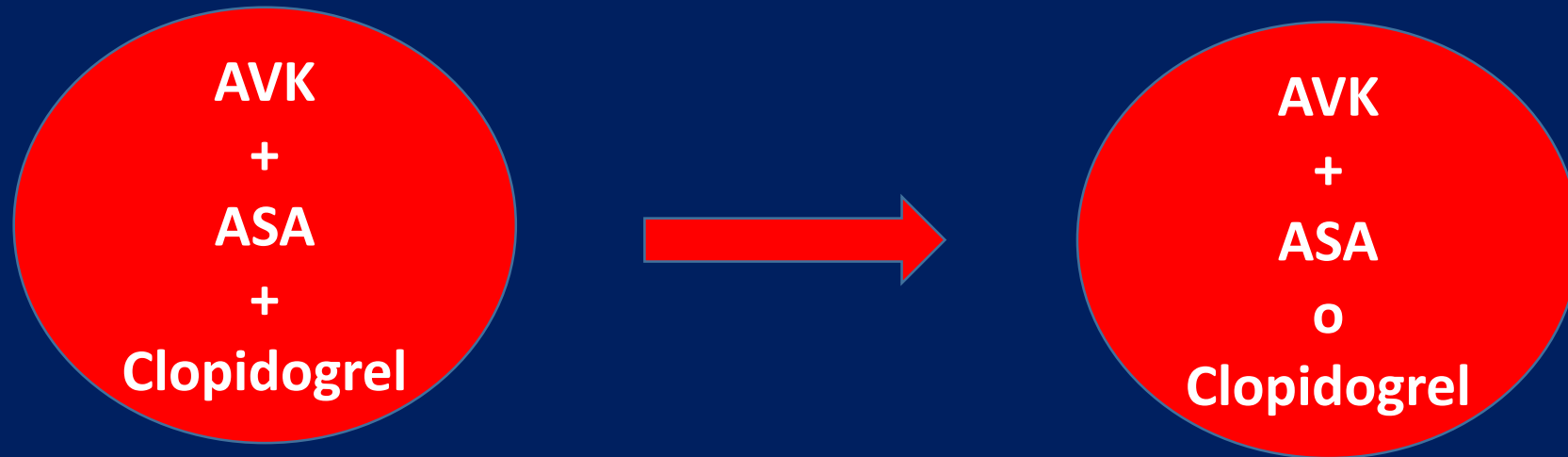
New Engl J Med 2013;369:1206-14

J Am Heart Assoc 2015;4:e002322

First Bleeding Event



Insorgenza di FA in pazienti con storia di SCA da < 1 anno



Un mese (BMS o nuovi DES)

Fino ad un anno

Una più lunga triplice terapia (3-6 mesi) può essere considerata in quei pazienti con DES di prima generazione o quelli con alto rischio aterotrombotico e basso rischio emorragico.

Insorgenza di FA in pazienti con storia di SCA da più di 1 anno

1 VKA come monoterapia (WARIS II)

2 Utilizzo dei DOAC possibile ma evidenza indiretta (*Trials*)

Evento	ASA	Warfarin	Warfarin + ASA
Reinfarto	117/1206	90/1216	69/1208

W + ASA versus ASA: 0.56, 0.41-0.78

W versus ASA: 0.74, 0.55-0.98

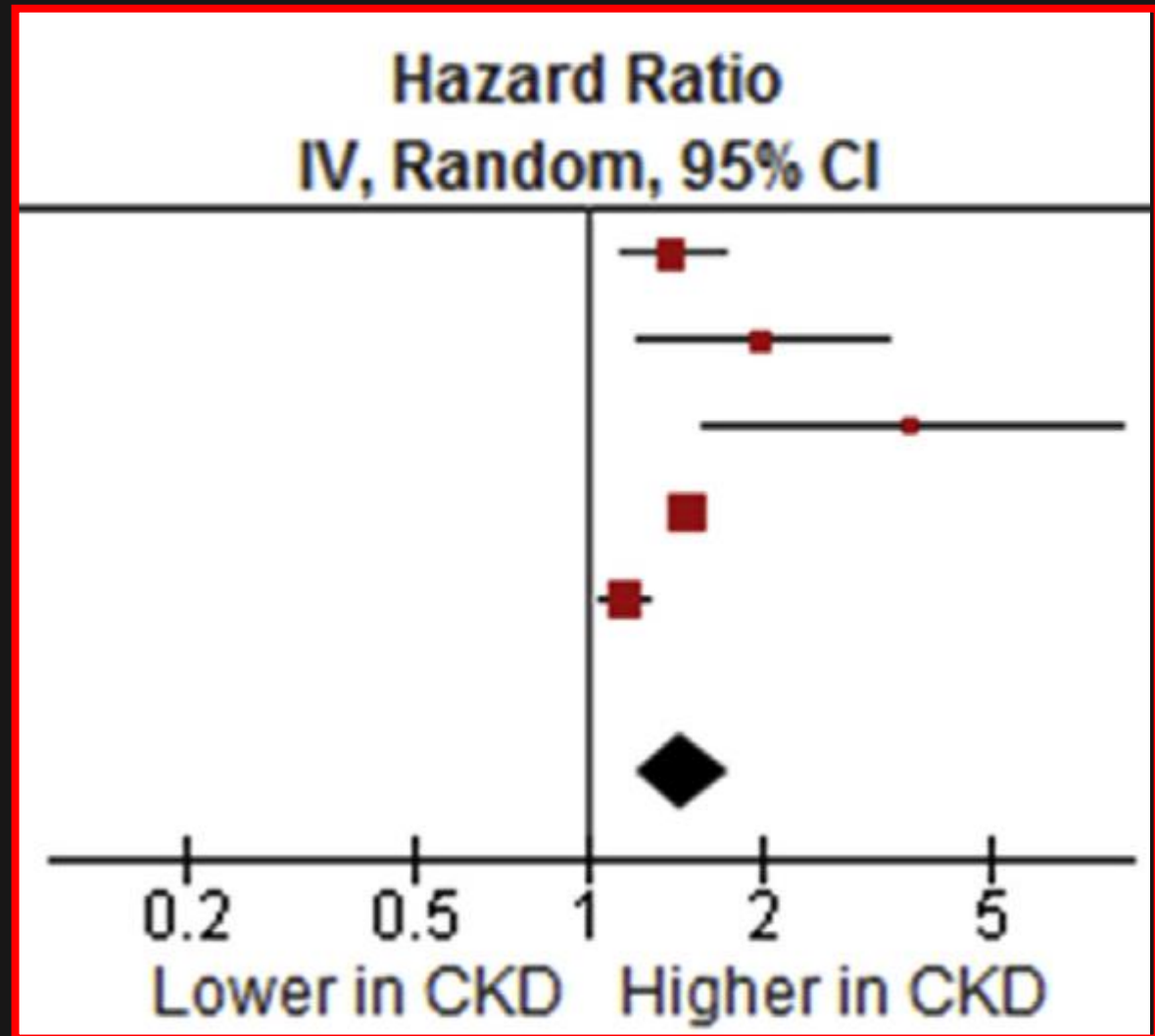
W versus W + ASA: 0.77, 0.56-1.04



WARIS II

Study or Subgroup	Endpoint		Hazard Ratio			Hazard Ratio	
		log[Hazard Ratio]	SE	Weight	IV, Random, 95% CI	Year	IV, Random, 95% CI
Go 2009	IS, SE	0.32930375	0.10570899	23.6%	1.39 [1.13, 1.71]	2009	
Hart 2011	IS, SE	0.69314718	0.2554976	10.0%	2.00 [1.21, 3.30]	2011	
Cha 2012	IS, US, SE, TIA	1.28923265	0.42927407	4.4%	3.63 [1.56, 8.42]	2012	
Olesen 2012	IS, SE, TIA	0.39877612	0.03314178	31.7%	1.49 [1.40, 1.59]	2012	
Friberg 2012	IS, SE, TIA	0.14842001	0.05022453	30.2%	1.16 [1.05, 1.28]	2012	
Total (95% CI)			100.0%		1.46 [1.20, 1.76]		

Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 24.39, df = 4 (P < 0.0001); I² = 84%
 Test for overall effect: Z = 3.88 (P = 0.0001)

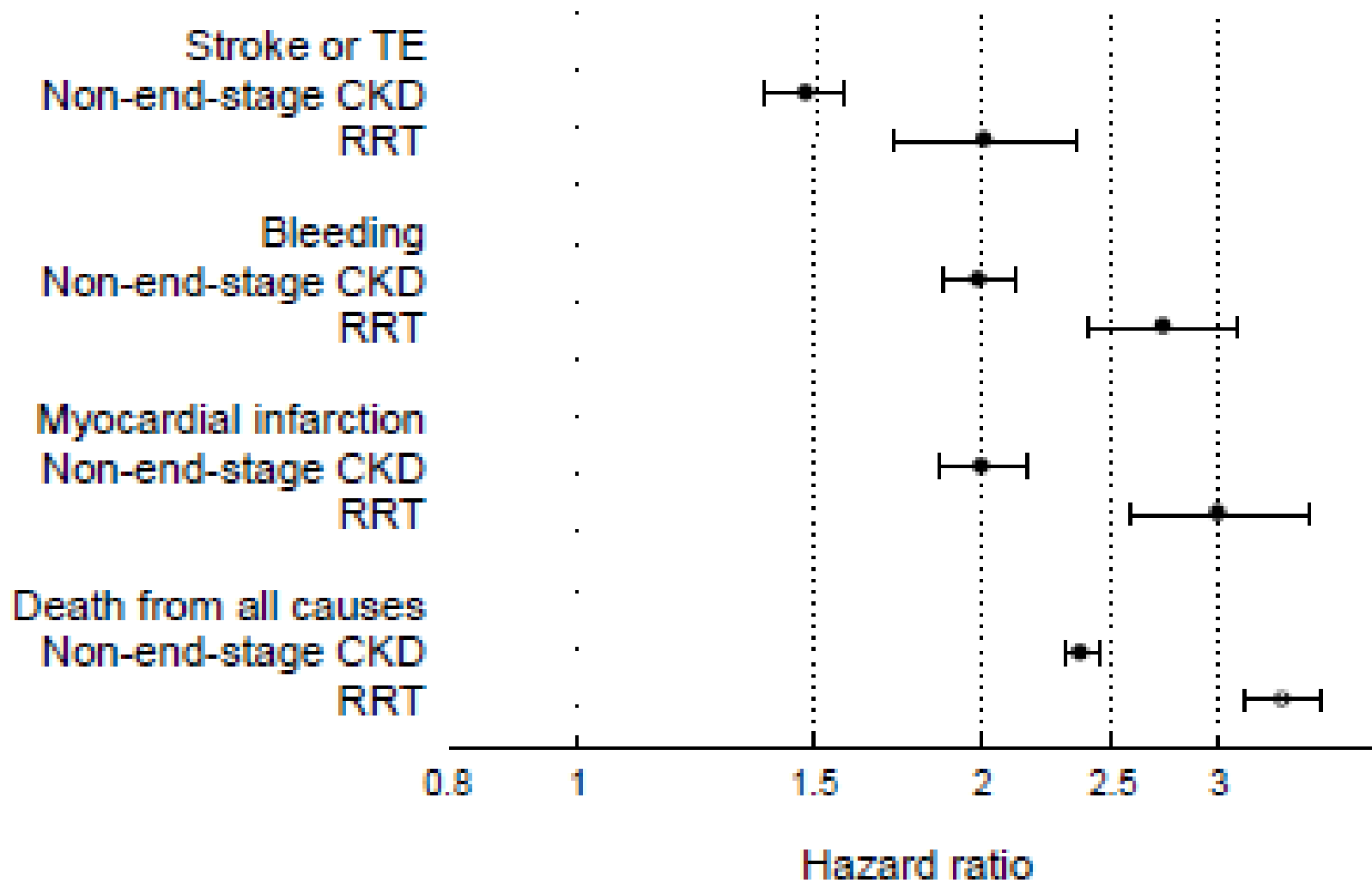


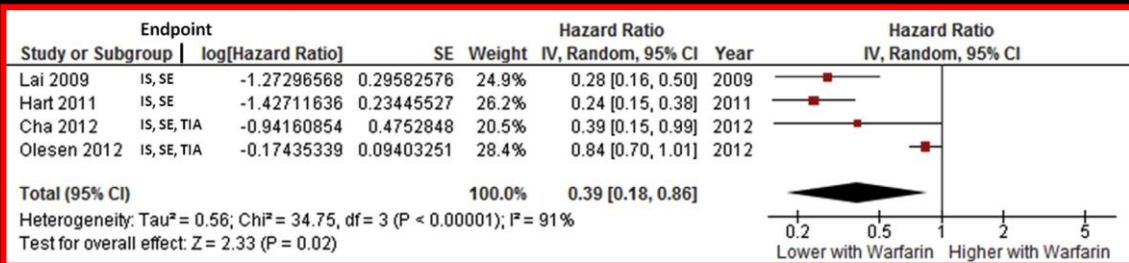
Fibrillazione Atriale e Insufficienza renale: aumentato rischio per cardioembolismo

HR: 1.46, 1.20-1.76

eGFR 30 to 60 ml/min

**Risk with non-end-stage chronic kidney disease (CKD) and renal replacement therapy (RRT)
in patients with non-valvular atrial fibrillation**

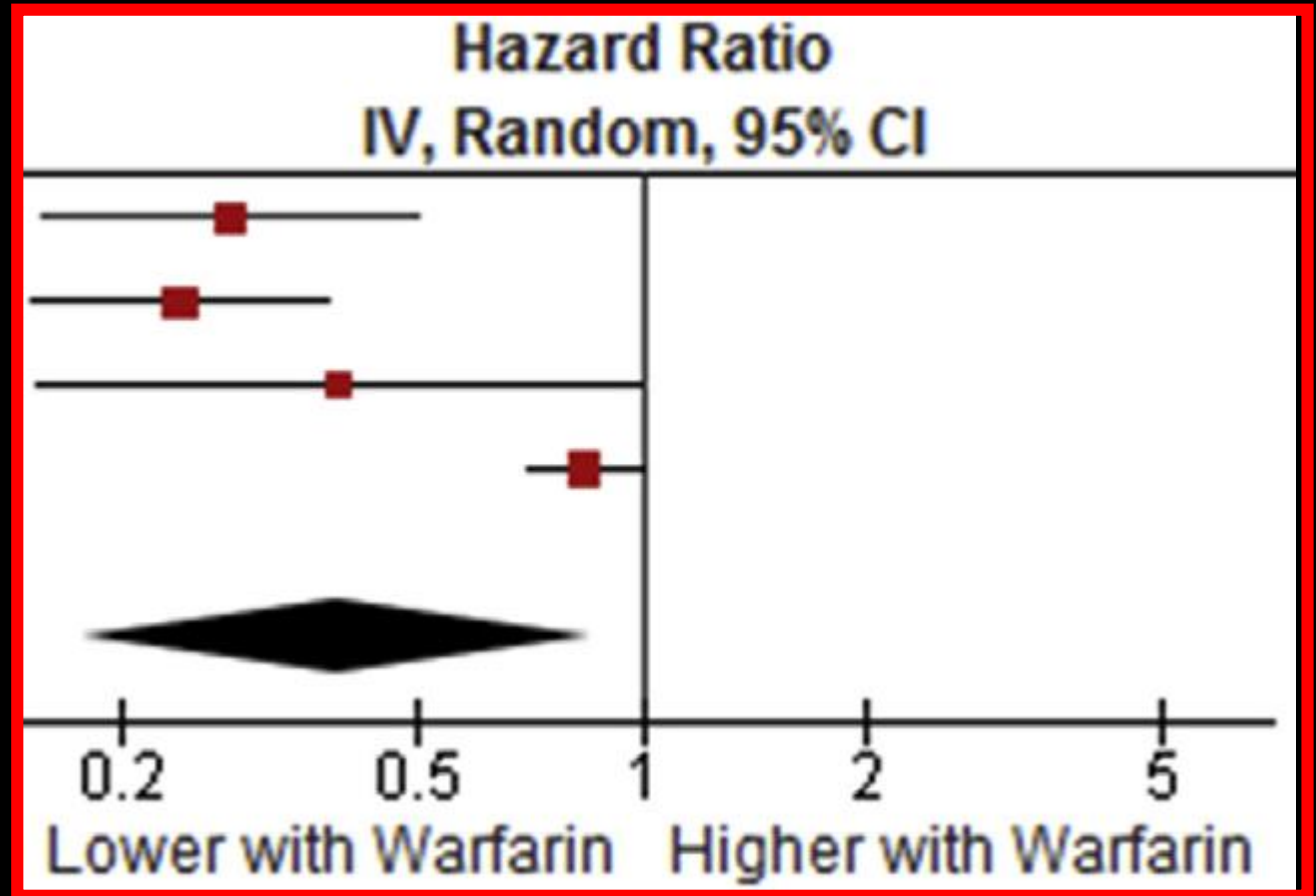




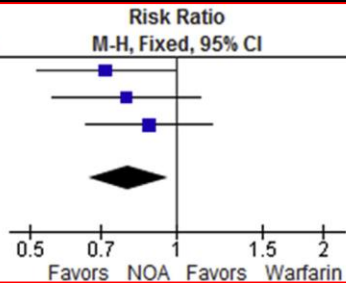
FA, Insufficienza renale e Warfarin

**Effetto protettivo
del Warfarin**

HR: 0.39, 0.18-0.86



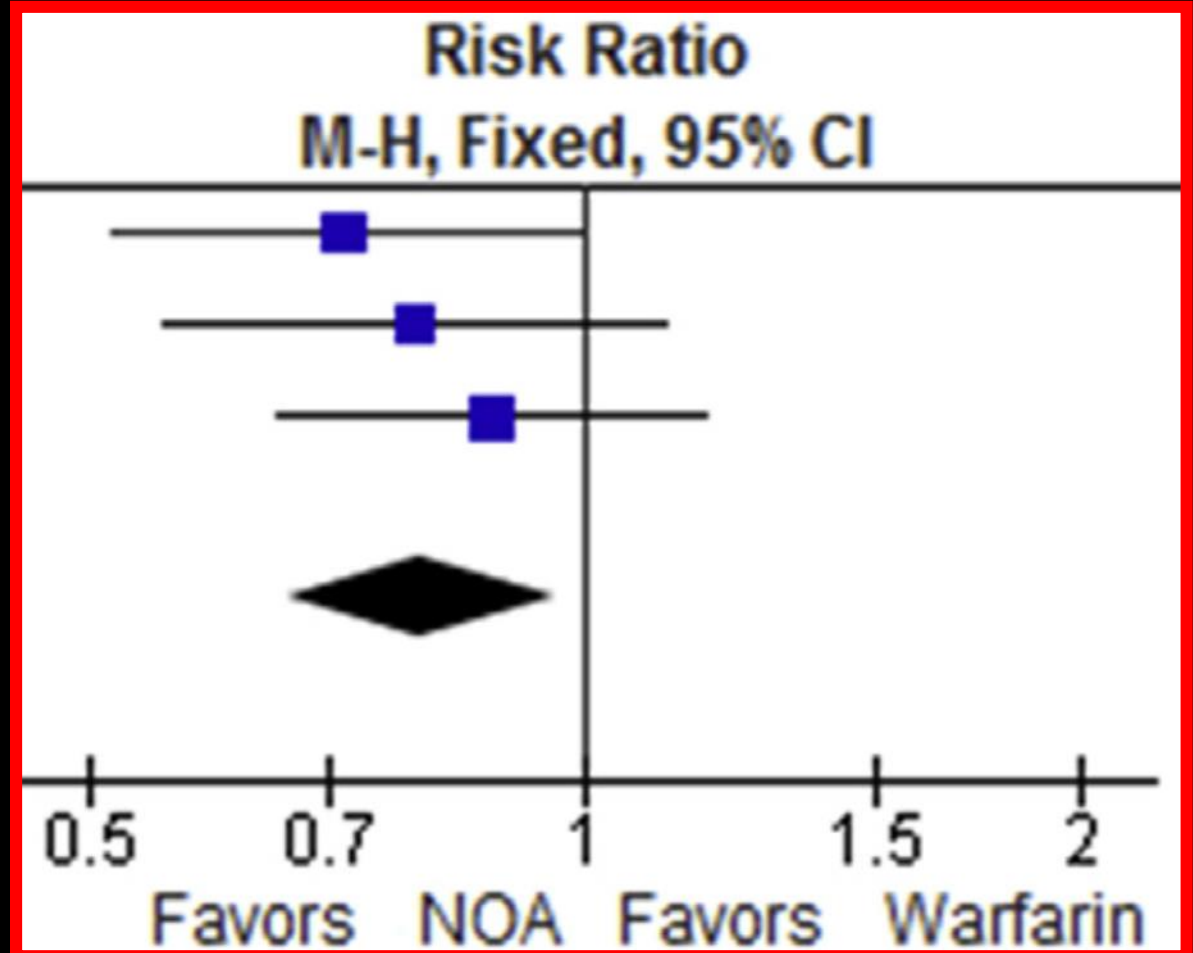
Study or Subgroup	NOA		Warfarin		Weight	Risk Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI	
Connolly 2009	88	2428	57	1126	33.4%	0.72	[0.52, 0.99]	2009
Granger 2011	54	1502	69	1515	29.4%	0.79	[0.56, 1.12]	2011
Patel 2011	77	1490	86	1459	37.2%	0.88	[0.65, 1.18]	2011
Total (95% CI)		5420		4100	100.0%	0.80	[0.66, 0.96]	
Total events	219		212					
Heterogeneity: Chi ² = 0.81, df = 2 (P = 0.67); I ² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.38 (P = 0.02)								



FA, insufficienza renale e NOA (eGFR 30 to 60 ml/min)

Meglio i DOAC rispetto a Warfarin ma attenzione ad un brusco peggioramento del FG.

HR: 0.80, 0.66-0.96



Ictus ischemico

Terapia	Non malattia renale (127.884)	Non Insufficienza renale IV stadio (3587)	Dialisi (901)
Warfarin	HR: 0.59, 0.56-0.61	HR: 0.84, 0.69-1.01	HR: 0.44, 0.26-0.74
ASA	HR: 1.10, 1.06-1.14	HR: 1.25, 1.07-1.47	HR: 0.88, 0.59-1.32
Warfarin + ASA	HR: 0.69, 0.64-0.74	HR: 0.76, 0.65-1.03	HR: 0.82, 0.37-1.80

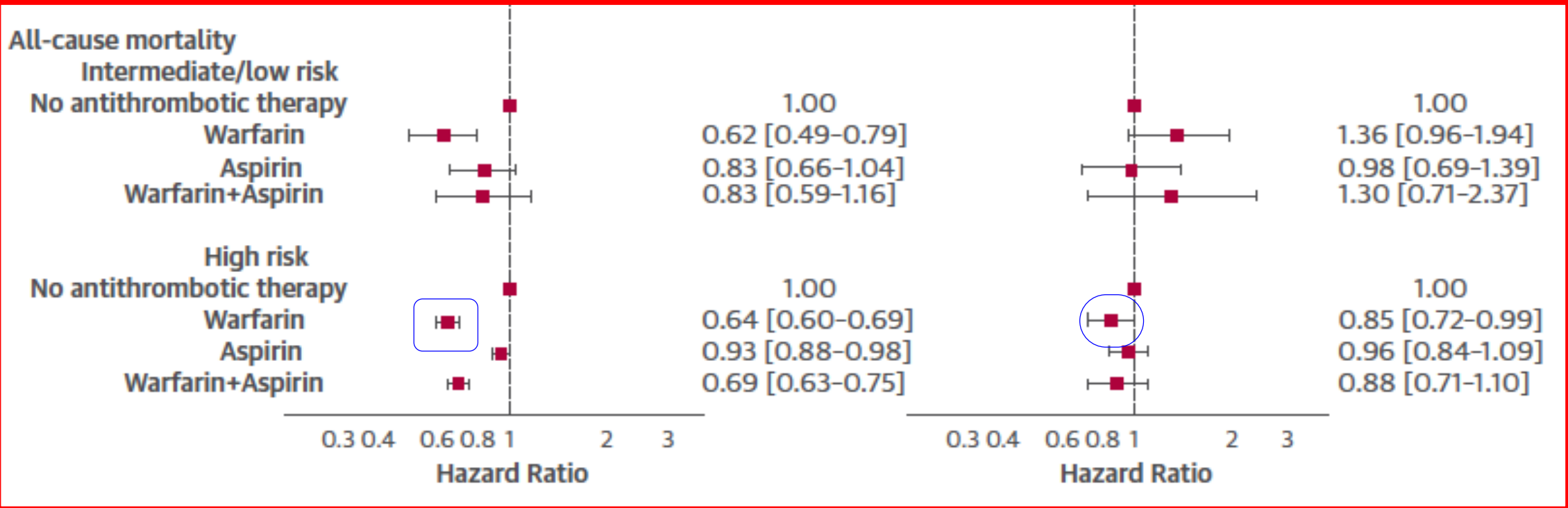
Sanguinamento

Terapia	Non malattia renale (127.884)	Non Insufficienza renale IV stadio (3587)	Dialisi (901)
Warfarin	HR: 1.28, 1.23-1.33	HR: 1.36, 1.17-1.59	HR: 1.27, 0.91-1.77
ASA	HR: 1.21, 1.16-1.26	HR: 1.12, 0.96-1.30	HR: 1.63, 1.18-2.26
Warfarin + ASA	HR: 2.18, 2.07-2.30	HR: 1.63, 1.32-2.02	HR: 1.71, 0.98-2.99

Warfarin: net clinical benefit

Non-end-stage chronic kidney disease
(n=11,128)*

Renal replacement therapy
(n=1,728)*



Gli AVK sono protettivi nei confronti dell'ictus ischemico
ma inducono un incremento del sanguinamento

Signore di 76 anni con FG 15 ml/min
CHA₂DS₂-Vasc 4 (4 % anno) e HAS-BLED >3 (4.9 % anno)

AVK

SI

NO

La mia risposta è **SI** perché un alto HAS-BLED in presenza di un alto
CHA₂DS₂-Vasc non deve rappresentare una scusa per negare gli AVK

Warfarin ed insufficienza renale circa 900 pazienti

Warfarin	FG \geq 60	FG 30-<59	FG <30	p
Dose/die	6.1 \pm 2.6	5.0 \pm 2.2	4.6 \pm 1.9	0.001

**Riduzione della dose
del Warfarin nell'insufficienza renale
moderata-severa:
dal 9.5 al 19 %**

**Le diverse possibilità terapeutiche andrebbero offerte a tutti i pazienti
(sia *naive* sia già con AVK)
compreso il monitoraggio con POCT**

Would you change Sintrom or Coumadin, i.e. the medication that you are taking now, with one of the new oral anticoagulants?	302 (57.5%)	108 (20.5%)	115 (22%)
--	------------------------	------------------------	----------------------

No

Yes

I do not know

Group	Number of patients	Conventional	Home monitoring	P-value
Unstable	47	63 (27–69)	68 (25–88)	0.001
Stable	67	77 (70–95)	75 (51–98)	0.13



Barcellona D et al. Intern Emerg Med 2015;10:157-63

Barcellona D et al. J Telemed Telecare 2013 ;19:298-301

Secondo te i coagulometri portatili potrebbero essere un'alternativa ai DOAC ?

32/72
Centri
44 %

SI

Associazione tra uso dei POCT e possibile alternativa ai DOAC

OR: 3.8, IC 95 %: 1.40-10.3



Conclusioni

- 1 Il ruolo degli AVK è oggi limitato ma sempre presente**
- 2 Per alcune indicazioni gli AVK sono sempre attuali**
- 3 Importante saper scegliere bene tra DOAC e AVK**
- 4 Un equilibrio è desiderabile (non tifosi dei DOAC o degli AVK)**

Conditions	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Heart valve disorders	Excluded	Excluded	Excluded
Disabling stroke within the previous six months or any stroke within the previous 14 d	Excluded	Excluded	NR
Increased risk of bleeding			
a) previous surgery within the previous month	Excluded	Excluded	NR
b) history of intracranial, intraocular, spinal retroperitoneal or a traumatic intra-articular bleeding	Excluded	Excluded	Excluded
c) Gastrointestinal haemorrhage within the past year	Excluded	Excluded	NR
e) Ulcer disease in the previous 30 days	Excluded	NR	NR
f) Recent malignancy or radiation therapy	Excluded	NR	NR

Conditions	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Severe renal impairment: creatinine clearance less than 30ml/min	Excluded	Excluded	Excluded
Anaemia (Hb<10g/dl) or thrombocytopenia (<100-90 x 10⁹/L)	Excluded	Excluded	Excluded
Planned cardioversion	NR	Excluded	NR

Conditions	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Indication for anticoagulation other than AF	Excluded	Excluded	Excluded
Major surgery or invasive procedure planned	NR	Excluded	NR
Simultaneous treatment with both aspirin and a thienopyridine	NR	Excluded	Excluded
Fibrinolytic treatment within 2 to 10 days	Excluded	Excluded	NR
Liver disease	Excluded	Excluded	NR

A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention (PIONEER AF-PCI) (NCT01830543)

Rivaroxaban 2.5 mg tablet twice daily plus low-dose aspirin (ASA) 75 to 100 mg once daily and clopidogrel 75 mg tablet once daily (or prasugrel 10 mg tablet once daily or ticagrelor 90 mg tablet twice daily) followed by rivaroxaban 15 mg tablet (or 10 mg for subjects with moderate renal impairment) once daily plus low-dose ASA for 12 months.

2 Trials

Coraggiosi !

Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting (REDUAL-PCI)

The main objective of this study is to compare a Dual Antithrombotic Therapy (DAT) regimen of 110 mg dabigatran etexilate b.i.d. plus clopidogrel or ticagrelor (110 mg Dabigatran Etexilate Dual Antithrombotic Therapy [DE-DAT]) and 150 mg dabigatran etexilate b.i.d. plus clopidogrel or ticagrelor (150 mg DE-DAT) with a Triple Antithrombotic Therapy (TAT) combination of warfarin plus clopidogrel or ticagrelor plus ASA \leq 100 mg q.d. (warfarin-TAT) in patients with Atrial Fibrillation that undergo a PCI with stenting (elective or due to an Acute Coronary Syndrome (ACS)).