

CONTROVERSIE SULL'USO DEI FARMACI ANTITROMBOTICI

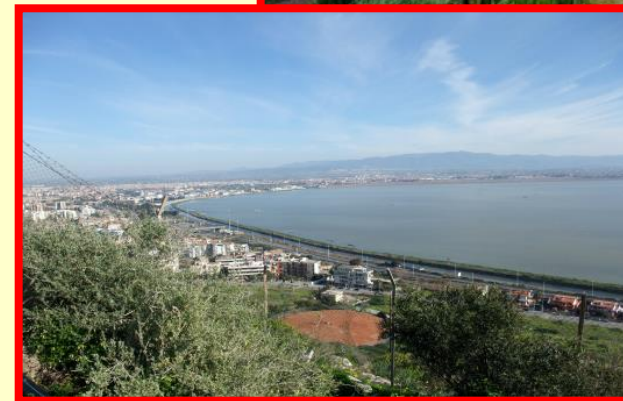
Trattamento anticoagulante orale nella fibrillazione atriale non valvolare

NOAmeglio di AVK

Francesco Marongiu

**University of Cagliari,
Cagliari, Italy**

**Internal Medicine and
Haemocoagulopathies Unit**



**Usate solo NAO !!
Il Warfarin è morto !!**



Non si può essere così

Ma neppure così



Ho paura dei NAO !!
Io continuo con
l' INR....

E quindi occorre saggezza



La saggezza non ha età

quando si sceglie un anticoagulante orale



FA

Sono non inferiori, superiori o inferiori a seconda del dosaggio

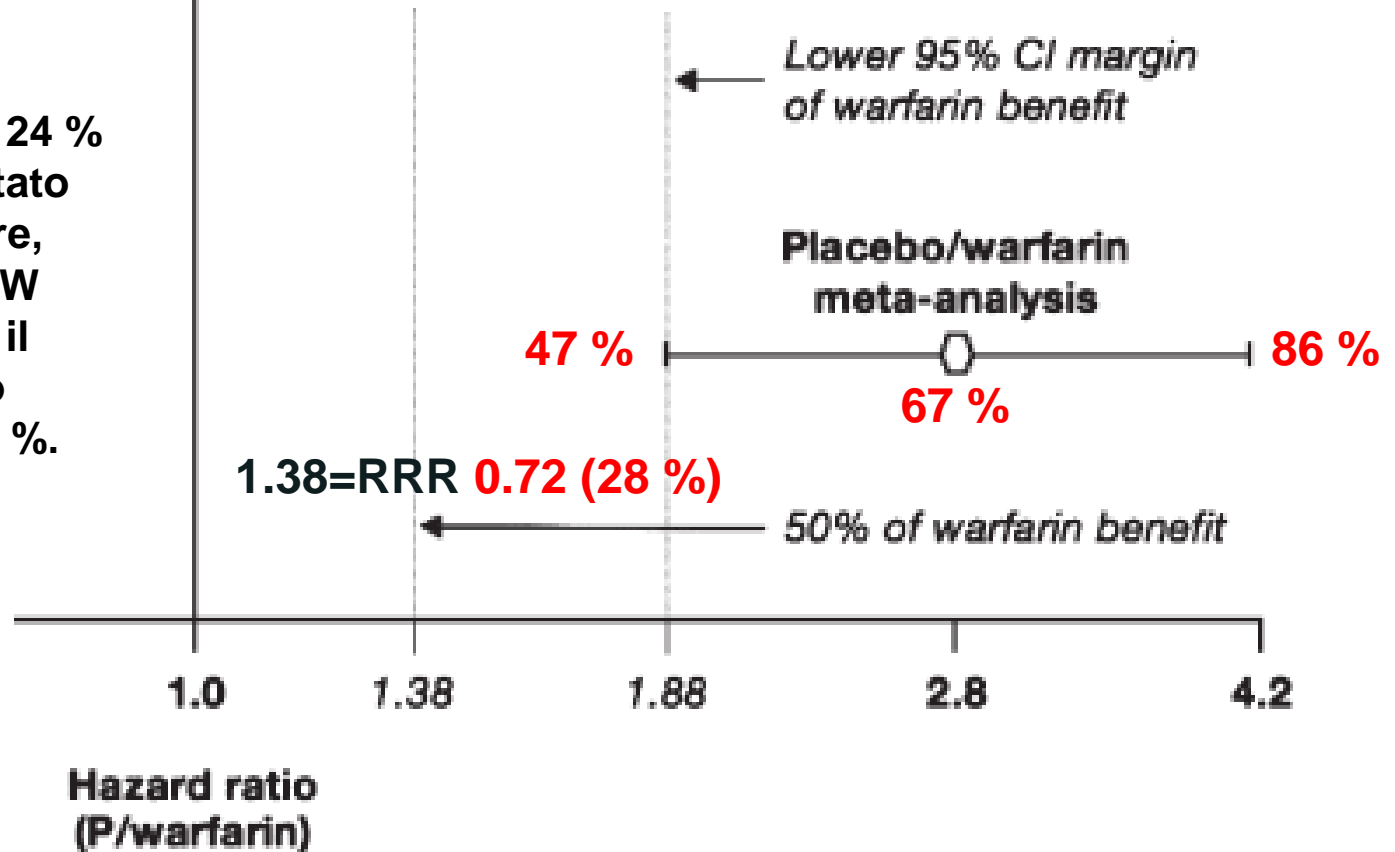
Ictus ischemico		
Anticoagulante	HR and CI 95 %	p
Dabigatran 110	1.11, 0.88-1.39	0.35
Dabigatran 150	0.76, 0.59-0.97	0.03
Rivaroxaban 20	0.99, 0.82-1.20	0.91
Apixaban 5	0.92, 0.74-1.13	0.42
Edoxaban 60	1.00, 0.83-1.19	0.97
Edoxaban 30	1.41, 1.19-1.67	<0.001

Solo il Dabigatran 150 è superiore al Warfarin.
Edoxaban 30 mg è **inferiore** al Warfarin.
Dabigatran 110 non è non inferiore al Warfarin.
Gli altri sono non inferiori al Warfarin.

A**Placebo better****Warfarin better**

Log di 24 %
il risultato
migliore,
cioè il W
riduce il
rischio
dell'86 %.

Si vuole mantenere almeno il 50 %
dell'effetto benefico del Warfarin



HR=2.77, 95 % CI: 1.88-4.2

**È l'inverso della RRR: 0.36, 95 % IC: 0.24-0.53
(1/0.53=1.88)**

Questi dati sono stati confermati da studi nel mondo reale ?

**USA
ottobre
2010
dicembre
2012**

Si

64.935 pazienti con FA: 32.5 % Dabigatran

Ictus ischemico HR: 0.86, 0.79-0.93

Ictus emorragico HR: 0.51, 0.40-0.65

Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients.

Datasets from May 2011 to July 2012 were analyzed

Adult patients newly initiated on rivaroxaban or warfarin, with AF diagnoses and a CHADS2 score ≥ 1 during the 180 day baseline period were included.

The matched sample included 3654 rivaroxaban and 14,616 warfarin patients.

No significant differences were observed for bleeding and composite stroke and systemic embolism outcomes.

Rivaroxaban was also associated with a significantly lower risk of treatment non-persistence (HR = 0.66; 95% CI: 0.60-0.72, $p < 0.0001$).

This analysis suggests that rivaroxaban and warfarin do not differ significantly in real-world rates of composite stroke and systemic embolism and major, intracranial, or GI bleeding.

**FDA
Report**

2010-2012 Medicare data

	Incidence rate per 1000 person- years		Adjusted hazard ratio (95 % CI)
	Dabigatran	Warfarin	
Ischemic Stroke	11.3	13.9	0.80 (0.67-0.96)
Intracranial Haemorrhage	3.3	9.6	0.34 (0.26-0.46)

134.000 patients

NOA and Atrial Fibrillation

Anticoagulant	Major Bleeding	ICH	GI Bleeding
Dabigatran 150 mg	3.11	0.10	1.51
Dabigatran 110 mg	2.71	0.12	1.12
Warfarin	3.36	0.38	1.02
Rivaroxaban 20 mg	3.60	0.50	2.00
Warfarin 2.0-3.0 INR	3.40	0.70	1.24
Apixaban 5 mg	2.13	0.24	0.76
Warfarin	3.09	0.47	0.86
Edoxaban 60 mg	2.75	0.26	1.51
Edoxaban 30 mg	1.61	0.16	0.82
Warfarin	3.43	0.47	1.23



Sanguinamento gastroenterico da effetto anticoagulante topico ?

I NOA vengono assorbiti solo in parte e quindi attraversano il tratto digerente in forma attiva.

Azione anticoagulante sistemica e locale su lesioni altrimenti asintomatiche:

**Angiodisplasie
Diverticolosi
Tumori**

NOA, VKAs ed insufficienza renale

Condizione	D	R	A	VKAs
Insufficienza renale severa	No	No	No	Si

FG < 30 ml/min

Attenzione !

La funzione renale può deteriorarsi rapidamente nell'anziano.

**Scompenso cardiaco
Disidratazione
Abuso di diuretici**



Gli anziani con una iniziale insufficienza renale moderata possono rapidamente andare verso una insufficienza renale acuta ed un accumulo dell'anticoagulante.

Anziani e NAO

Prescrivere un NAO ad un anziano senza controllo nel tempo dell'Hb, della funzione renale e dell'aderenza non è etico.

Un *follow-up* è da prevedere (1, 3 6 mesi o meno se il paziente ha più di 75 anni)



Pazienti con età ≥ 75 anni nei diversi studi clinici

Studio clinico	DOAC	Warfarin
Re-Ly (Dabigatran)	4828	2360
ROCKET AF (Rivaroxaban)	3073	3077
Aristotle (Apixaban)	2743	2752

Sanguinamento maggiore

Studio clinico	OR	IC 95 %
Re-Ly (Dabigatran 150)	1.07	0.90-1.28
ROCKET AF (Rivaroxaban)	0.65	0.49-0.87
Asristotle (apixaban)	0.61	0.49-0.76

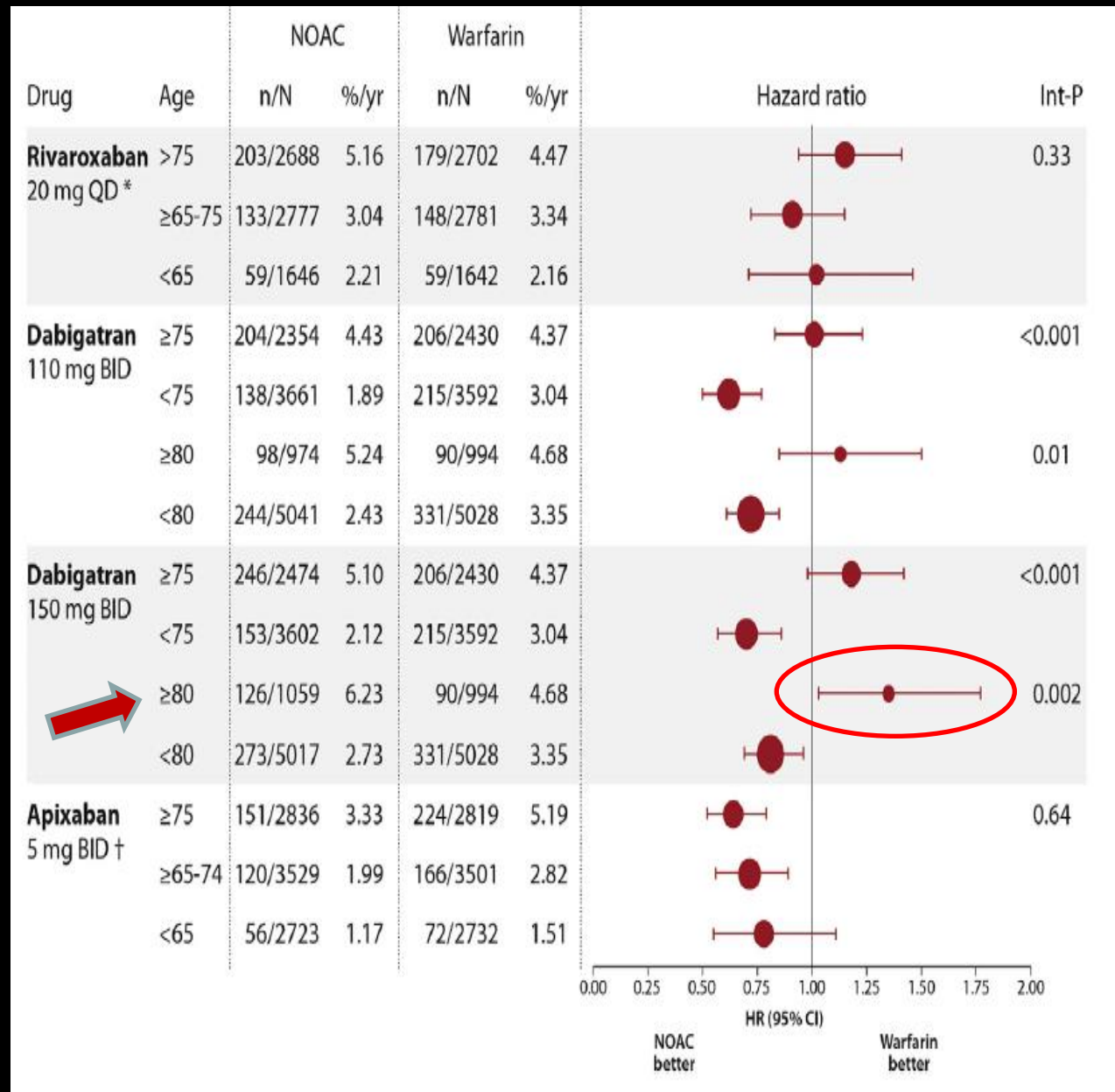
Bene
i DOAC
nell'anziano

Ictus o embolia sistemica

Studio clinico	OR	IC 95 %
Re-Ly (Dabigatran)	0.75	0.58-0.96
ROCKET AF (Rivaroxaban)	0.80	0.63-1.02
Asristotle (Apixaban)	0.72	0.54-0.97

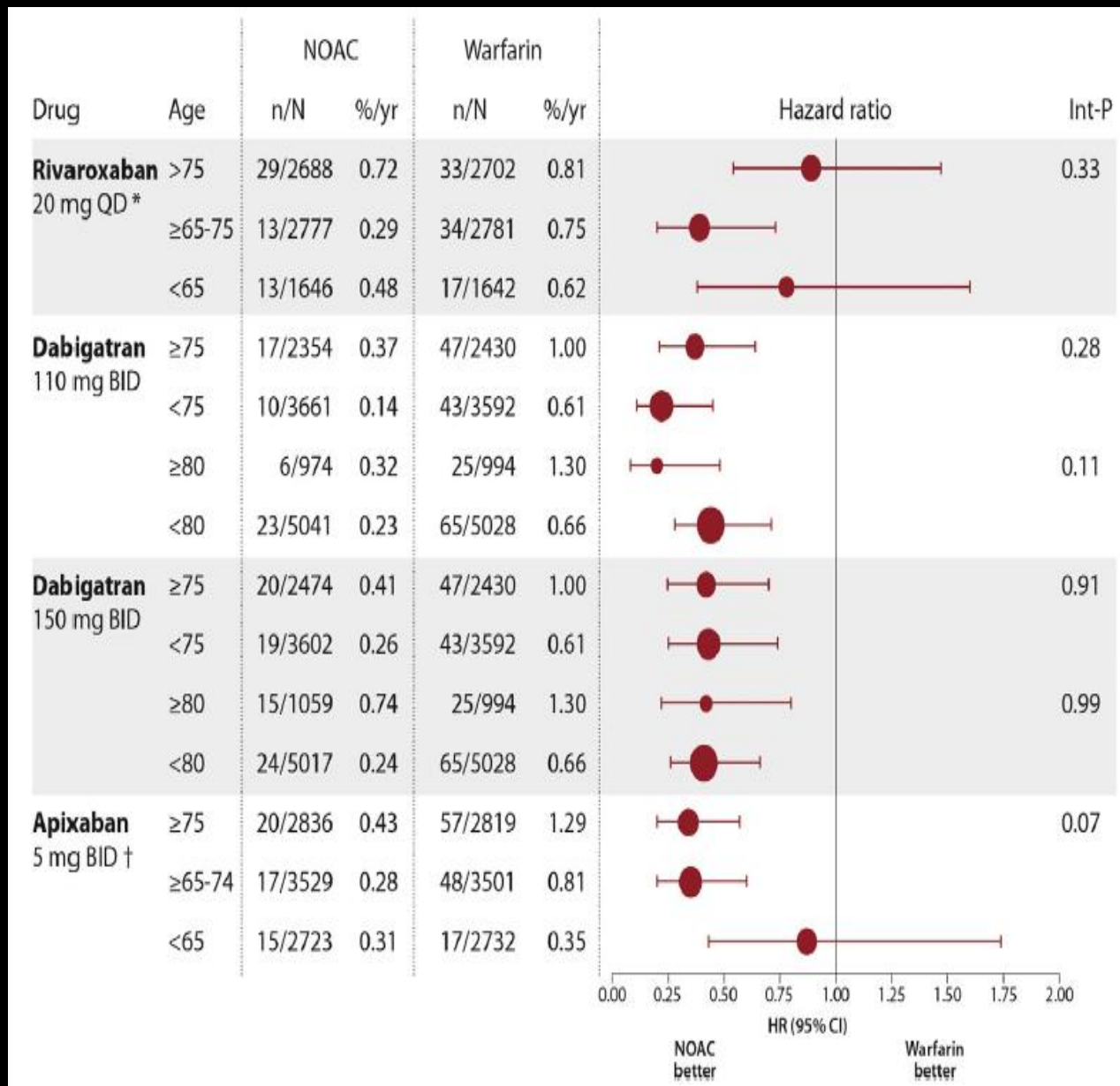
Sanguinamento

Ma nei pazienti con età ≥ 80 anni: brusco aumento del sanguinamento maggiore con Dabigatran 150 mg/2 vv/die ma anche con Dabigatran 110 mg/2 vv/die.



Sanguinamento cerebrale

La riduzione del sanguinamento cerebrale è però evidente per tutti i NOA



NOA: ampia variabilità di risposta

Mean (min-max) apixaban levels (ng/mL) determined with the anti-FXa assay and CV% in patients from different clinics. The total number of observations was 198. ND, not determined.

Apixaban dose (mg)	Clinic	Peak (ng/ml) Mean (min-max)	CV (%)	Trough (ng/ml) Mean (min-max)	CV (%)
5	A	242 (106-374)	31	110 (44-255)	47
	B	227 (102-416)	35	127 (42-283)	45
	C	ND	ND	91 (57-196)	49
	D	133 (102-164)	33	125 (92-190)	29
2.5	A	161 (109-288)	37	91 (57-196)	49
	B	166 (55-300)	42	85 (38-248)	68
	C	ND	ND	ND	ND
	D	249 (212-287)	21	61 (26-103)	44

Valori del CV molto elevati

Mean (min-max) dabigatran levels (ng/mL) determined with the diluted thrombin time and CV% in patients from different clinics. The total number of observations was 320.

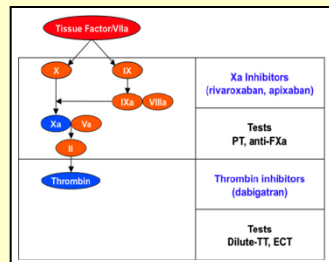
Dabigatran Dose (mg)	Clinic	Peak (ng/ml) Mean (min-max)	CV (%)	Trough (ng/ml) Mean (min-max)	CV (%)
110	A	211 (31-595)	71	115 (30-324)	64
	B	172 (38-394)	56	92 (36-208)	64
	C	155 (50-334)	64	60 (30-109)	36
	D	224 (46-651)	65	107 (14-386)	72
150	A	187 (77-427)	45	89 (30-175)	42
	B	191 (104-435)	51	54 (16-130)	70
	C	222 (112-447)	46	95 (24-232)	52
	D	240 (43-538)	56	125 (33-494)	92

Sia al picco sia a valle

Mean (min-max) rivaroxaban levels (ng/mL) determined with the anti-factor Xa assay and CV% in patients from different clinics. The total number of observations was 142. ND, not determined.

Rivaroxaban Dose (mg)	Clinic	Peak (ng/ml) Mean (min-max)	CV (%)	Trough (ng/ml) Mean (min-max)	CV (%)
20	A	247 (61-449)	49	39 (16-74)	40
	B	229 (65-370)	37	41 (16-106)	67
	C	231 (138-341)	32	43 (5-119)	103
	D	ND	ND	ND	ND
15	A	190 (77-355)	50	25 (17-49)	32
	B	229 (149-365)	52	26 (19-34)	30
	C	205 (85-393)	46	32 (0-88)	79
	D	ND	ND	ND	ND

Test



Lab
NAO

Per quali pazienti e quali circostanze ?

Eventi trombotici o emorragici

Necessità di una inversione rapida

Prima di un intervento chirurgico (?)

Pazienti con insufficienza renale

Pazienti con epatopatia cronica

Pazienti magri o obesi

Interazioni farmacologiche

Quando ?

Dopo 2 ore dall'assunzione

Poco prima della dose successiva

Lab DOAC: criticità

L'interpretazione dei risultati può essere difficile.

Occorrerebbe sapere:

Età del paziente

Peso del paziente

FG ml/min (calcolato secondo CG)

Terapie concomitanti

Posologia del DOAC

Orario dell'ultima somministrazione



Lab DOAC: criticità

1 Costi elevati.

2 Non rimborsabili e quindi solo per uso ospedaliero. Esclusi i pazienti ambulatoriali.

3 Ordinabili solo a discrezione della DS. Molti Lab non li hanno.

4 Non ammesso il loro utilizzo da AIFA (nostra richiesta respinta)

5 Molto difficilmente comprensibili ai non specialisti in Emostasi.



The criteria of the Italian Federation of Thrombosis Centres on DOACs: a “real world” application in nonvalvular atrial fibrillation patients already on Vitamin K Antagonist

Doris Barcellona • Miro Luzzza • Nicola Battino •
Lara Fenu • Francesco Marongiu

525 pazienti con FA

**Il 29 % ha i criteri per passare da AVK ai
DOAC**

**Ma solo il 20 % dei pazienti passerebbe da
AVK ai NOAC**

The criteria of the Italian Federation of Thrombosis Centres on DOACs: a “real world” application in nonvalvular atrial fibrillation patients already on Vitamin K Antagonist

Doris Barcellona · Miro Luzzza · Nicola Battino ·
Lara Fenu · Francesco Marongiu

Numero farmaci	Pazienti (%)	Pazienti che potrebbero dimenticare i farmaci
< 6 cp/die	309 (59 %)	59 (19.1 %)
≥ 6 cp/die	214 (41 %)	69 (32.2 %)
	p<0.0001	p<0.0009

The criteria of the Italian Federation of Thrombosis Centres on DOACs: a “real world” application in nonvalvular atrial fibrillation patients already on Vitamin K Antagonist

Doris Barcellona · Miro Luzzi · Nicola Battino ·
Lara Fenu · Francesco Marongiu

Domanda	Si	No	Non so
Se decidesse di assumere un NOAC preferirebbe un controllo coagulativo ogni 4-5 mesi ?	460 (87.6 %)	40 (7.6 %)	25 (4.8 %)

Domanda	Lungo	Adeguito	Non so
Se si, questo intervallo sembra adeguato o troppo lungo ?	262 (57 %)	186 (40 %)	12 (3 %)

Temi ancora aperti

- 1 In caso di ictus ischemico in un paziente con DOAC possiamo usare i trombolitici ?**
- 2 Se emorragia cerebrale con DOAC si può riprendere il trattamento ?**
- 3 Efficacia e sicurezza dei DOAC a lungo termine. Eventi avversi non «coagulativi».**
- 4 Efficacia e sicurezza nel paziente anziano con diverse comorbilità.**
- 5 I DOAC e le valvole meccaniche cardiache (vedi Dabigatran)**
- 6 I costi con orizzonte a 5 anni e non *lifelong*.**
- 7 L'aderenza e la persistenza: ancora da valutare a lungo termine**

Hankey GJ. *Thromb Haemost* 2014; 111: 808–816

Eikelboom et al. *N Engl J Med* 2013; 26;369;:1206-14

Berthold HK. *Z Gerontol Geriatr* 2012; 45: 498-504.

A chi i farmaci AVK

- 1 Pazienti con TTR >65 %, stabili**
- 2 Pazienti con protesi meccaniche**
- 3 Cardiopatia ischemica**
- 4 Pazienti con insufficienza renale**
- 5 Pazienti in emodialisi**
- 6 Pazienti che preferiscono gli AVK**
- 7 Pazienti con coagulometri portatili**
- 8 Pazienti con evento trombotico in trattamento con i NOA ?**

Quali pazienti lasciare in AVK ?

Pazienti con INR stabile e basso rischio emorragico (Grado A).

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

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 (Grado A).

Pazienti con condizioni escluse dai Trials.

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

E quindi i NAO 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),

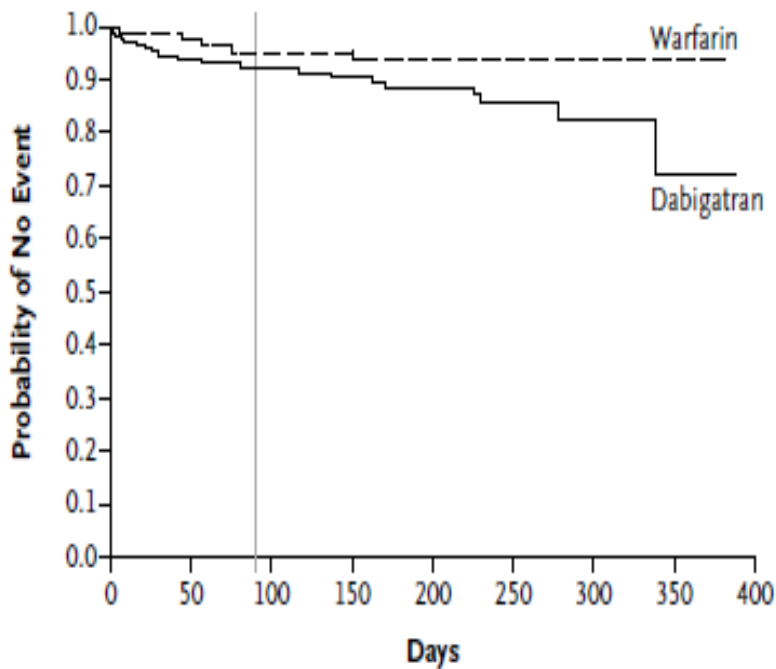
i NOA potrebbero essere prescritti.

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



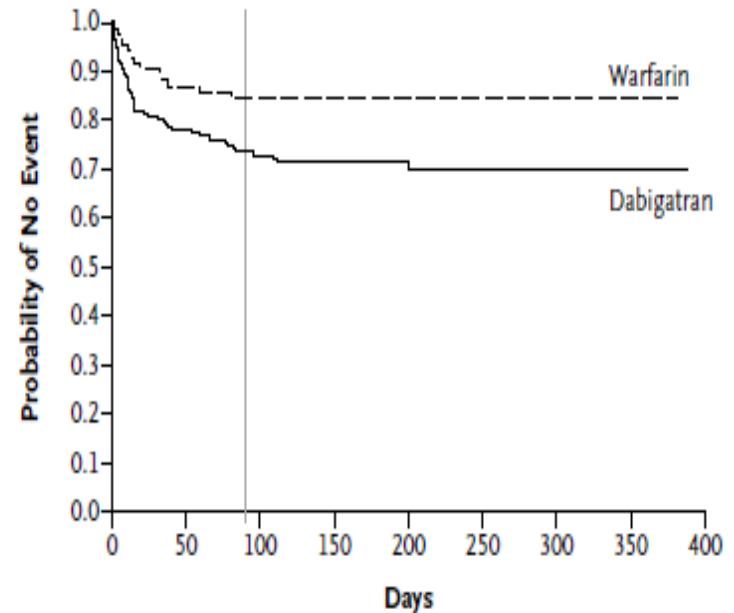
XII

XI

attivazione

New Engl J Med 2013;369:1206-14
J Am Heart Assoc 2015;4:e002322

First Bleeding Event



Insorgenza di FA 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

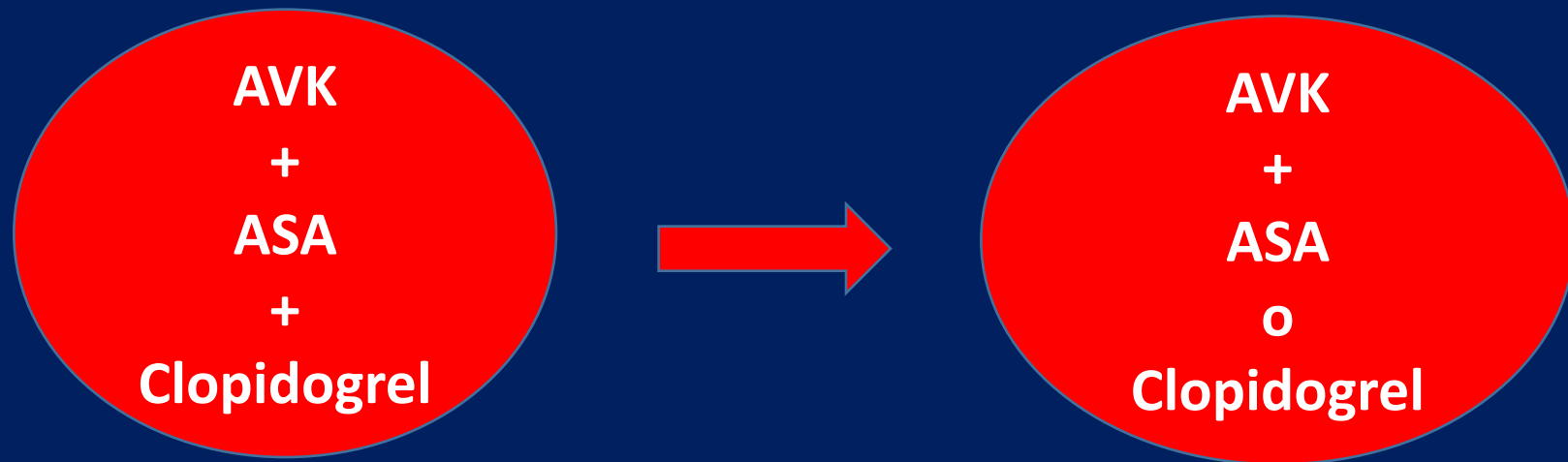


W + ASA versus ASA: 0.56, 0.41-0.78

W versus ASA: 0.74, 0.55-0.98

W versus W + ASA: 0.77, 0.56-1.04

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



Un mese (BMS o nuovi DES)

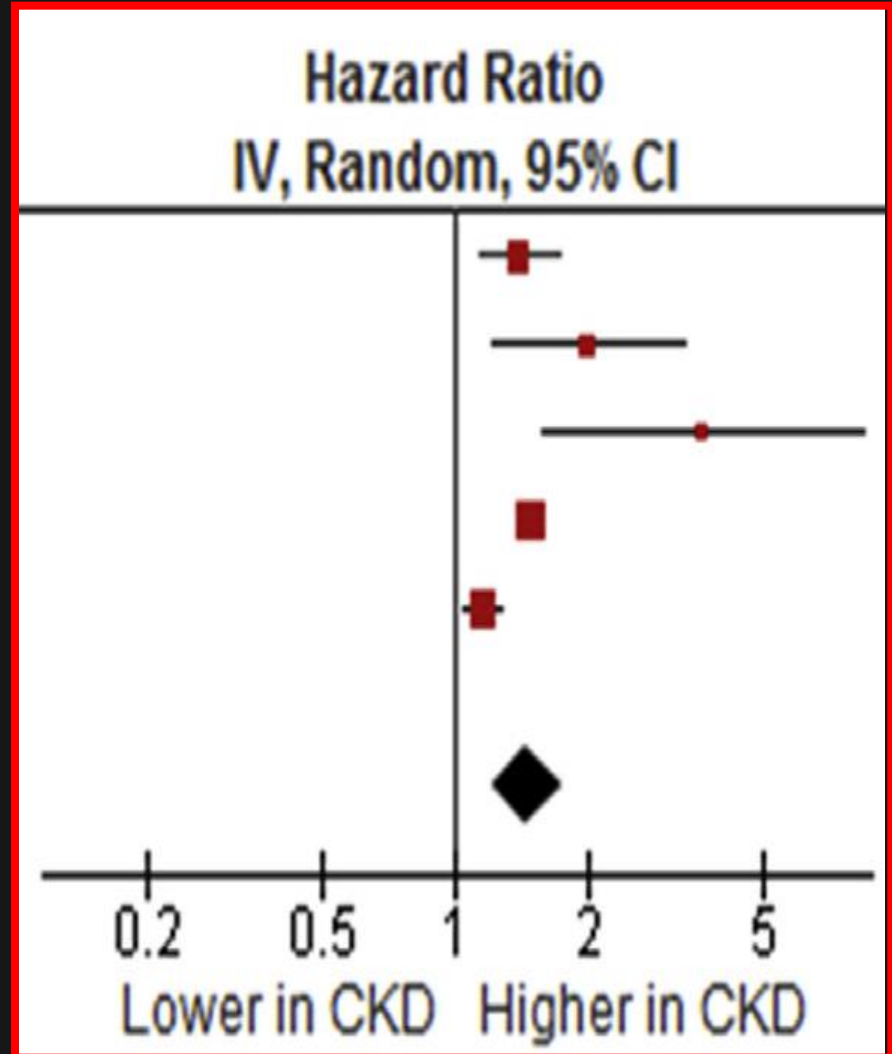
Fino ad un anno

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.

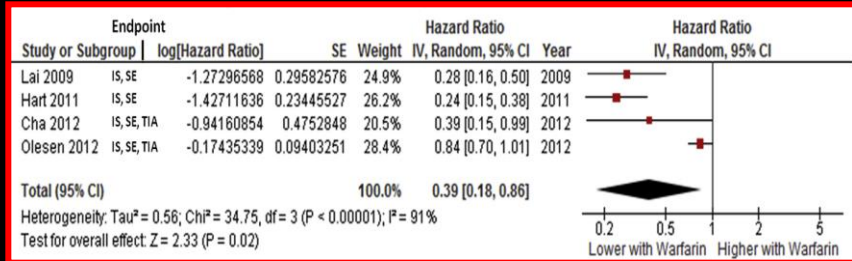
Endpoint					Hazard Ratio		Hazard Ratio	
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	IV, Random, 95% CI	Year	IV, Random, 95% CI		
Go 2009	0.32930375	0.10570899	23.6%	1.39 [1.13, 1.71]	2009			
Hart 2011	0.69314718	0.2554976	10.0%	2.00 [1.21, 3.30]	2011			
Cha 2012	1.28923265	0.42927407	4.4%	3.63 [1.56, 8.42]	2012			
Olesen 2012	0.39877612	0.03314178	31.7%	1.49 [1.40, 1.59]	2012			
Friberg 2012	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: Tau ² = 0.03; Chi ² = 24.39, df = 4 (P < 0.0001); I ² = 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

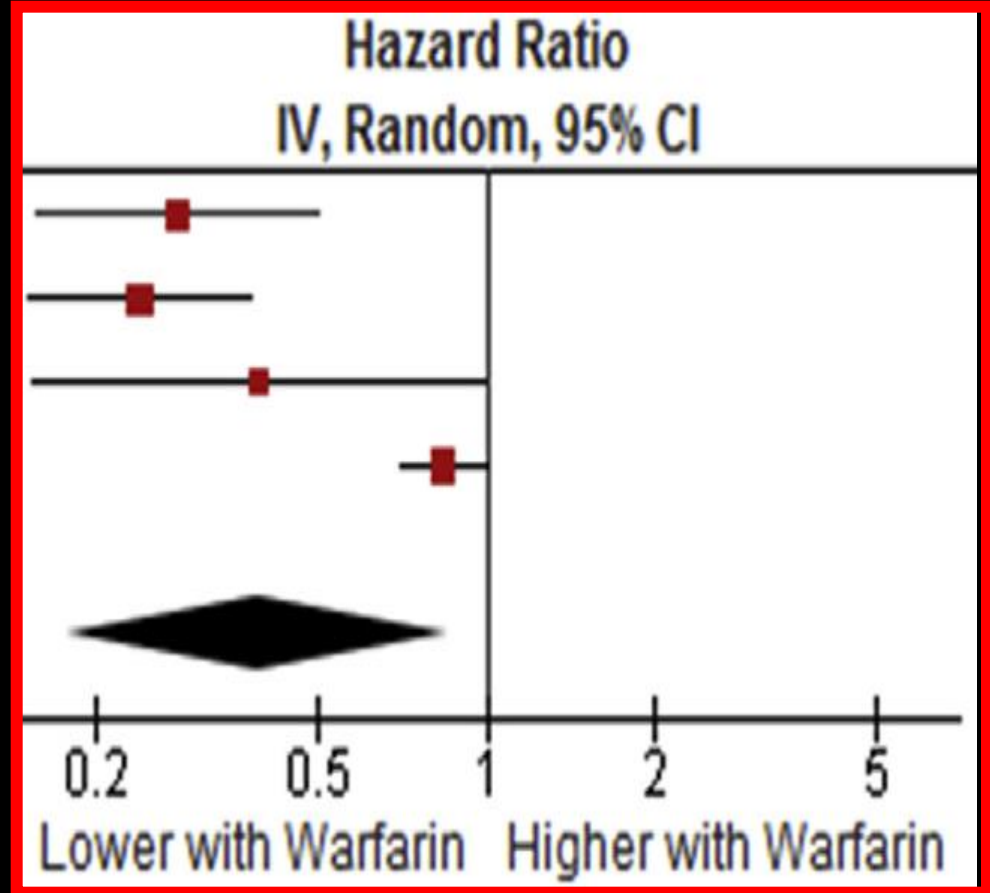


eGFR 30 to 60 ml/min



FA, Insufficienza renale e Warfarin

Effetto protettivo del Warfarin



HR: 0.39, 0.18-0.86

Good clinical results in warfarin-treated patients managed in italian anticoagulation clinics (the ISCOAT 2016 study). Comparison with the ISCOAT study published 20 years ago

Palareti G et al. 2016 (Manuscript submitted)

	ISCOAT 2016 5007 paz	ISCOAT 1996 2745 paz
Major bleeding n. (% annually) [fatal]	123 (1.38)	28 (1.39)
Fatal	10 (0.11)	5 (0.25)
ICH	38 (0.43) [7]	9 (0.45) [5]
Gastrointestinal	29 (0.32) [3]	7 (0.35) [/]
Other	56 (45.5) [/]	12 (0.60) [/]
Major + NMCRB events occurring during the first 90 days of treatment n/N (%)	78/267 (29.2)	62/153 (40.5)

Anticoagulant	Major Bleeding	ICH
Dabigatran 150 mg	3.11	0.10
Dabigatran 110 mg	2.71	0.12
Warfarin	3.36	0.38
Rivaroxaban 20 mg	3.60	0.50
Warfarin 2.0-3.0 INR	3.40	0.70
Apixaban 5 mg	2.13	0.24
Warfarin	3.09	0.47
Edoxaban 60 mg	2.75	0.26
Edoxaban 30 mg	1.61	0.16
Warfarin	3.43	0.47

Bleeding Risk in Very Old Patients on Vitamin K Antagonist Treatment
 Results of a Prospective Collaborative Study on Elderly Patients Followed by Italian Centres for Anticoagulation
 Daniela Pui, MD; Emilia Antonucci, MD; Sophie Tesse, MD; Alberto Tosetto, MD; Walter Ageno, MD; Giuliano Palanti, MD; for the Italian Federation of Anticoagulation Clinics (IFCA)

4093 pazienti (80-100 anni)
 di cui 3015 (73.7 % con FA)

Fibrillazione Atriale

Sanguinamento maggiore

1.73 % anni/paz

Sanguinamento cerebrale

0.55 % anni/paz

Circulation 2011;124:824-29

Major bleeding n. (% annually) [fatal]

Fatal

ICH

Gastrointestinal

Other

ISCOAT 2016

123 (1.38)

10 (0.11)

38 (0.43) [7]

29 (0.32) [3]

56 (45.5) [/]

78/267 (29.2)

ISCOAT 1996

28 (1.39)

5 (0.25)

9 (0.45) [5]

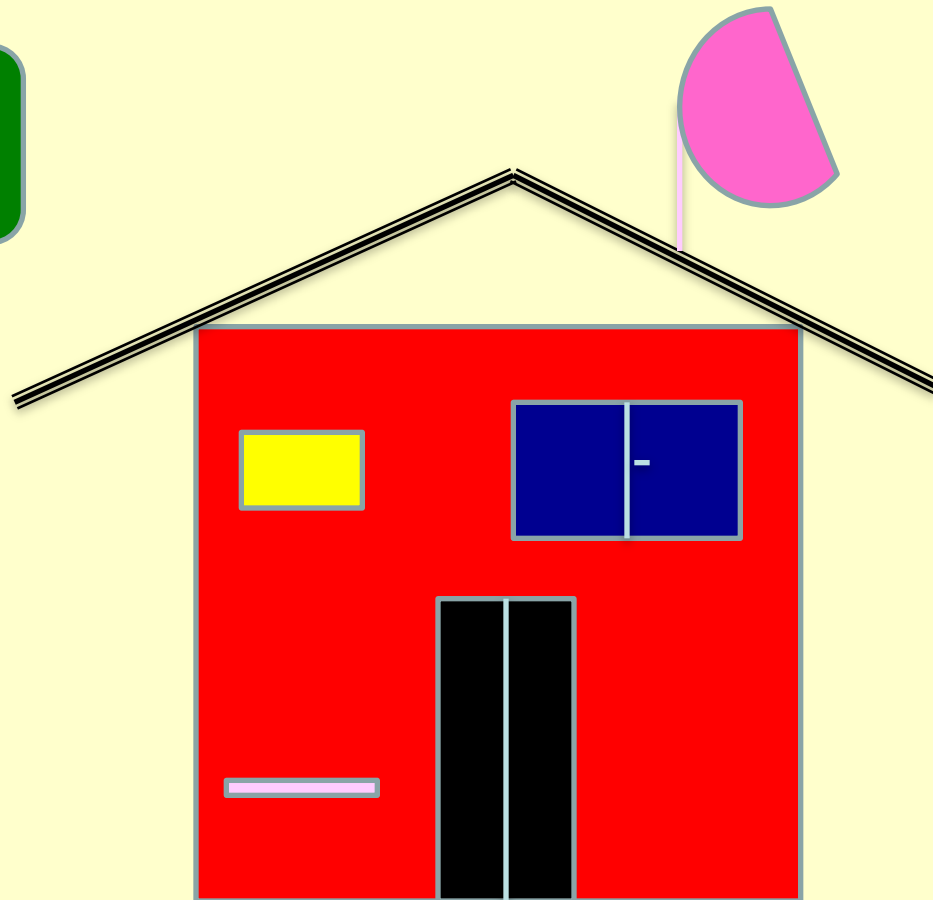
7 (0.35) [/]

12 (0.60) [/]

Major + NMCRB events occurring during the first 90 days of treatment n/N (%)

62/153 (40.5)

**Centri
Trombosi**



AVK

**Nei Centri
FCSA**

Sanguinamento cerebrale in linea con i Trials

**Sanguinamento maggiore:
50 % inferiore a quello dei Trials**

Conclusioni

- 1 I NOA rappresentano una importante innovazione e certamente, in generale, sono oggi la prima scelta.**
- 2 Occorre però valutare con attenzione il paziente davanti a noi.**
- 3 Sono ancora diversi i punti oscuri.**
- 4 I centri devono proporsi per la prescrizione e il *follow-up* dei NOAC**