

Aggiornamenti in tema di TERAPIA CARDIOVASCOLARE
Salò, 4 Marzo 2017

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE OGGI
Pratica clinica: gestione delle complicanze

Dr Federico Costa
Cardiologia
ASST Spedali Civili Brescia

L'uso dei Farmaci in Italia

Rapporto Nazionale
Anno 2015

Figura 7.2.4a. Antiaggreganti e anticoagulanti, andamento temporale del consumo (2007-2015)

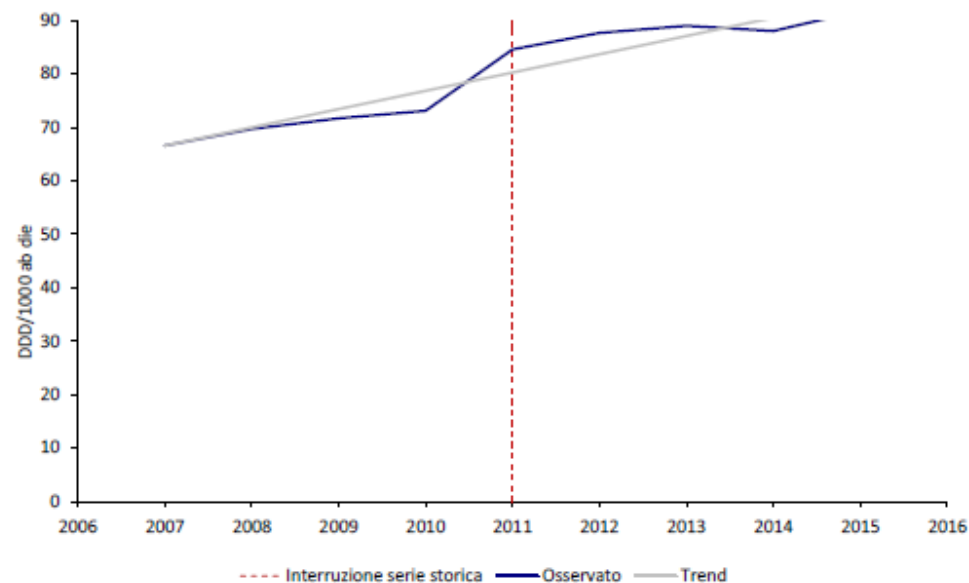


Tabella 7.2.4a. Antiaggreganti e anticoagulanti, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Eparine a basso peso molecolare	3,8	3,7	4,0	4,3	9,5	9,6	9,7	9,7	9,7	0,1
Antiaggreganti piastrinici escl. clopidogrel e prasugrel	56,5	59,1	60,5	61,7	64,5	65,1	63,8	59,2	59,0	-0,3
Clopidogrel da solo o in associazione	0,7	0,9	0,9	0,9	3,6	5,4	7,2	8,5	9,7	13,4
Anticoagulanti orali	5,4	5,7	5,8	6,0	6,4	6,7	6,9	6,5	6,1	-6,8
Eparina	0,2	0,2	0,2	0,1	0,5	0,5	0,5	0,6	0,4	-25,1
Nuovi antitrombotici orali	-	-	-	-	-	<0,05	0,4	2,7	6,0	123,6
Ticagrelor	-	-	-	-	-	0,1	0,3	0,5	0,6	15,6
Prasugrel	-	-	-	-	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,9
Antiaggreganti e anticoagulanti	66,6	69,7	71,7	73,1	84,6	87,7	89,0	88,0	91,8	4,3
enoxaparina	1,6	1,5	2,0	2,5	6,1	6,5	7,1	7,5	7,6	1,9
acido acetilsalicilico	38,1	40,5	42,0	43,4	57,2	58,6	58,0	54,1	54,5	0,7
nadroparina	1,3	1,5	1,3	1,1	1,4	1,5	1,6	1,4	1,4	-5,9
ticlopidina	6,5	6,8	6,8	6,6	6,7	6,2	5,5	4,7	4,0	-14,0
clopidogrel	0,7	0,9	0,9	0,9	3,5	4,7	5,9	7,1	8,1	14,2
parnaparina	0,3	0,3	0,3	0,2	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5
fondaparinux	<0,05	0,1	0,1	0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	34,6
warfarin	4,5	4,8	4,9	5,1	5,5	5,8	6,0	5,8	5,4	-6,2

*interruzione di serie storica

AIFA gennaio 2016

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

Table 13 Characteristics of approved Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared

	Dabigatran (RE-LY)			Rivaroxaban (ROCKET-AF)		Apixaban (ARISTOTLE)		Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)		
	Warfarin n = 6022	Dabigatran 150 n = 6076	Dabigatran 110 n = 6015	Warfarin n = 7133	Rivaroxaban n = 7131	Warfarin n = 9081	Apixaban n = 9120	Warfarin n = 7036	Edoxaban 60 n = 7035	Edoxaban 30 n = 7034
	Event rate, %/year	Event rate, %/year (RR vs. warfarin)	Event rate, %/year (RR vs. warfarin)	Event rate, %/year	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	Event rate, %/year	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	Event rate, %/year	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)
Stroke/systemic embolism	1.72	1.12 (0.65, 0.52–0.81; P for non-inferiority and superiority <0.001)	1.54 (0.89, 0.73–1.09; P for non-inferiority <0.001)	2.4	2.1 (0.88, 0.75–1.03; P for non-inferiority <0.001, P for superiority = 0.12)	1.60	1.27 (0.79, 0.66–0.95; P <0.001 for non-inferiority, P = 0.01 for superiority)	1.80	1.57 (0.87, 0.73–1.04; P <0.001 for non-inferiority, P = 0.08 for superiority)	2.04 (1.13, 0.96–1.34; P = 0.005 for non-inferiority, P = 0.10 for superiority)
Ischaemic stroke	1.22	0.93 (0.76, 0.59–0.97; P = 0.03)	1.34 (1.10, 0.88–1.37; P = 0.42)	1.42	1.34 (0.94, 0.75–1.17; P = 0.581)	1.05	0.97 (0.92, 0.74–1.13; P = 0.42)	1.25	1.25 (1.00, 0.83–1.19; P = 0.97)	1.77 (1.41, 1.19–1.67; P <0.001)
Haemorrhagic stroke	0.38	0.10 (0.26, 0.14–0.49; P <0.001)	0.12 (0.31, 0.17–0.56; P <0.001)	0.44	0.26 (0.59, 0.37–0.93; P = 0.024)	0.47	0.24 (0.51, 0.35–0.75; P <0.001)	0.47	0.26 (0.54, 0.38–0.77; P <0.001)	0.16 (0.33, 0.22–0.50; P <0.001)
Major bleeding	3.61	3.40 (0.94, 0.82–1.08; P = 0.41)	2.92 (0.80, 0.70–0.93; P = 0.003)	3.45	3.60 (1.04, 0.90–2.30; P = 0.58)	3.09	2.13 (0.69, 0.60–0.80; P <0.001)	3.43	2.75 (0.80, 0.71–0.91; P <0.001)	1.61 (0.47, 0.41–0.55; P <0.001)
Intracranial bleeding	0.77	0.32 (0.42, 0.29–0.61; P <0.001)	0.23 (0.29, 0.19–0.45; P <0.001)	0.74	0.49 (0.67, 0.47–0.93; P = 0.02)	0.80	0.33 (0.42, 0.30–0.58; P <0.001)	0.85	0.39 (0.47, 0.34–0.63; P <0.001)	0.26 (0.30, 0.21–0.43; P <0.001)
Gastrointestinal major bleeding	1.09	1.60 (1.48, 1.19–1.86; P <0.001)	1.13 (1.04, 0.82–1.33; P = 0.74)	1.24	2.00 (1.61, 1.30–1.99; P <0.001)	0.86	0.76 (0.89, 0.70–1.15; P = 0.37)	1.23	1.51 (1.23, 1.02–1.50; P = 0.03)	0.82 (0.67, 0.53–0.83; P <0.001)
Myocardial infarction	0.64	0.81 (1.27, 0.94–1.71; P = 0.12)	0.82 (1.29, 0.96–1.75; P = 0.09)	1.12	0.91 (0.81, 0.63–1.06; P = 0.12)	0.61	0.53 (0.88, 0.66–1.17; P = 0.37)	0.75	0.70 (0.94, 0.74–1.19; P = 0.60)	0.89 (1.19, 0.95–1.49; P = 0.13)
Death from any cause	4.13	3.64 (0.88, 0.77–1.00; P = 0.051)	3.75 (0.91, 0.80–1.03; P = 0.13)	2.21	1.87 (0.85, 0.70–1.02; P = 0.07)	3.94	3.52 (0.89, 0.80–0.99; P = 0.047)	4.35	3.99 (0.92, 0.83–1.01; P = 0.08)	3.80 (0.87, 0.79–0.96; P = 0.006)

USO DEI FARMACI: STIME 2015

- In Italia si stimano più di 1.000.000 di persone in terapia anticoagulante (AVK /DOAC) pari cioè 1,6% della popolazione generale (circa il 7% delle persone sopra i 65 anni).
- L'incidenza di complicanze emorragiche maggiori in terapia anticoagulante varia da 1.25 a 3.5 per 100 = circa 17.000-35.000 eventi/anno.
- Nel Nord America 250.000 pazienti/anno in terapia antitrombotica sono sottoposti a chirurgia e/o manovre invasive.
In Italia si stimano circa 50.000 interventi chirurgici/anno. (4 volte maggiori nella popolazione sopra i 65 anni).

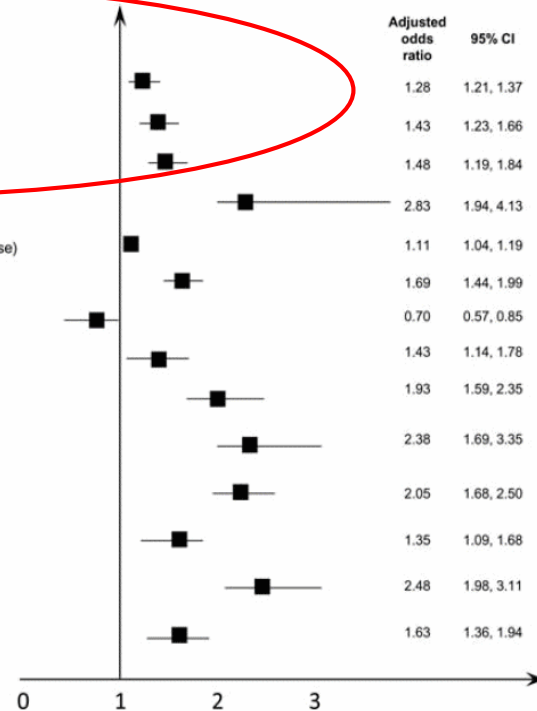
NON OFFENDERTI, E TELVINA.
 MA DIMMI: NOI COSA ERAVAMO?
 AMICI, PARENTI, FIDANZATI...
 COSA?



Bleeding in ACS and PCI

Variables

Variables	Adjusted odds ratio	95% CI	P-value
Age (per 10-year increase)	1.28	1.21, 1.37	<0.0001
Female sex	1.43	1.23, 1.66	<0.0001
History of renal insufficiency	1.48	1.19, 1.84	0.0004
History of bleeding	2.83	1.94, 4.13	<0.0001
Mean arterial pressure (per 20 mmHg decrease)	1.11	1.04, 1.19	0.0016
Diuretics	1.69	1.44, 1.99	<0.0001
LMWH only	0.70	0.57, 0.85	0.0003
Thrombolytics only	1.43	1.14, 1.78	0.0017
GP IIb/IIIa blockers only	1.93	1.59, 2.35	<0.0001
Thrombolytics and GP IIb/IIIa blockers	2.38	1.69, 3.35	<0.0001
IV inotropic agents	2.05	1.68, 2.50	<0.0001
Other vasodilators	1.35	1.09, 1.68	0.0068
Right-heart catheterization	2.48	1.98, 3.11	<0.0001
Percutaneous coronary intervention	1.63	1.36, 1.94	<0.0001





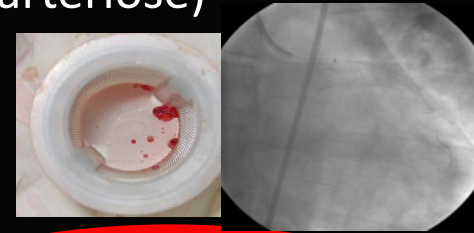
EFFICACIA E SICUREZZA

IL RAPPORTO RISCHIO-BENEFICIO DEL SINGOLO PAZIENTE



- Caratteristiche cliniche
- età avanzata, sesso femminile, basso peso, diabete mellito, arteriopatia periferica, scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, anemia preesistente, precedenti cerebrovascolari, insufficienza renale

- Esecuzione di procedure invasive (vie di accesso arteriose)



- Utilizzo di farmaci anticoagulanti



EMORRAGIA MAGGIORE

Fatal intra-cranial (documented by imaging); ocular (with blindness); articular; retroperitoneal; if surgery or angiographic intervention are necessary to stop bleeding; haemoglobin drop of 2 g/dL or need for transfusion of ≥ 2 blood units

Palareti G et al. Iscoat Study 1996

Fall in haemoglobin of 2 g/dL or transfusion of 2 or more units of blood, bleeding that is symptomatic in a critical organ (intra-cranial, intra-spinal, intra-ocular, retroperitoneal, intra-articular or peri-cardial, or intra-muscular with compartment syndrome) or fatal

ISTH 2005

“REVERSE”: DEFINIZIONE



Normalizzazione della bilancia emostatica nel paziente in cui vi sia un' alterazione del meccanismo fisiologico della coagulazione
indotto dai farmaci anticoagulanti

IL "REVERSE" NEL PAZIENTE IN TAO


1. EMORRAGIA MAGGIORE

2. CHIRURGIA IN EMERGENZA

RAPIDA
NORMALIZZAZIONE
DELL'ASSETTO
EMOSTATICO



IL “REVERSE” NEL PAZIENTE IN TAO

1. Per trattare la complicanza e' utile conoscere il livello di anticoagulazione ?
 2. Quali agenti emostatici utilizzare ?
- 

NEUTRALIZZAZIONE DELLA TAO CON AVK

- Vitamina K1 ev: 10 mg in 100 mL fisiologica in 30 min
- Complesso protrombinico:
 - INR <2.0 → 20 U/kg
 - INR 2.0-4.0 → 30 U/kg
 - INR 4.0-6.0 → 40 U/kg
 - INR > 6 → 50 U/kg
- Verificare l'avvenuta correzione (ripetere PT-INR dopo 5 min dopo l'infusione e a distanza di 12 ore)
- Se INR < 1.5 il reverse e' giudicato concluso
- Se INR > 1.5 infondere CCP al dosaggio corrispondente all'INR residuo





E I PAZIENTI IN NOAC ?

Life-threatening bleeding in four patients with an unusual excessive response to dabigatran: Implications for emergency surgery and resuscitation

Fatal intracerebral bleeding under rivaroxaban

Claudia Stöllberger *, Adam Bastovansky, Josef Finsterer

The Use of Dabigatran in Elderly Patients

Matthieu Legrand, MD; Joaquin Mateo, MD; Alice Aribaud; Stéphanie Ginisty, MD; Pirayek Eftekhari, MD; Patrice Trass-Ba Hög, MD, PhD; László Drouot, MD, PhD; Didier Payen, MD, PhD

Dabigatran-Induced Gastrointestinal Bleeding in an Elderly Patient with Moderate Renal Impairment

Maura K Wychowski and Peter A Kouides

Acute-onset severe gastrointestinal tract hemorrhage in a postoperative patient taking rivaroxaban after total hip arthroplasty: a case report

Journal of Medical Case Reports 2012, **6**:129 doi:

CASE REPORT

Open Access

Spontaneous splenic rupture associated with apixaban: a case report

Lacy E. Lowry^{1*} and Jonathan A. Goldner²



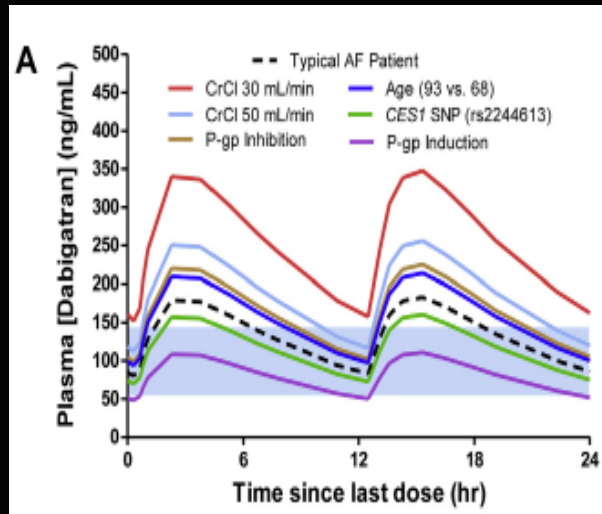
Bleeding Risk, Management and Outcome in Patients Receiving Non-VKA Oral Anticoagulants (NOACs)

Table 2 Subgroup analyses of management and outcome of major bleeding events in phase III NOAC trials in SPAF

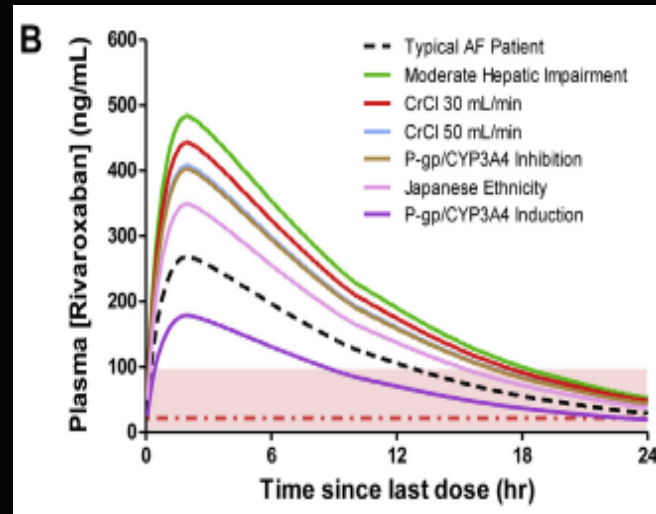
Trial	Major bleeding events (n)	Major bleedings: NOAC	Major bleedings: VKA
Majeed et al. [51]; subgroup analysis RE-LY	1121	Mortality 9.1 % Transfusion RBC 61.0 % Transfusion plasma 19.8 % PCC 0.7 % rFVIIa 1.1 % ICU stay 1.6 days	Mortality 13.0 % Transfusion RBC 42 % Transfusion plasma 30.2 % PCC 1.2 % rFVIIa 0.7 % ICU stay 2.7 days
Hylek et al. [52]; subgroup analysis ARISTOTLE	789	30-day mortality 11.0 % Transfusion RBC 41.9 % Intervention rate 30.6 %	30-day mortality 15.4 % Transfusion RBC 40.7 % Intervention rate 29.4 %
Piccini et al. [53]; subgroup analysis ROCKET-AF	840	All mortality 20.4 % Transfusion RBC (more than 2) 36.9 % Transfusion plasma 44.5 % PCC 0.9 % Hospital stay 5 days	All mortality 26.1 % Transfusion RBC (more than 2) 31.5 % Transfusion plasma 89.0 % PCC 2.2 % Hospital stay 6 days

INFORMAZIONI NECESSARIE

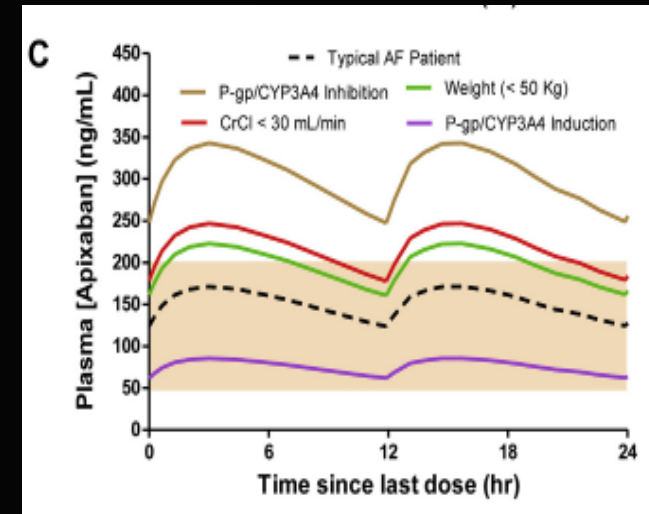
- 1) Quale farmaco ?
- 2) La sua emivita ?



Dabigatran



Rivaroxaban



Apixaban


INFORMAZIONI NECESSARIE

3) I livelli plasmatici ?

FARMACO	Basale (ng/ml) media (min-max)	Picco (ng/ml) media (min-max)
Dabigatran 110 mgx2/die	93 (14-386)	190 (31-651)
Dabigatran 150mgx2/die	91 (16-494)	210 (43-538)
Rivaroxaban 15mg/die	27 (0-88)	208 (77-393)
Rivaroxaban 20mg/die	41 (5-119)	235 (61-449)
Apixaban 2,5mgx2/die	79 (26-248)	192 (55-300)
Apixaban 5 mgx2/die	113 (42-283)	200 (102-416)



MONITORAGGIO DEI NOAC

- 1) Interazioni farmacologiche
 - 2) Non aderenza od errata assunzione
 - 3) Complicanze emorragiche o trombotiche
 - 4) Chirurgia d'elezione o d'urgenza
 - 5) Alterata funzione renale o epatica
 - 6) Peso corporeo molto basso o alto
- 

MONITORAGGIO DEI NOAC: MISURAZIONI PLASMATICHE

METODI SPECIFICI

Dabigatran: ECT (tempo di ecarina) o dTT (tempo di trombina su plasma diluito).

Rivaroxban, Apixaban, Edoxaban: attività anti-Xa.

aPTT e PT

(epatopatia, presenza di LAC, Emofilia acquisita)

Dabigatran: può allungare aPTT.

Rivaroxaban: allunga il PT in modo non proporzionale alla quantità di farmaco presente.

Apixaban: dosaggio sconsigliato perché insensibile alla presenza di dosi anche elevate.

Edoxaban: può allungare in modo lieve PT, INR e aPTT.

IN PRESENZA DI SANGUINAMENTO

LIEVE (non causa rischio di vita, non richiede necessariamente una valutazione medica)

Ritardo della dose di 12 ore o salto della dose successiva

(in 12-24 ore si rientra nella normale attività emostatica)

MODERATO (richiede un intervento medico)

Sospensione e dosaggio del NAO

Misure generali: compressione meccanica, emostasi locale con chirurgia, infusione di liquidi
trasfusione ec, plasma expander, piastrine, carbone (se entro 2 ore), acido tranexamico,

Necessità di seduta dialitica (se clearance < 50ml/min):

rimozione del farmaco pari al 62% dopo 2 ore e 68% dopo 4 ore)

MAGGIORE

Complesso protrombinico a 4 fattori II-VII,IX, X (50U/Kg) CONFIDEX per Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban.

Complesso protrombinico concentrato attivato (40U/Kg) FEIBA per Rivaroxaban ed Apixaban
Fattore VIIa ricombinante NOVOSEVEN (90-100mcg/kg)

Idarucizumab PRAXBIND per Dabigatran (5g ev: 2x2.5gr/50ml):

può comparire proteinuria che è transitoria e reversibile (non è indice di danno renale).



IN PRESENZA DI SANGUINAMENTO

ANTIDOTO SPECIFICO

Dabigatran: Idarucizumab (unico in uso approvato).
inattivatore specifico (frammento di anticorpo monoclonale)

Atri agenti in studio: off label.



ANTIDOTI

Characteristic	Idarucizumab	Andexanet alfa	Aripazine
Investigational name(s)	BI655075 aDabi-Fab UNII-97RWB5S1U6	PRT064445 r-Antidote	PER977 Ciraparantag
Company	Boehringer Ingelheim	Portola Pharmaceuticals	Perosphere Inc.
Chemical structure	Humanized monoclonal antibody fragment	Recombinant truncated factor Xa	Synthetic, water-soluble, cationic molecule
Target	Dabigatran (direct thrombin inhibitor)	Rivaroxaban, apixaban, edoxaban (FXa inhibitors), LMWH and fondaparinux	Rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran, UFH, LMWH and fondaparinux
Molecular weight	Not reported	39,000 Da	512 Da
Tmax	Not reported	2 min	< 30 min
Half-life	Not reported	Not reported	≈1.5 hrs
Dosing investigated in clinical studies	5 g IV	210-420 mg IV bolus, followed by infusion	100-400 mg IV

Idarucizumab for Dabigatran Reversal

- Major bleeding or Emergency surgery.
- Idarucizumab rapidly (within few minutes) and completely reversed the anticoagulant effect of dabigatran in 88 to 98% of the patients who had had elevated clotting times at baseline.
- One thrombotic event (1%) occurred within 72 hours after idarucizumab administration in a patient in whom anticoagulation had not been reinitiated

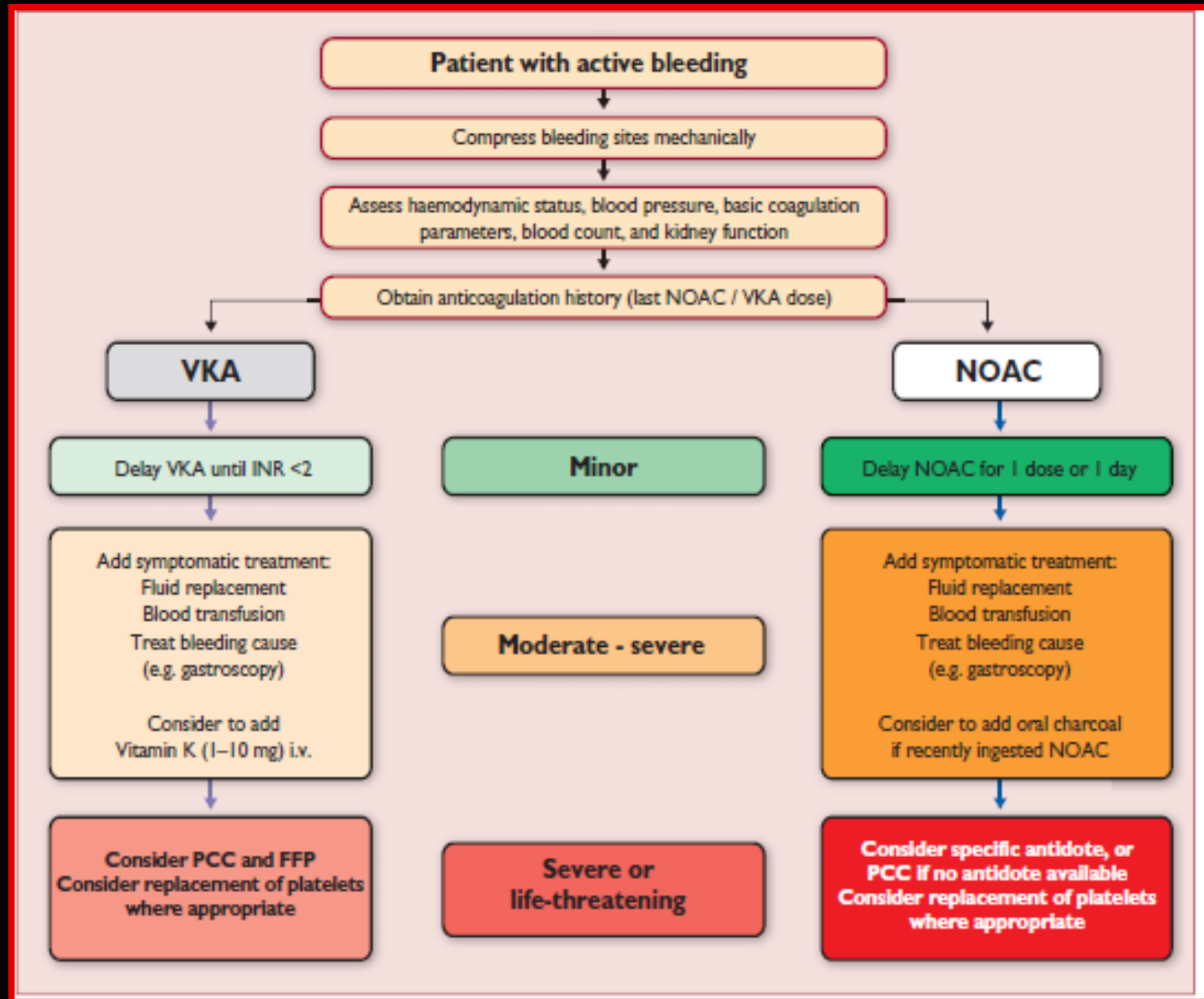
A vertical bar on the left side of the slide, consisting of several colored segments: a small black segment at the top, followed by a grey segment, a yellow segment, and a long pink segment at the bottom.

ESC Guidelines 2016

BLEEDING RECCOMENDATIONS

Recommendation	Class	Level
Assessment of bleeding risk is recommended when prescribing antithrombotic therapy (whether with VKA, NOAC, ASA/clopidogrel, or ASA alone)	I	A
HAS-BLED score should be considered as a calculation to assess bleeding risk, whereby a score ≥ 3 indicates 'high risk' and some caution and regular review is needed, following initiation of antithrombotic therapy, whether with OAC or antiplatelet therapy	IIa	A
Correctable factors for bleeding (e.g. uncontrolled blood pressure, labile INRs if patient was on a VKA, concomitant drugs [ASA, NSAIDs, etc.], alcohol, etc.) should be addressed		B
Use of the HAS-BLED score should be used to identify modifiable bleeding risks that need to be addressed, but should not be used on its own to exclude patients from OAC therapy		B
Risk of major bleeding with antiplatelet therapy (with ASA–clopidogrel combination therapy and – especially in the elderly – also with ASA monotherapy) should be considered as being similar to OAC	IIa	B

ASA = acetylsalicylic acid; NOAC = novel oral anticoagulant; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs;
OAC = oral anticoagulation; VKA = vitamin K antagonist
Camm AJ et al. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehs253



CHIRURGIA D'EMERGENZA

- sospendere il farmaco e stabilire l'orario dell'ultima assunzione
- eseguire il dosaggio con test specifici
- somministrare carbone vegetale x os se dabigatran o rivaroxaban assunti da meno di 2 ore o apixaban entro 3 ore

concentrazione rivaroxaban e apixaban < 20 ng/mL

concentrazione dabigatran < 15 ng/mL

procedere con l'intervento chirurgico

concentrazione > 20 ng/mL ma < 50 ng/mL per rivaroxaban e apixaban

concentrazione > 15 ng/mL ma < 50 ng/mL per dabigatran

procedere con l'intervento chirurgico

correzione dell'assetto emostatico se sanguinamento peri-postoperatorio

*vedi nota

concentrazione > 50 ng/mL

SE POSSIBILE RITARDARE

- CCP a 4 fattori (50 U/Kg) prima dell'int.
- ripetere il dosaggio 5 min. dopo infusione
- FEIBA (30 U/Kg) o rFVIIa (90 µg/Kg) se sanguinamento. peri-postoperatorio
- per dabigatran: idarucizumab

*Si ritiene prudente considerare l'impiego di antidoti e CCP a 4 fattori (50 U/Kg) prima di interventi ad elevatissimo rischio emorragico (NCH) in pz in trattamento con farmaci aXa con questi livelli

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

- Il dosaggio specifico dei NOAC può essere utile per una gestione orientata alle cause dell'evento e deve essere implementato anche in urgenza.
- In caso di sanguinamento sono disponibili agenti emostatici differenti (PCC3F; PCC4F, FVIIa, FEIBA, antifibrin).
- E' disponibile per Dabigatran l'antidoto specifico (Praxbind).

**E' AUSPICABILE UNA GESTIONE DELL'EMERGENZA
COORDINATA CON I DIVERSI SPECIALISTI**

(Centri Emostasi, Cardiologi, Neurologi, Chirurghi, Anestesisti, Radiologi...)

E' importante la durata della vita
ma anche la sua qualità..

