



Ente Ospedaliero Cantonale

Nuovi anticoagulanti: lezioni degli ultimi anni

Giovedì 27.09.2018
Mercato coperto Giubiasco

bernhard.gerber@eoc.ch

A large, light blue circular watermark containing the lowercase letters 'eoc' in white, positioned on the right side of the slide.

My disclosures

Contributo per formazione di coagulazione

www.coagulazione.ch

- Axonlab
- Bayer*
- Bristol-Myers Squibb
- CSL Behring*
- Daiichi Sankyo
- Mitsubishi Tanabe Pharma
- Novo Nordisk*
- Octapharma
- Roche*
- Shire
- SOBI

Anticoagulanti orali

Antagonisti vitamina K

- Marcoumar[®] Phenprocoumon
- Sintrom[®] Acenocoumarol

Inibitore orale della trombina (fattore della coagulazione IIa)

- Dabigatran (Pradaxa[®], Boehringer-Ingelheim)

Inibitore orale del fattore della coagulazione Xa

- Rivaroxaban (Xarelto[®], Bayer)
- Apixaban (Eliquis[®], BMS-Pfizer)
- Edoxaban (Lixiana[®], Daiichi Sankyo)

1° lezione del passato

Anticoagulanti orali diretti: ci sono

Paziente 1

75 anni, fibrillazione atriale, cardiopatia ipertensiva, 1 bottiglia di vino rosso/giorno, grappa. Vene varicose. Protesi anca bilat., ginocchio sinistro. St.d. gastrite. 112 kg. BMI 38kg/m². Cockroft-Gault 42ml/min

Trattamento con Xarelto[®] Rivaroxaban

- 20mg 1-0-0 con i pasti
- 20mg 1-0-0 indipendentemente dai pasti
- 15mg 1-0-0

Paziente 1

75 anni, fibrillazione atriale, cardiopatia ipertensiva, 1 bottiglia di vino rosso/giorno, grappa. Vene varicose. Protesi anca bilat., ginocchio sinistro. St.d. gastrite. 112 kg. BMI 38kg/m². **Cockroft-Gault 42ml/min**

Trattamento con Xarelto[®] Rivaroxaban

- 20mg 1-0-0 con i pasti
- 20mg 1-0-0 indipendentemente dai pasti
- **15mg 1-0-0**

Paziente 2

Uomo 81 anni, BPCO, cardiopatia ipertensiva, diabete mellito, poliartrosi. Embolia polmonare non provocata, pregressa TVP non provocata. 64 kg. Cockcroft-Gault 41ml/min

Trattamento con Eliquis® Apixaban

- 10mg 1-0-1 per 1 settimana -> 5mg 1-0-1 per 6 mesi -> 2.5mg 1-0-1
- 5mg 1-0-1 per 6 mesi -> rivalutazione
- 5mg 1-0-1 per 1 settimana -> 2.5mg 1-0-1

Paziente 2

Uomo 81 anni, BPCO, cardiopatia ipertensiva, diabete mellito, poliartrosi. **Embolia polmonare** non provocata, pregressa TVP non provocata. 64 kg. Cockcroft-Gault 41ml/min

Trattamento con Eliquis[®] Apixaban

- 10mg 1-0-1 per 1 settimana -> 5mg 1-0-1 per 6 mesi -> 2.5mg 1-0-1
- 5mg 1-0-1 per 6 mesi -> rivalutazione
- 5mg 1-0-1 per 1 settimana -> 2.5mg 1-0-1

Paziente 3

Donna 62 anni, carcinoma del seno in trattamento, 54kg, Cockcroft-Gault 85ml/min. Trombosi venosa profonda.

Trattamento con Lixiana[®] Edoxaban

- 5 giorni di EBPM poi 60mg 1-0-0
- 5 giorni di EBPM poi 30mg 1-0-0
- 60mg 1-0-0

Paziente 3

Donna 62 anni, carcinoma del seno, **54kg**, Cockcroft-Gault 85ml/min. Trombosi venosa profonda.

Trattamento con Lixiana[®] Edoxaban

- 5 giorni di EBPM poi 60mg 1-0-0
- **5 giorni di EBPM poi 30mg 1-0-0**
- 60mg 1-0-0

Paziente 4

Donna 84 anni, fibrillazione atriale, ictus 2 anni fa, ipertensione arteriosa, polimialgia reumatica, st.d. melanoma, st.d. isterectomia per mioma. Cockcroft-Gault 61ml/min, 55kg

Trattamento con Pradaxa[®] Dabigatran

- 150mg 1-0-1
- 110mg 2-0-0
- 110mg 1-0-1

Paziente 4

Donna 84 anni, fibrillazione atriale, ictus 2 anni fa, ipertensione arteriosa, polimialgia reumatica, st.d. melanoma, st.d. isterectomia per mioma. Cockcroft-Gault 61ml/min, 55kg

Trattamento con Pradaxa[®] Dabigatran

- 150mg 1-0-1
- 110mg 2-0-0
- **110mg 1-0-1**

2° lezione del passato

Scegliere il dosaggio appropriato (e studiato)

2° lezione del passato

Profilassi dopo interventi ortopedici

- Dabigatran: RE-MODEL, RE-MOBILIZE, RE-NOVATE
- Rivaroxaban: RECORD 1-4
- Apixaban: ADVANCE 1-3
- Edoxaban: STARS

Profilassi fibrillazione atriale

- Dabigatran: RE-LY, RELY-ABLE
- Rivaroxaban: ROCKET-AF
- Apixaban: AVERROES (vs. Aspirin), ARISTOTLE
- Edoxaban: ENGAGE-AF


Terapia acuta e profilassi secondaria di TVP/EP

- Dabigatran: RE-MEDY
- Rivaroxaban: EINSTEIN (DVT, PE, EXT, -CHOICE)
- Apixaban: AMPLIFY, -EXT
- Edoxaban: HOKUSAI

Studi di fase III

2° lezione del passato

RESEARCH

 OPEN ACCESS

Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study

Peter Brønnum Nielsen,¹ Flemming Skjøth,^{1,2} Mette Søgaard,^{1,3} Jette Nordstrøm Kjældgaard,^{1,3} Gregory Y H Lip,^{1,4} Torben Bjerregaard Larsen^{1,3}

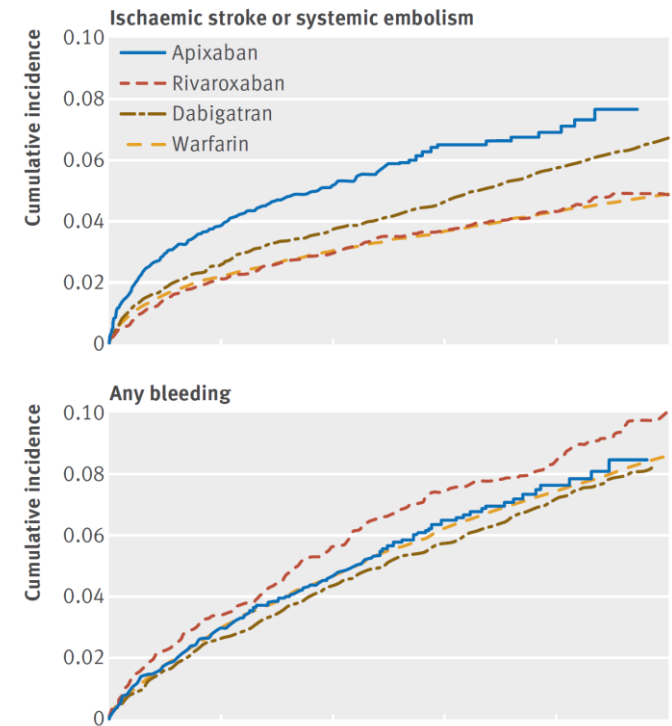
Nationwide registry in Denmark

Apixaban 2.5 mg 1-0-1

Dabigatran 110 mg 1-0-1

Rivaroxaban 15 mg 1-0-0

Warfarin



DOAC – approvazione in CH

	<u>TVP profilassi</u> solo ortopedia	<u>TVP/EP</u>	<u>FA</u>
Rivaroxaban	Sì	Sì	Sì
Apixaban	Sì	Sì	Sì
Edoxaban		Sì	Sì
Dabigatran		Sì	Sì

NON approvato per TVP profilassi medicina interna e/o chirurgia generale,
valvole meccaniche, donne incinte/durante allattamento

DOAC – NON approvazione in CH

Rivaroxaban studi NON positivi:

Profilassi in pazienti in medicina interna

- Fase acuta (MAGELLAN)
- 45 gorni dopo dimissione (MARINER)

Stroke embolico di origine non chiara (NAVIGATE ESUS)

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi triple-pos (TRAPS)

Dabigatran studio NON positivo

- Valvole meccaniche (RE-ALIGN)

DOAC – approvazione in CH

	<u>TVP profilassi</u> solo ortopedia	<u>TVP/EP</u>	<u>FA</u>
Rivaroxaban	Sì	Sì **	Sì
Apixaban	Sì	Sì **	Sì
Edoxaban		Sì *	Sì
Dabigatran		Sì *	Sì

* Dopo ≥ 5 giorni di eparina o EBPM

** eventualmente ridurre dosaggio dopo 6-12 mesi di terapia

DOAC – nuove indicazioni

Trombosi associati a tumori

- Edoxaban vs LMWH (HOKUSAI-VTE Cancer)
- Rivaroxaban vs LMWH (SELECT-D)

= non inferiorità

- Meno trombosi
- Ma più sanguinamenti rilevanti (gastrointestinale, urogenitale)

CAVE: interazioni con chemoterapia

Tumori urogenitali e gastrointestinali

3° lezione del passato

anticoagulazione ≠ anticoagulazione
(DOAC non sostituiscono 1:1 VKA o EBPM)

Antagonisti della vitamina K (VKA)

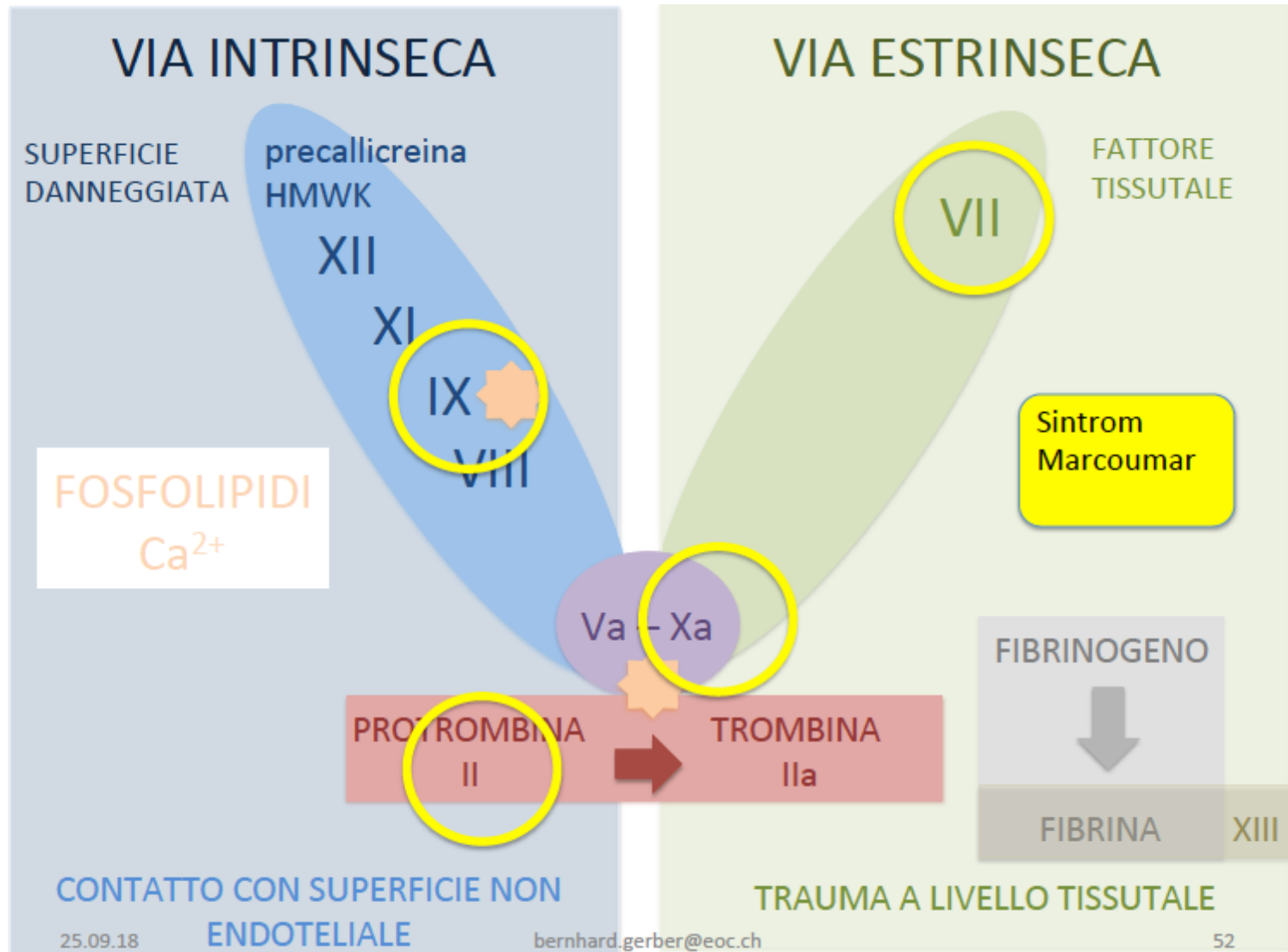
- Decenni di esperienza, si può misurare l'effetto
- Non grave se una dose viene dimenticata (Marcoumar®)
- Frequenti controlli dal medico curante -> miglior controllo del rischio cardiovascolare¹
- Non inferiore ai DOAC se la qualità dell'anticoagulazione è buona (INR: Time in Therapeutic Range = TTR) > 70%
 - Medici generalisti, CH: 75%²
 - Auto-monitoraggio, CH: 80%³
- Antidoto (Vit K, PCC)
- Non accumula in pazienti con insufficienza renale
- Costi del farmaco

¹Streit *BMC Cardiovasc Disord.* 2015; ²Djalali *CAT* 2016; ³Nagler *PLoS One* 2014

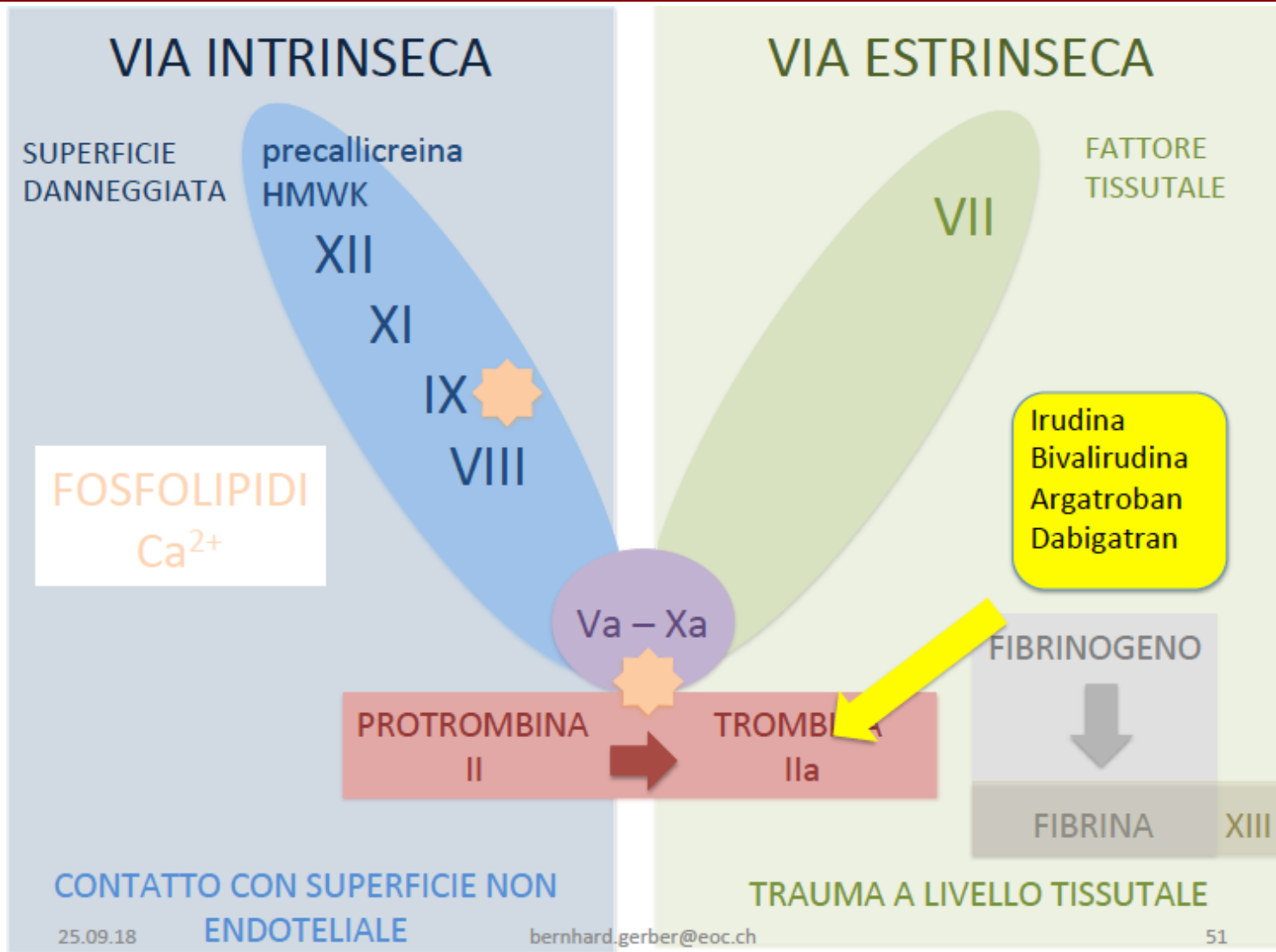
NOT JUST AN ORAL LMWH

NOT JUST AN ‚EASY‘ VKA

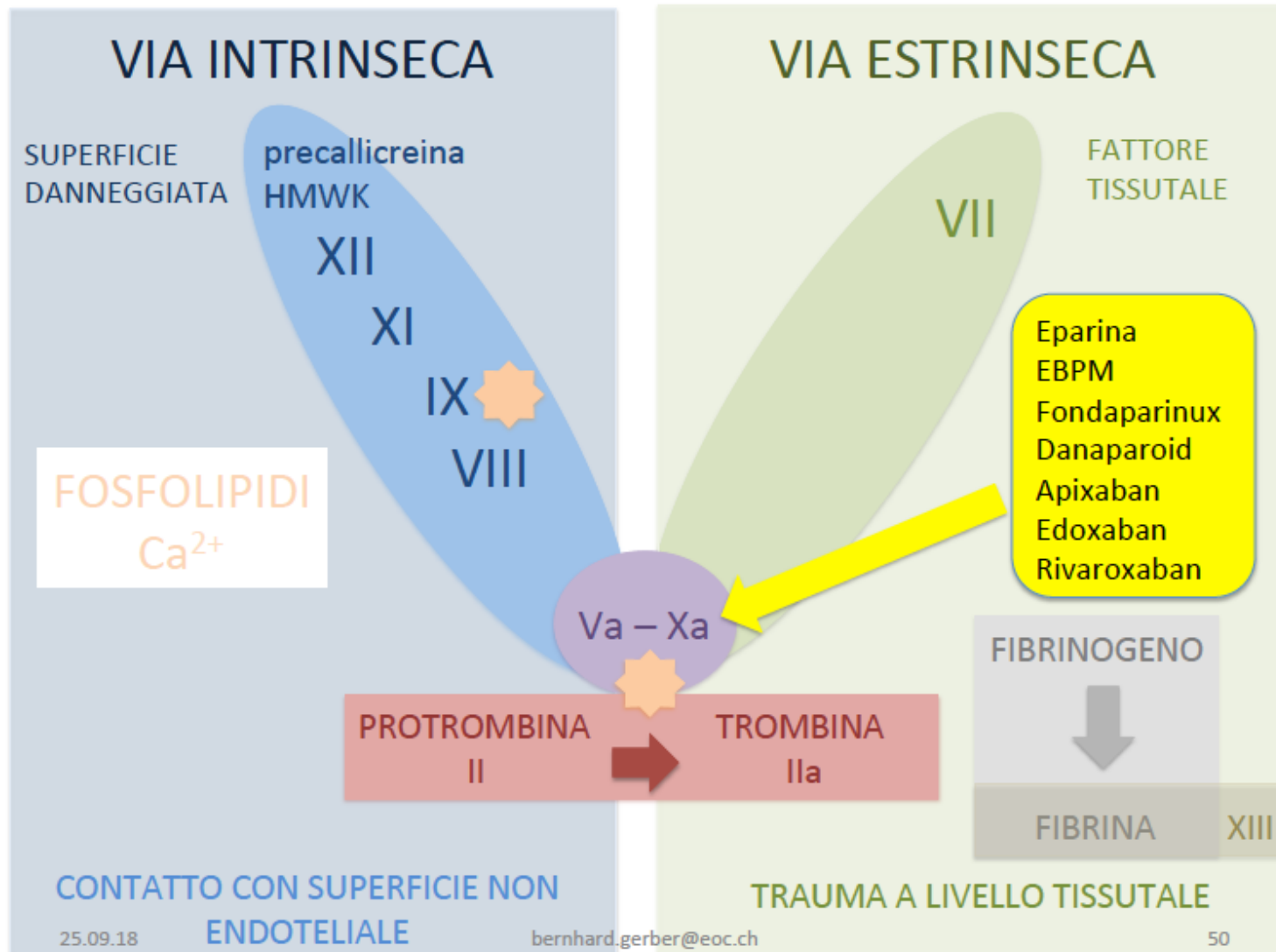
VKA







DOAC



DOAC



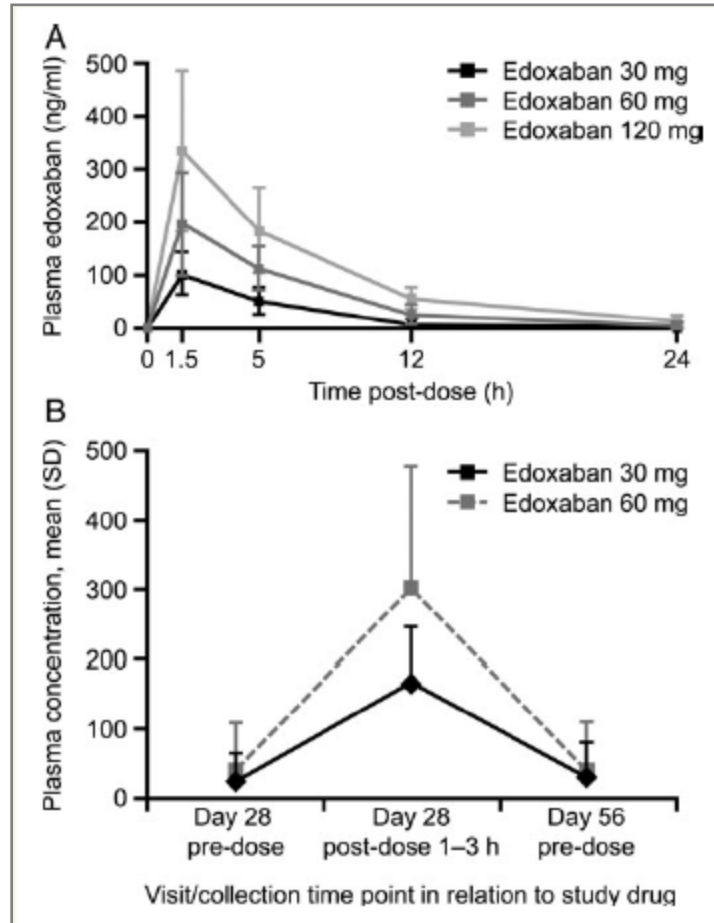
DOAC

Principio attivo	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	
Nome commerciale	Xarelto®	Eliquis®	Pradaxa®	Lixiana®	
Forma galenica					
Fattore di coagulazione bloccato	Xa	Xa	IIa	Xa	
Prodrug	No	No	Sì	No	
Biodisponibilità	80 - 100% [1]	50%	3 - 7% [2]	62%	
Legame proteico	95%	87%	35%	40 - 59 %	
Cmax	2 - 4 h	3 - 4 h	0.5 - 2 h	1 - 2 h	
Emivita	5 - 13 h	12 h	12 - 14 h	10 - 14 h	
Emivita secondo funzione renale (ClCr ml/min)	≥ 50 ml/min	8.7 h	14.6 h	16.6 h	8.6 h
	30-49 ml/min	9.0 h	17.6 h	18.7 h	9.4 h
	< 30 ml/min	9.5 h	17.3 h	27.5 h	16.9 h
Eliminazione	Renale 35% Epatica 65%	Renale 27% Epatica 73%	Renale 80% Epatica 20%	Renale 50% Epatica 50%	
Interazioni farmacologiche	via P-gp	Sì	Sì	Sì	Sì
	via CYP3A4	Sì	Sì	No	Minimo (<10%)

¹ La biodisponibilità di una dose da 20mg è solo del 66% se il farmaco non è assunto coi pasti. Le compresse da 15 mg e 20 mg vanno assunte con i pasti.

² Attenzione: la capsula non deve essere aperta! Aumento della biodisponibilità (+37%)

DOAC



Laboratorio

Paziente 67 anni, consumo non adeguato di alcool. Alle ore 11 viene in pronto soccorso per pancreatite. Assume rivaroxaban per una fibrillazione atriale.

Quick 41%

INR 1.9

aPTT 36 sec

fibrinogeno 4.9g/l

D-dimeri 2.4

Laboratorio

Riceve Konakion 10mg alle ore 14:00

Controllo in Cure intensive alle ore 20:00

Quick 79%

INR 1.2

aPTT 36 sec

fibrinogeno 5.0g/l

D-dimeri 2.7

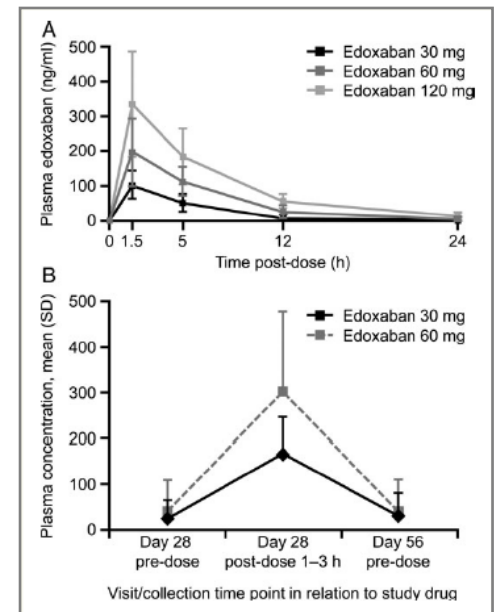
Carenza della Vitamina K?

Epatopatia con problemi di produzione di fattori della coagulazione?

Laboratorio

No, ma l'effetto normale del Rivaroxaban

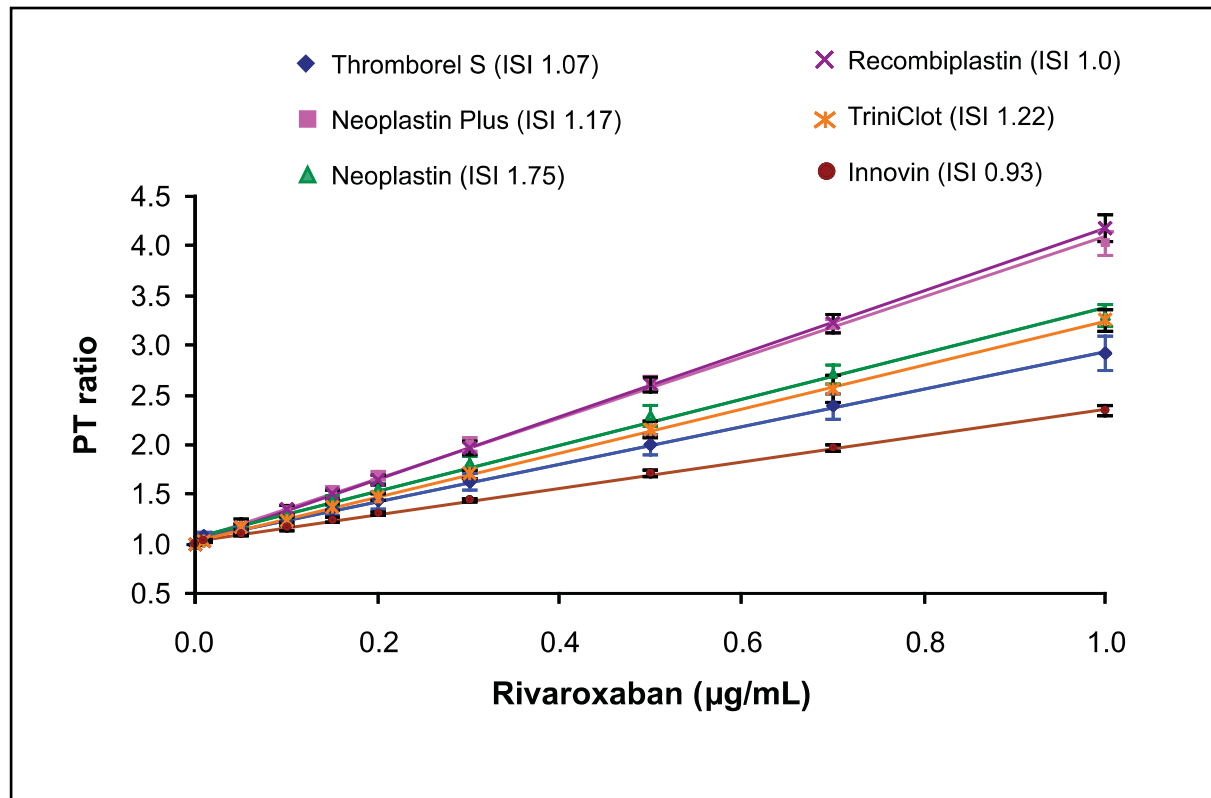
	11:00	20:00
Quick	41%	79%
INR	1.9	1.2
aPTT	36 sec	36 sec
Fibrinogeno	4.9 g/l	5.0 g/l
D-dimeri	2.4	2.7
Rivaroxaban	250 ug/l	71 ug/l



Laboratorio

Interferenze con i test globali: picco > soglia

Differenze da test a test (labor a labor):



Laboratorio

Farmaci anti-Xa (edoxaban, apixaban, rivaroxaban)

- Picco dopo 2-4 ore
- Influisce su Quick/INR > aPTT
- Non altera il tempo di trombina
- Test in urgenza: anti-Xa (o dosaggio)

Dabigatran (inibitore della trombina)

- Picco dopo 2-3 ore
- Influisce su tempo di trombina > aPTT > Quick
- Non altera anti-Xa
- Test in urgenza: tempo di trombina (o dosaggio)

Laboratorio

Pannello d'urgenza – farmaco non conosciuto

	<u>Quick/INR</u>	<u>Tempo di trombina</u>	<u>anti-Fxa</u> <u>test</u>
<u>VKA</u>	X	---	---
<u>Dabigatran</u>	(---)	X	---
▪ <u>Anti-Xa</u>	(X)	---	X

4° lezione del passato

DOAC possono alterare i test globali della coagulazione

DOAC

Paziente 78 anni con embolia polmonare (x2) e TVP non provocata e anticoagulazione a tempo indeterminato con DOAC.

Infarto subacutco (NSTEMI). Coronarografia e stent.

Terapia:

- DOAC (50% dose)
- Aspirina cardio 100mg
- Clopidogrel 75 mg
- ...

Scivola in doccia

DOAC



DOAC

Combinazioni terapia antiaggregante con DOAC

- Vedremo sempre di più
- Gestione complessa

Rischio per sanguinamenti (sarà simili anche per DOAC in combinazione):

ASS (Aspirina)



VKA (Marcoumar/Sintrom)



VKA + ASS



VKA + ASS + Clopidogrel

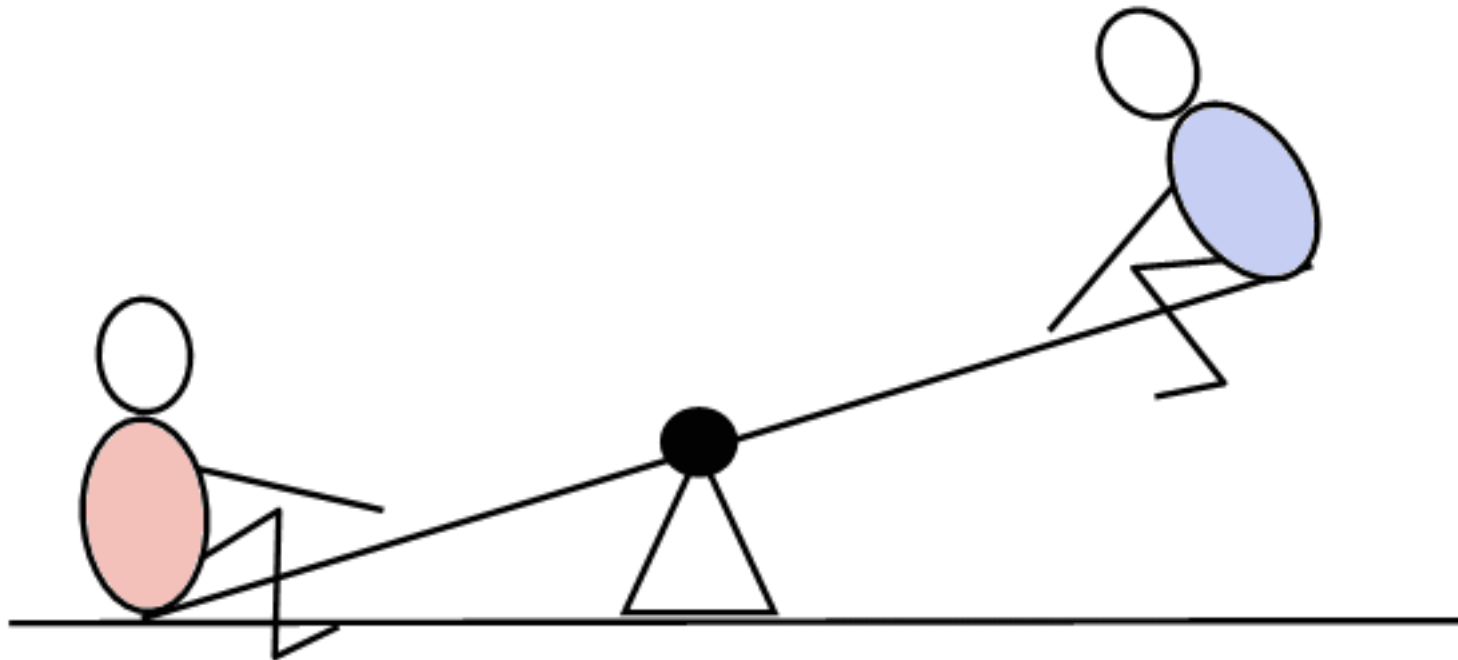


Rischio - beneficio

sanguinamenti

versus

problemi tromboembolici



Rischio - beneficio

Rischio per sanguinamenti (fibrillazione atriale): HAS-BLED

Rischio per ictus (fibrillazione atriale): CHA₂DS₂-VASc

Rischio per recidiva di una TVP dopo un primo evento non provocato

Vienna prediction model

<https://cemsis-intern.meduniwien.ac.at/en/kb/science-research/software/clinical-software/recurrent-vte/>

....

Rischio - beneficio



5° lezione del passato

Gestione dei DOAC: C'è ancora tanto da imparare!

Per ulteriori informazioni

www.coagulazione.ch

Interventi

- Raccomandazioni gastroenterologia

www.sggssg.ch/richtlinien-empfehlungen/oral-anticoagulants-practical-management-2016/

- Raccomandazioni anesthesiologia <https://sgar-ssar.ch>

- <http://mappp.ipro.org>



Trattamento e profilassi con anticoagulanti orali diretti (AOD)



Il presente documento è stato sviluppato dalla Clinica di Ematologia EOC in collaborazione con l'Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana. Il documento è stato approvato dalla Commissione terapeutica EOC.

SAVE THE DATE

Pomeriggio formativo anticoagulanti orali diretti

Giovedì 04.04.2019, ore 15-18

Aula Magna, Ospedale Civico, Lugano

?

Sanguinamenti

Antagonizzare l'effetto dei DOAC

- Dabigatran: Idarucizumab (Praxbind[®])
- Anti-FXa-: Andexanet alfa (AndexXa[®])

Vantaggio: Emivita breve dei DOAC

Dialisi

- Possibile per dabigatran (eliminazione renale):
- NON possibile per Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban

Sanguinamenti

Anamnesi

- Quale farmaco, quando, quale dosaggio?
- Ultima assunzione? (picco dopo 2-4 ore)

Misurare il farmaco (altra causa per il sanguinamento?)

-> Se non conosciuto: Quick/INR, tempo di trombina, anti-Xa

Sanguinamenti

Sanguinamento lieve

- Trattamento locale, breve pausa DOAC, acido tranesamico (Cyklokapron®)

Sanguinamento importante

- Stopp DOAC -> Ospedale
- Antagonista specifico per dabigatran → Praxbind®
- Antagonisti aspecifici per anti-Xa
 - PCC (Beriplex®, Prothromplex®, Octaplex®) 25 E/kg o
 - PCC attivato (FEIBA®) rFVIIa (NovoSeven®)

Interventi pianificati

Dipende dal rischio tromboembolico della malattia di base e dal emorragico dell'intervento (<http://mapppp.ipro.org>).

Generalmente una concentrazione del farmaco $< 50 \text{ ug/l}$ è considerato sicuro per interventi

In paziente senza insufficienza renale al solito

- Stopp DOAC ≥ 24 ore per interventi con basso rischio emorragico
- Stopp DOAC ≥ 48 ore per interventi con alto rischio emorragico

Decorso intraoperativo favorevole

- Riprendere dose profilattica 6 ore dopo l'intervento e anticoagulazione il giorno dopo.

Interventi pianificati

Rivaroxaban 1x20 mg (AF): Peak (2-4 h) 249 µg/L, through 44 µg/L

Apixaban 2x5 mg (sani): Peak (3-4 h) 139 µg/L , through 49 µg/L

Edoxaban 1x60 mg (AF): Peak (1-2 h) 256-302 µg/L, through 36 µg/L

Dabigatran 2x150 mg (AF): Peak (2 h) 173 ng/mL, through 88 ng/mL