

SIMEU
Rimini, Ottobre 2012

I nuovi anticoagulanti

Gualtiero Palareti
U.O. di Angiologia e Malattie della Coagulazione
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Bologna

Saranno identificabili i pazienti trattati con i NAO?

- Ogni paziente deve avere un tesserino identificativo che riporti almeno:
 - Dati anagrafici
 - Nome farmacologico e commerciale dell'anticoagulante usato, dose, orario di somministrazione giornaliera
 - Indicazione clinica per il trattamento
 - Farmaci antiaggreganti associati stabilmente
 - Recapito telefonico del medico/centro che ha in cura la sorveglianza del paz.

Esistono dati di laboratorio che ci possano supportare nella quantificazione del rischio, nella scelta dell'approccio terapeutico e dei tempi di risposta? (1)

- aPTT, PT, emocromo completo + piastrine, funzione epatica
- Funzione renale (clearance della creatinina con formula di Cockcroft-Gault)
- Test specifici:
 - dabigatran = aPTT (qualitativo); Hemoclot (tempo trombina diluito, quantitativo)
 - rivaroxaban = PT (reagenti selezionati), anti-Xa

Lab tests for NOACs

When to sample blood

- At the peak of activity (2 h after admin.)

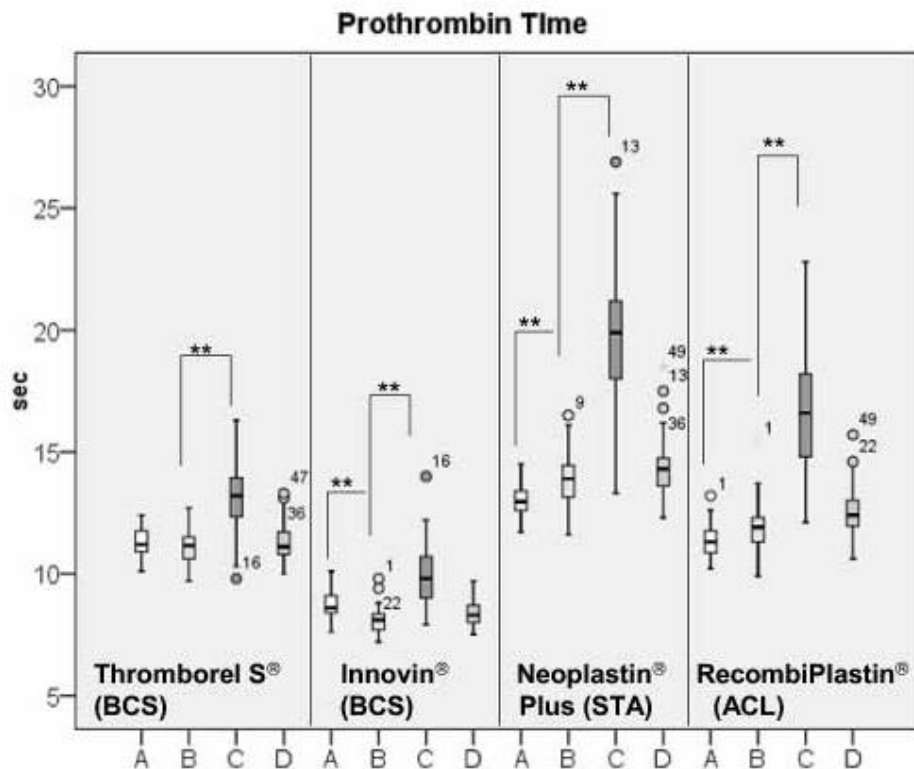
Or

- At trough (before the next admin.)

Rivaroxaban differentially influences *ex vivo* global coagulation assays based on the administration time

Thromb Haemost 2011

Helen Mani; Christian Hesse; Gertrud Stratmann; Edelgard Lindhoff-Last



Influence of rivaroxaban on the prothrombin time (measured in seconds) for plasma samples of patients undergoing major orthopaedic surgery receiving 10 mg of rivaroxaban daily.

A: before surgery

B: before rivaroxaban at day 4–5 postoperatively,

C: 2 h after rivaroxaban intake,

D: 12 h after rivaroxaban intake. ** $p < 0.001$.

OFFICIAL COMMUNICATION OF THE SSC

Report of the Subcommittee of Control of Anticoagulation on the determination of the anticoagulant effects of rivaroxaban

J. HARENBERG,* S. MARX,* C. WEISS,† R. KRÄMER,‡ M. SAMAMA,§ and S. SCHULMAN¶, ON BEHALF OF THE WORKING PARTY: METHODS TO DETERMINE RIVAROXABAN OF THE SUBCOMMITTEE ON CONTROL OF ANTICOAGULATION OF THE ISTH

STA Neoplastin Plus is the most precise method for determination of the anticoagulant rivaroxaban in human plasma.

Other thromboplastin reagents remain to be investigated.

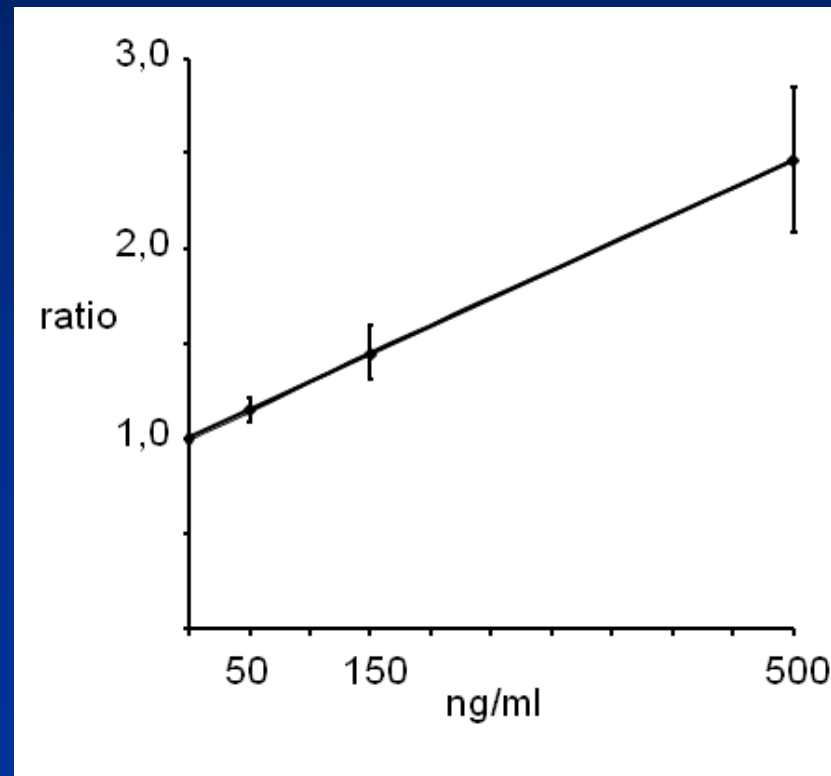
Some chromogenic assays precisely determined rivaroxaban in plasma.

OFFICIAL COMMUNICATION OF THE SSC

Report of the Subcommittee of Control of Anticoagulation on the determination of the anticoagulant effects of rivaroxaban

J. HARENBERG,* S. MARX,* C. WEISS,† R. KRÄMER,‡ M. SAMAMA,§ and S. SCHULMAN¶, ON BEHALF OF THE WORKING PARTY: METHODS TO DETERMINE RIVAROXABAN OF THE SUBCOMMITTEE ON CONTROL OF ANTICOAGULATION OF THE ISTH

Relationship between PT-ratio using Neoplastin Plus and rivaroxaban levels



Esistono dati di laboratorio che ci possano supportare nella quantificazione del rischio, nella scelta dell'approccio terapeutico e dei tempi di risposta? (2)

- Le informazioni su:
 - tipo/dose del farmaco
 - tempo dell'ultima assunzione
 - clearance creatinina
 - test coagulativi rapidi (aPTT per dabigatran; PT per rivaroxaban)

consentono di calcolare i tempi di dimezzamento del farmaco circolante

Half-life of NOACs

CrCl, mL/min	Half-life (h)
Dabigatran †	
> 80	13 (11-23)
> 50-80	15 (12-34)
> 30-50	18 (13-23)
≤ 30	27 (22-35)
Rivaroxaban	
healthy volunteers	5 - 9
> 30	12 (11-13)
< 30	9.5 *
Apixaban ‡	
healthy volunteers	8 - 15

† van Ryn T&H 2010; * Kubitza BJCP 2010; ‡ Frost BJCP 2012

Utilizzo dei concentrati protrombinici: quando e a quali dosaggio

Prothrombin complex concentrates

- Non-activated:
 - ‘4-factor-concentrates’ contain Factors II, VII, IX, and X (e.g. Beriplex, Octaplex, Proplex T, Cofact)
 - ‘3-factor-concentrates’ contain lower amounts of Factor VII (e.g. Prothrombinex-HT, Profilnine and BEBULIN)
- Activated:
 - FEIBA VH contains Factors II, IX, X and protein C mainly in non-activated forms and Factor VII mainly in the activated form

Utilizzo dei concentrati protrombinici: quando e a quali dosaggio

- In caso di emorragia maggiore (specie se intracranica)
- In caso di chirurgia/procedura invasiva urgente
- Dopo evidenza di effetto anticoagulante (test coagulativi)
- Esperienza limitata a studi su volontari sani, con dosi di 50 U/Kg

Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate

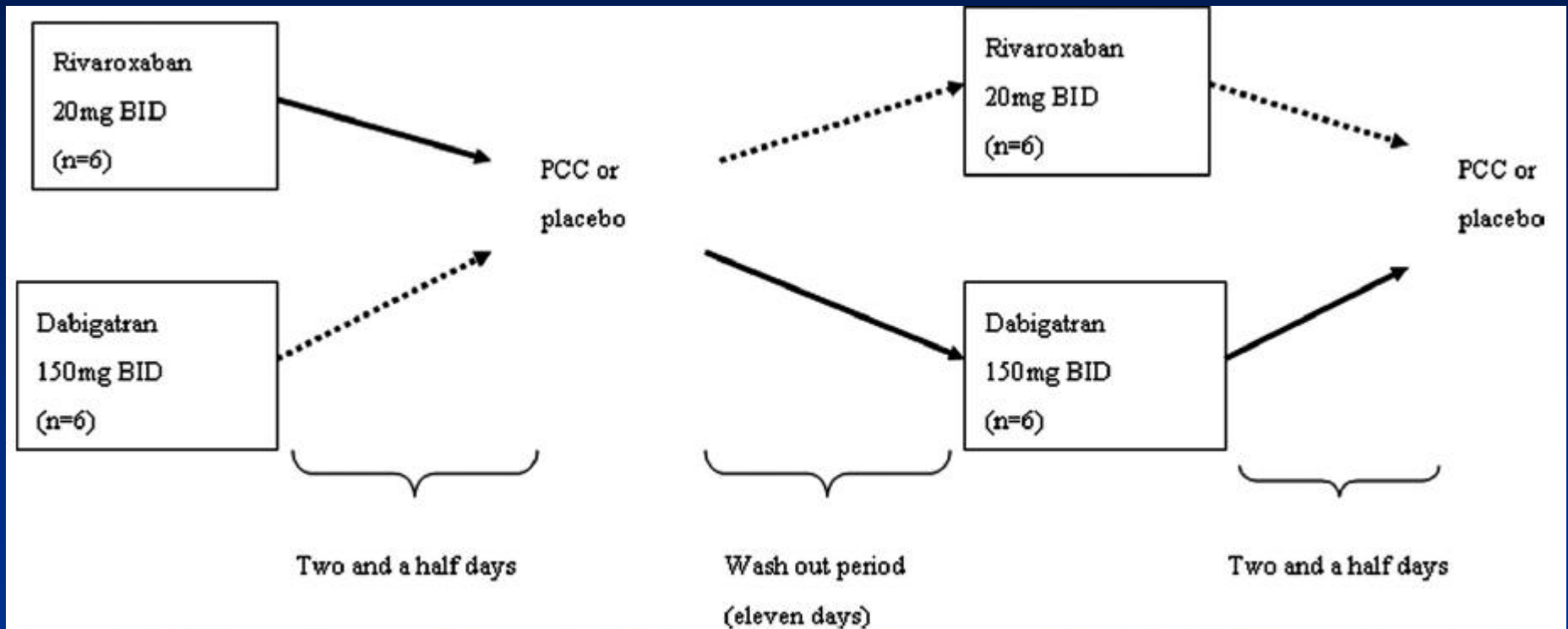
A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects

Elise S. Eerenberg, MD; Pieter W. Kamphuisen, MD; Meertien K. Sijpkens, BSc;
Joost C. Meijers, PhD; Harry R. Buller, MD; Marcel Levi, MD

Circulation 2011

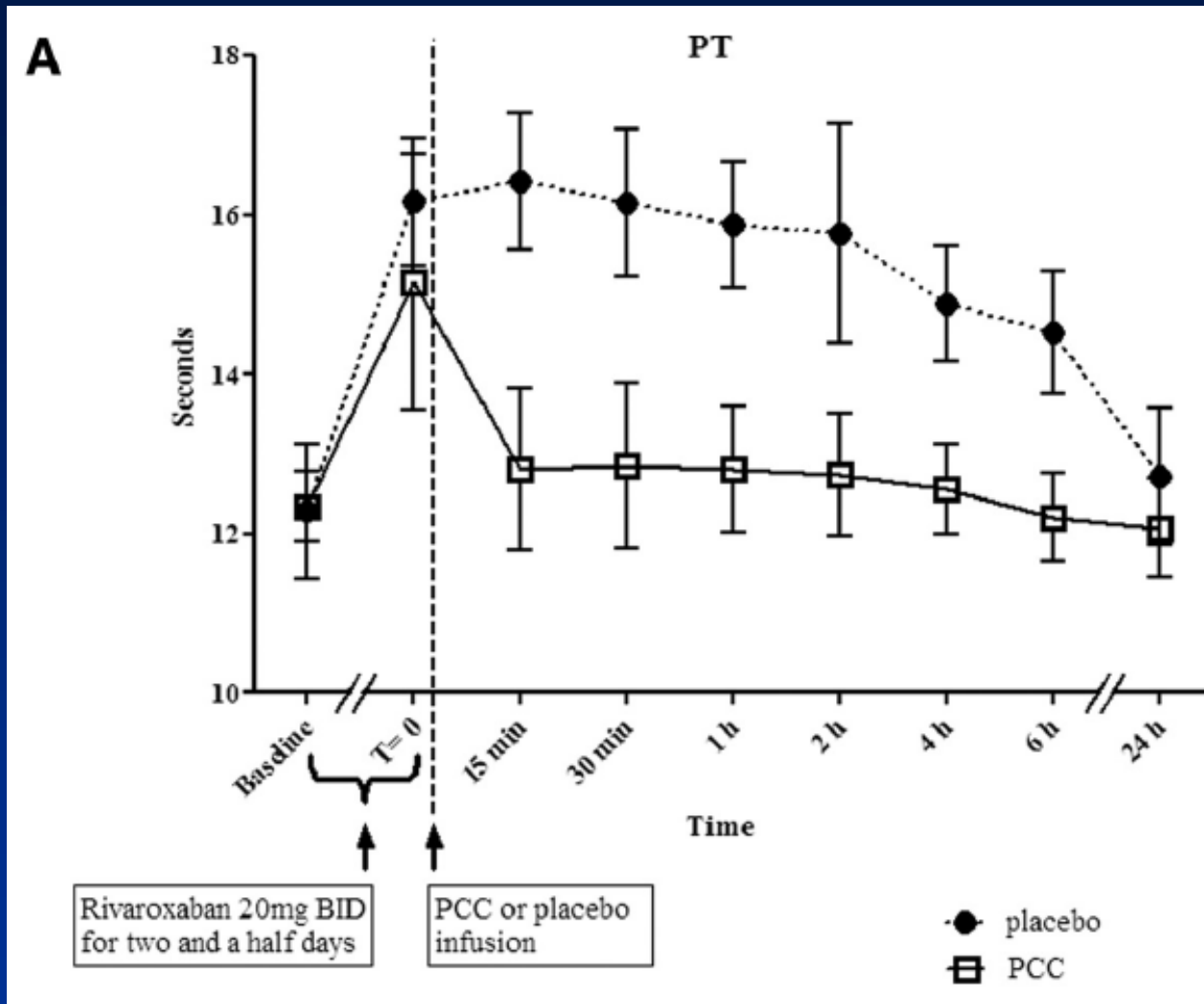
Cofact (Sanquin Blood Supply, Amsterdam, the Netherlands) is a non-activated PCC derived from human plasma. It contains a high concentration of the procoagulation factors II, VII, IX, and X, as well as the natural anticoagulants protein C and S and antithrombin. The specific activity of Cofact is based on the level of factor IX.²⁰

In this trial, a fixed dose of 50 U PCC/kg

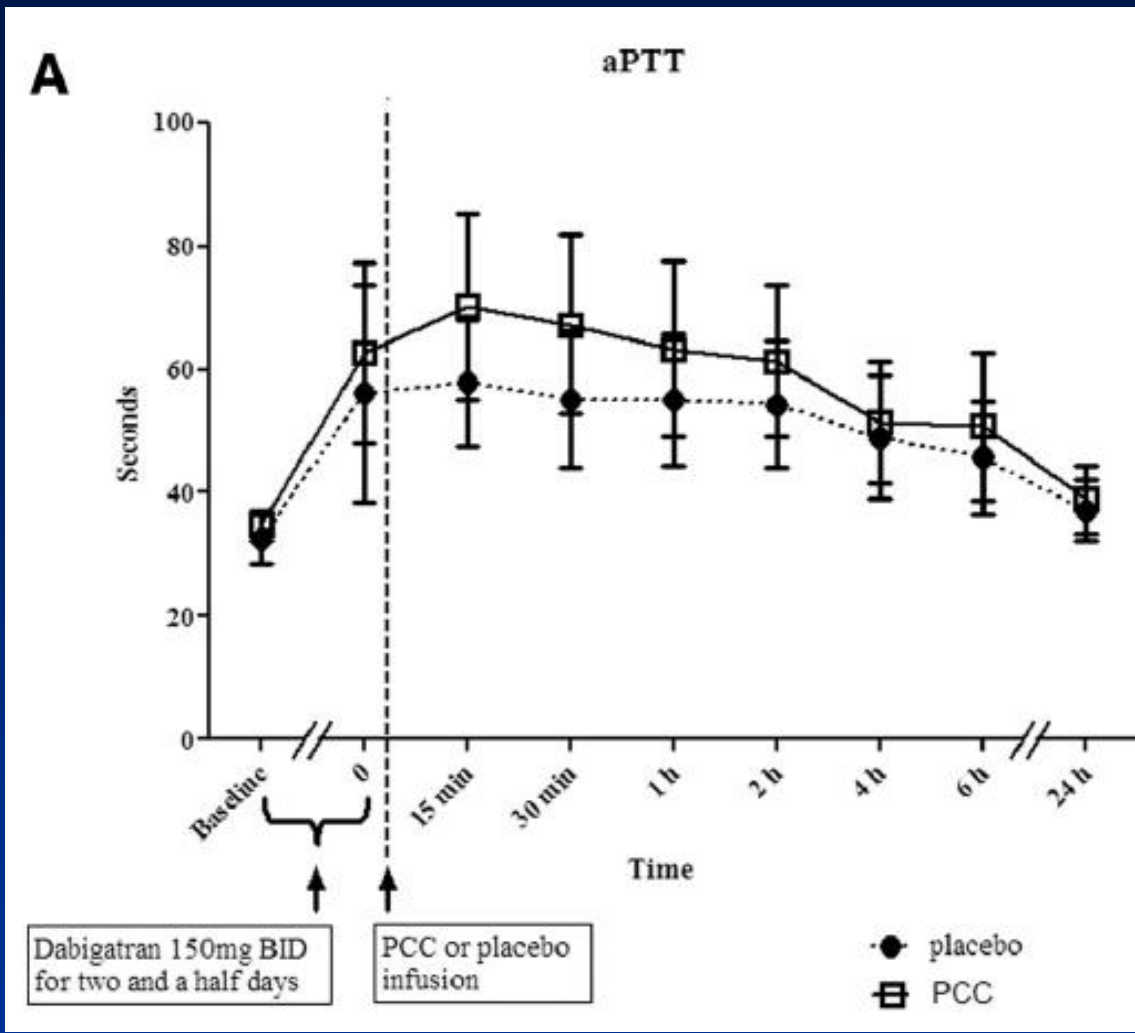


Flowchart of the study, a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with healthy male subjects (n=12).

(from Eerenberg et al., Circulation 2011)



(from Eerenberg et al., Circulation 2011)



(from Eerenberg et al., Circulation 2011)

Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban

Thromb Haemost 2012

A randomised crossover *ex vivo* study in healthy volunteers

Raphael Marlu¹; Enkelejda Hodaj²; Adeline Paris²; Pierre Albaladejo^{3,5}; Jean Luc Crackowski²; Gilles Pernod^{4,5}

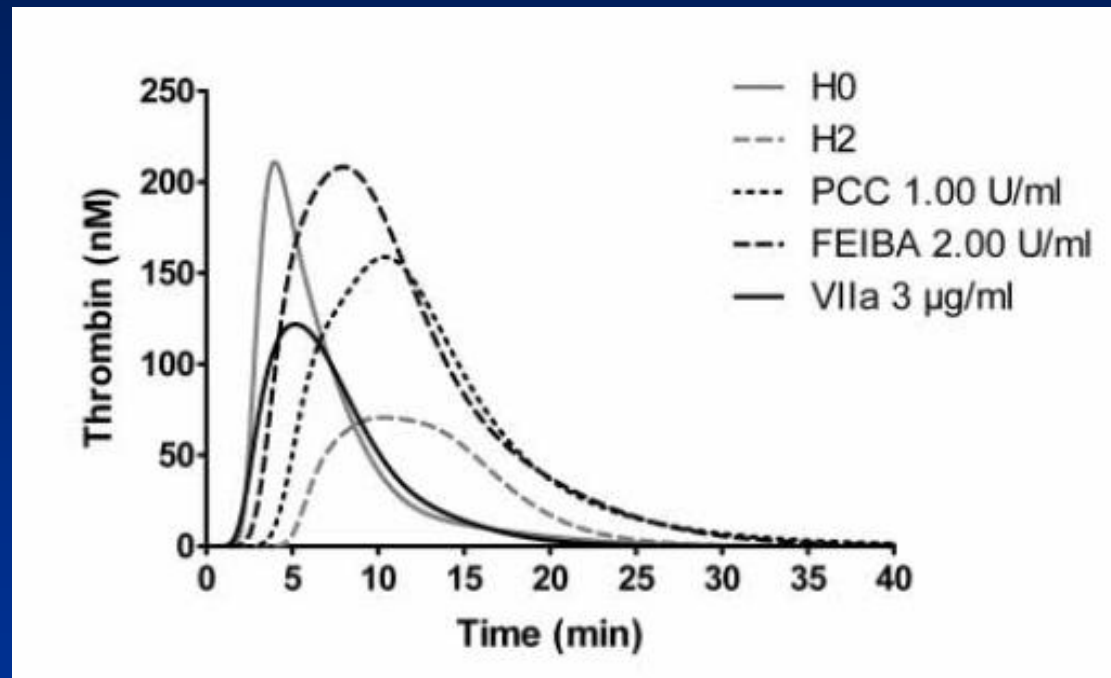
- The *ex vivo* study investigated the effect of haemostatic agents on the anticoagulant activity of the 2 NOAC using TGT.
- 10 healthy male subjects randomised to receive one rivaroxaban (20 mg) or dabigatran (150 mg)
- Reversal of anticoagulation was tested *in vitro* using PCC, rFVIIa or FEIBA® at various concentrations.

Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban

Thromb Haemost 2012

A randomised crossover *ex vivo* study in healthy volunteers

Raphael Marlu¹; Enkelejda Hodaj²; Adeline Paris²; Pierre Albaladejo^{3,5}; Jean Luc Crackowski²; Gilles Pernod^{4,5}



TGT curves: H0 denotes baseline; H2 denotes 2 hours after 20 mg oral rivaroxaban and after *ex vivo* addition of non-specific reversal agents at the highest concentration tested.

Timing of interruption of dabigatran or rivaroxaban before surgery or invasive procedures

Calculated creatinine clearance, mL/min	Half-life, hours	Timing of last dose before surgery	
		Standard risk of bleeding*	High risk of bleeding†
Dabigatran			
> 80	13 (11-22)	24 h	2 d
> 50- ≤ 80	15 (12-34)	24 h	2 d
> 30- ≤ 50	18 (13-23)	2 d	4 d
≤ 30	27 (22-35)	4 d	6 d
Rivaroxaban			
> 30	12 (11-13)	24 h	2 d
< 30	Unknown	2 d	4 d

(From Schulman & Crowther, Blood 2012)

Utilizzo del plasma fresco congelato
utilizzo dell'acido tranexamico

Utilizzo del plasma fresco congelato utilizzo dell'acido tranexamico

- Il PFC non è utile per il reverse
- Può essere usato in caso di emorragia come per le altre situazioni cliniche
- Potenzialmente utile l'Ac. Tranexamico

Misure generali in presenza di emorragia grave in trattamento con NAO

- Garantire accesso venoso, prelievo per studio coagulativo (inclusi test specifici), test ematochimici di routine
- Misure locali (compressione o altro)
- Misure generali di rianimazione
- Storia clinica, motivo del trattamento, dose giornaliera, orario ultima assunzione, terapie associate
- Assicurare l'interruzione del farmaco

Cosa fare per emorragie gravi in corso di trattamento con NAO

- Somministrazione di PCC alla dose di 50 UI/kg di peso corporeo
- Antifibrinolitici: Ac. tranexamico (Tranex o Ugurol), dose compresa tra 10 e 30 mg/kg e.v. ripetuta ogni 6-8 ore fino ad arresto dell'emorragia
- Somministrazione di PCC attivati, off label (FEIBA VH) (rischio trombotico)
- Somministrazione di rFVIIa, off-label in condizioni emorragiche drammatiche; dose: bolo e.v. di 90-100 µg/kg p. c.
- Terapia trasfusionale, PFC e GRC (crioprecipitati)
- Desmopressina (DDAVP), dose di 0.3 µg/kg p. c.

Nel paziente con trauma cranico senza
lesioni alla TC (da fare quasi sempre
come per la TAO?)

è necessario osservare il paziente?
e per quanto tempo?

nel trauma grave stesso comportamento
come per la TAO?

Osservazione dopo trauma cranico in soggetto con NAO

- Non disponibile esperienza pratica
- Vantaggio per la breve durata dei NAO
- In assenza di emorragia non consiglio reverse
- Solo transitoria sospensione del NAO
- Osservazione come per TAO

