

90% di efficacia nella prevenzione del

i nuovi anticoagulanti orali: farmaco ideale ?

ne... il... orali
buon rapporto costo-efficacia
nessuna tossicità

i nuovi anticoagulanti orali: una prospettiva incoraggiante

Anti vit.K	NAO
PT-INR	dosi fisse (no lab.)
interazione farmacologica	bassa interaz. farmacol.
limitata finestra terapeutica	larga finestra terapeutica
variabilità dose/risposta	attività anticoag. predittibile
anticoag. iniziale ritardata	rapida anticoagulazione
lunga emivita	breve emivita
antidoto disponibile	antidoto non disponibile (?)

VIA ESTRINSECA

VIA INTRINSECA



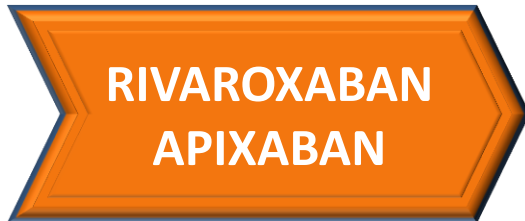
X



X_a



DABI
GAT
RAN



RIVAROXABAN
APIXABAN

PROTROMBINA



TRO

M

BINA

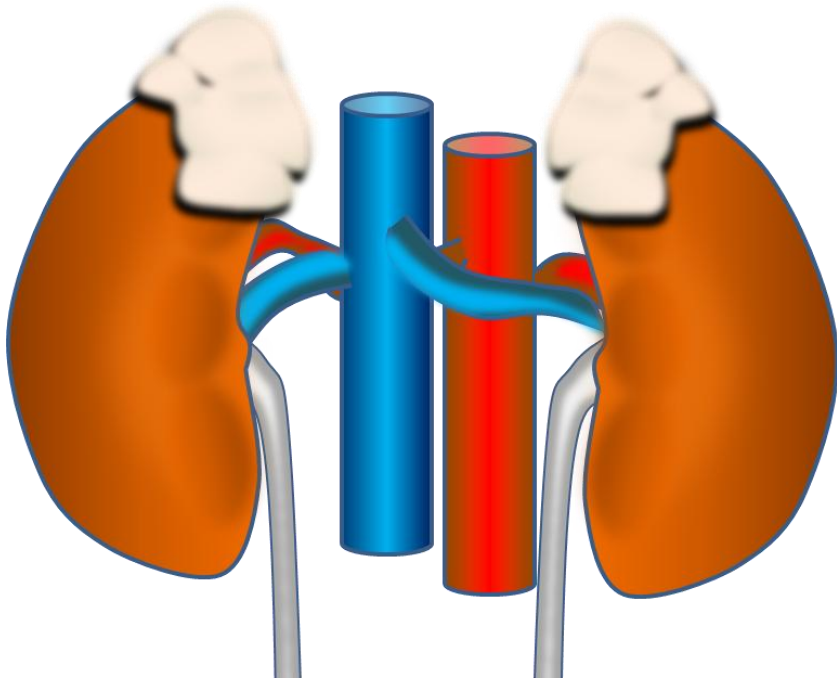
N.A.O. a confronto

	apixaban	rivaroxaban	dabigatran etexilato
attività	inib. F.Xa	inib. F.Xa	inib. trombina
emivita (ore)	8-15	5-13	14-17
biodisponibilità (%)	50-85	>80	5-7
dose	2.5-5 mg 2 volte al dì	10-20 mg 1 volta al dì	110-150 mg 2 volte al dì

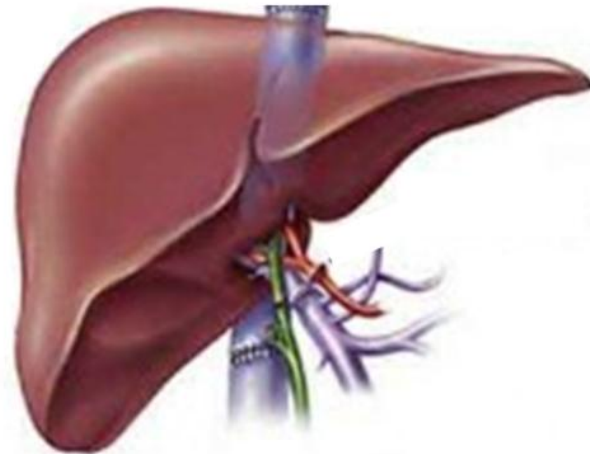
metabolismo del dabigatran

- * Non viene metabolizzato dal citocromo P450 pertanto presenta basso profilo di interazioni farmacologiche ed alimentari;
- * le interazioni sono limitate ai farmaci induttori della glicoproteina P come la rifampicina o inibitori come la **chinidina**, **l'amiodarone**, **il verapamil**, la cosomministrazione con i quali può rispettivamente determinare riduzione dell'assorbimento intestinale ed aumento dei livelli plasmatici.

N.A.O.: eliminazione dabigatran

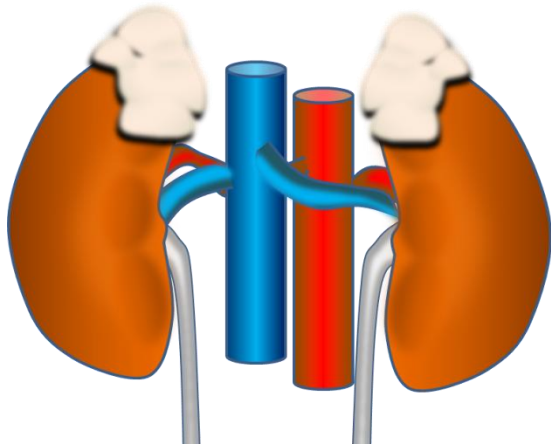


80%

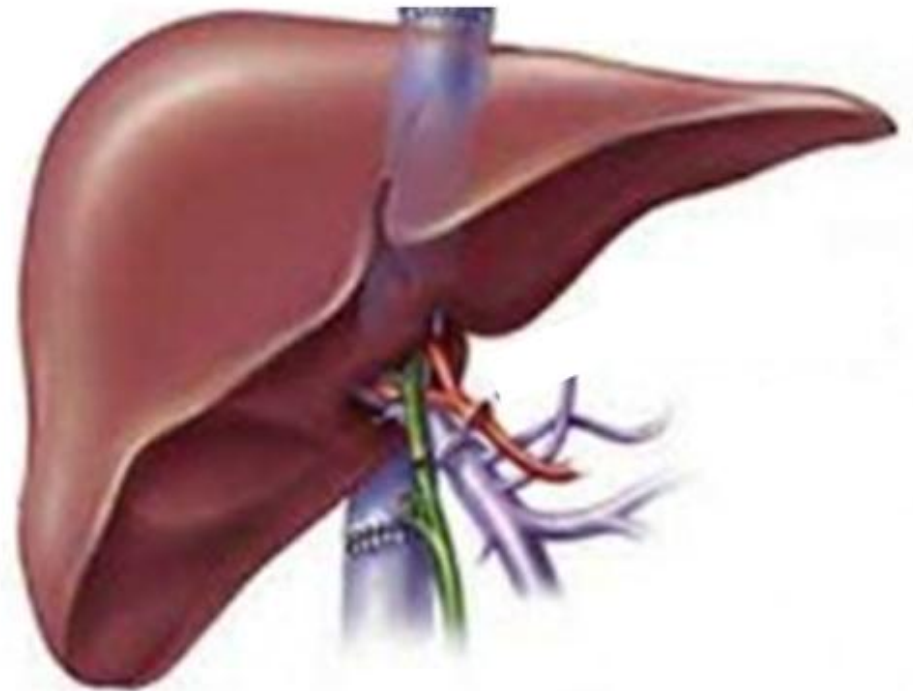


20%

N.A.O.: eliminazione rivaroxaban



1/3 (immodificato)
1/3 (metabolita)



1/3 biliare

metabolismo del rivaroxaban

- * Il 50 % del rivaroxaban viene metabolizzato dal sistema del CYP450 3A4 e 2J2 come pure da altre vie CYP450-indipendenti.
- * Rivaroxaban è anche substrato per la P-glicoproteina
- * Non sono dimostrate importanti interazioni farmacologiche con rivaroxaban

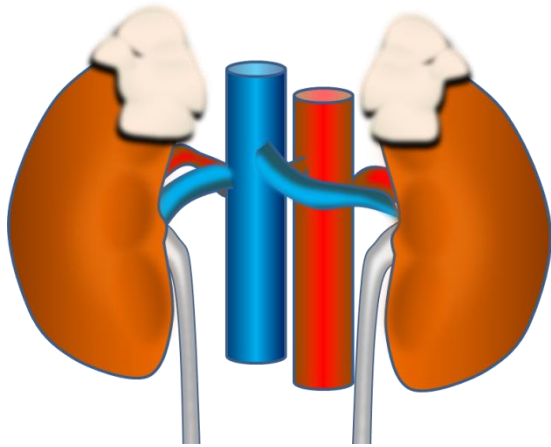
Weinz CT, Kubitza SD, Mueck W, Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. Drug Metab Dispos 2009; 37:1056–64.

rivaroxaban: Interazioni farmacologiche

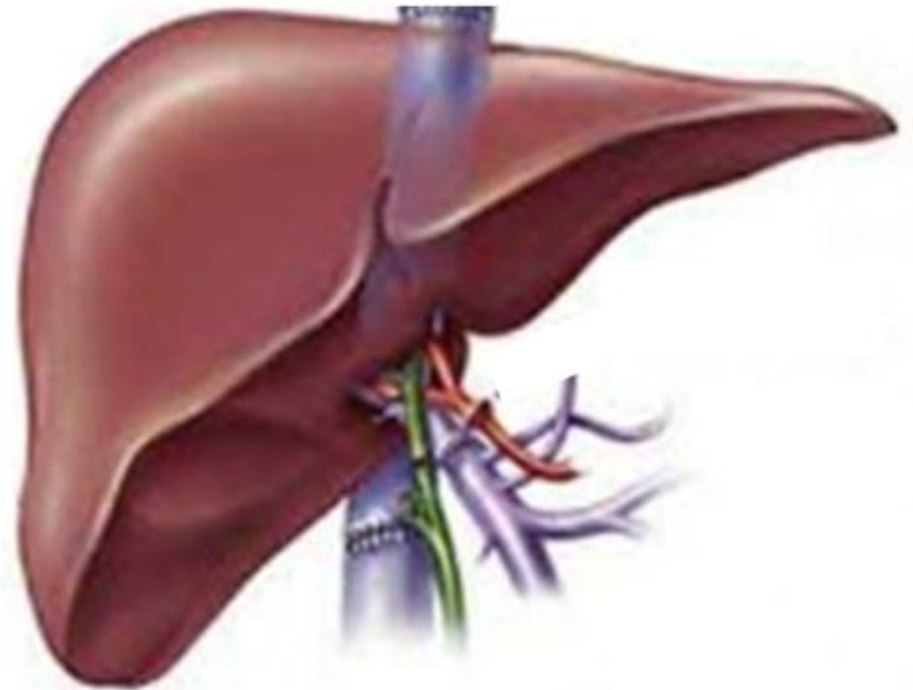
nei pazienti che assumono concomitantemente un potente inibitore/induttore di **una sola via P-gp o CYP3A4** Rivaroxaban **deve essere usato con cautela:**

- rifampicina
- fenobarbital
- fenitoina
- carbamazepina
- iperico

N.A.O.: eliminazione apixaban



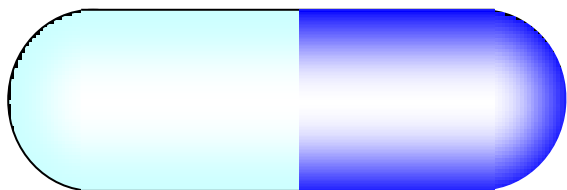
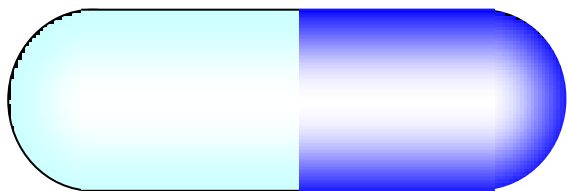
25%



75%

STUDI DABIGATRAN	END POINT	FARMACO DI CONFRONTO	DOSE	RISULTATI
RE-NOVATE (Lancet 2007)	PROFILASSI TEV INTERV. PROTESI DI ANCA	ENOXAPARINA 40 mg/dì	150 mg oppure 220 mg 1 volta/dì	NON-INFERIORITÀ PER EFFICACIA E SICUREZZA (EMORR. MAGG.) P=0.44
RE-MODEL (J THROMB HAEMOST 2007)	PROFILASSI TEV INTERV. PROTESI DI GINOCCHIO	ENOXAPARINA 40 mg/dì	150 mg oppure 220 mg 1 volta/dì	NON-INFERIORITÀ PER EFFICACIA E SICUREZZA (EMORR. MAGG.)
RE-LY (N ENGL J MED 2009)	PREVENZIONE DELLO STROKE NELLA F.A.	WARFARINA dose aggiustata INR 2-3	110 mg BID	NON-INFERIORITÀ PER STROKE, MENO EMORRAGIE MAGGIORI
RE-LY (N ENGL J MED 2009)	PREVENZIONE DELLO STROKE NELLA F.A.	WARFARINA dose aggiustata INR 2-3	150 mg BID	SUPERIORITÀ PER RIDUZIONE STROKE, AUMENTO DELLE EMORRAGIE MAGGIORI
RE-COVER (N ENGL J MED 2009)	TERAPIA DEL TEV ACUTO	WARFARINA dose aggiustata INR 2-3	150 mg BID	NON-INFERIORITÀ PER EFFICACIA E SICUREZZA (EMORR. MAGG.)

dosaggi autorizzati di dabigatran nella F.A. non valvolare



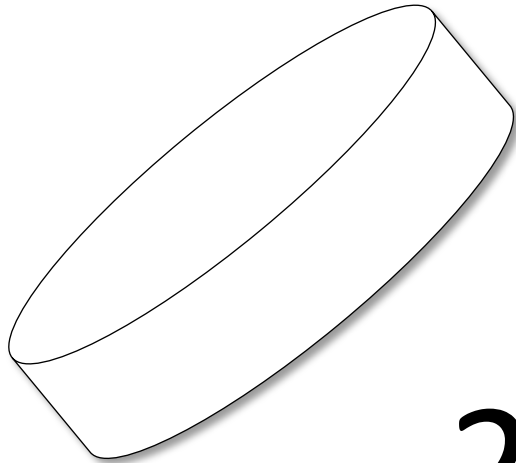
150 mg 2 volte al dì
Cl Cr >30 ml/min

dosaggio non valutato
nello studio
RE-LY

75 mg 2 volte al dì
ClCr 15 – 30 ml/min

STUDI RIVAROXABAN	END POINT	FARMACO DI CONFRONTO	DOSE	RISULTATI
RECORD 1 (N ENGL J MED 2008)	PROFILASSI TEV INTERV. PROTESI DI ANCA	ENOXAPARINA 40 mg/dì s.c.	10 mg 1 volta/dì p.o.	SUPERIORITÀ PER EFFICACIA UGUALE SICUREZZA (EMORR. MAGG.) P=0.18
RECORD 2 (Lancet 2008)	PROFILASSI TEV INTERV. PROTESI DI ANCA	ENOXAPARINA 40 mg/dì s.c. 10-14 gg	10 mg 1 volta/dì p.o. 31-39 gg	SUPERIORITÀ PER EFFICACIA UGUALE SICUREZZA (EMORR. MAGG.)
RECORD 3 (N ENGL J MED 2008)	PROFILASSI TEV INTERV. PROTESI DI GINOCCHIO	ENOXAPARINA 40 mg/dì s.c.	10 mg 1 volta/dì p.o.	SUPERIORITÀ PER EFFICACIA UGUALE SICUREZZA (EMORR. MAGG.)

dosaggio del rivaroxaban nella F.A.



20 mg/dì

anti-vitamina K nella r

schio

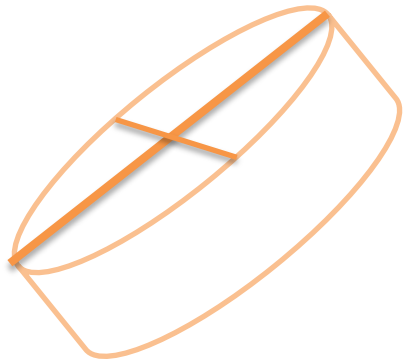
incidenza annuale di emorragie maggiori è pari all' 1.3%

... e sicurezza (CAI r).

ricerca di stroke

... study. Final results. Circulation 1991;84:527-39
Ez... et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with
non... Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial
Fibrilla... Engl J Med 1992;327:1406-12.
European... (EAFT) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial
fibrillation... Lancet 1993;342:1255-62

eventi emorragici maggiori (% anno) nella
fibrillazione atriale e anti-vit.K
(metanalisi di 6 studi clinici)



warfarina

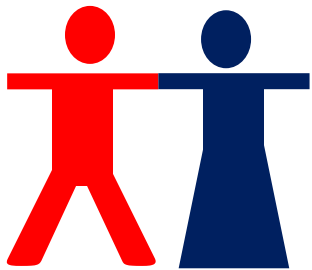
acenocumarina

< 75 anni = 1,8

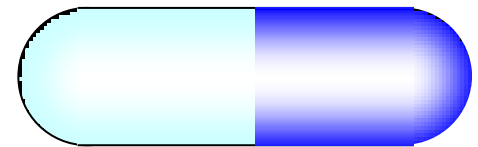
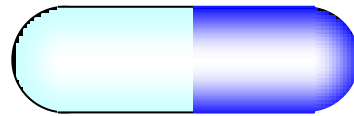
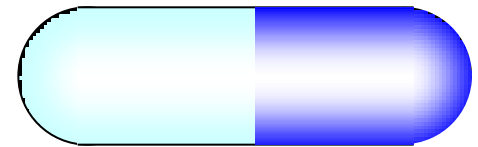
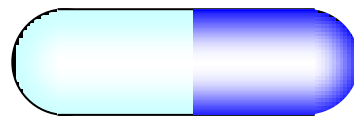
> 75 anni = 3,2

van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S,
Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B.
Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an
individual patient meta-analysis.
JAMA 2002; 288: 2441–8.

emorragie maggiori meno frequenti
rispetto alla warfarina



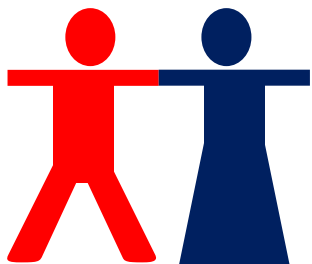
età
< 75 anni



110 mg bid

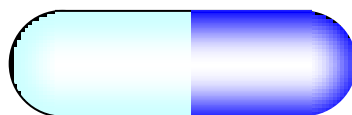
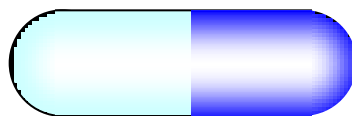
150 mg bid

emorragie extracraniche rispetto alla warfarina



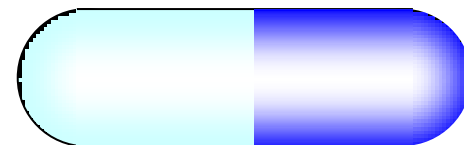
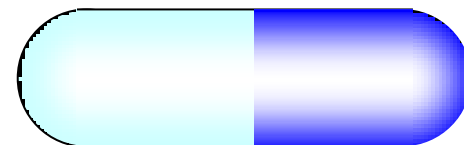
età

≥ 75 anni



110 mg bid

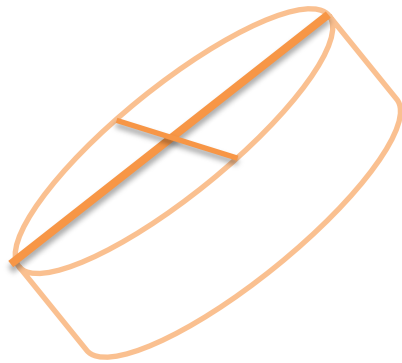
=



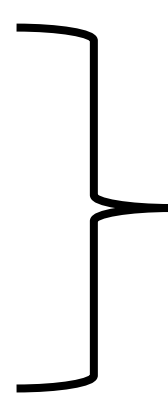
150 mg bid

+

«reverse» rapido degli anti-vit.K ed eparine



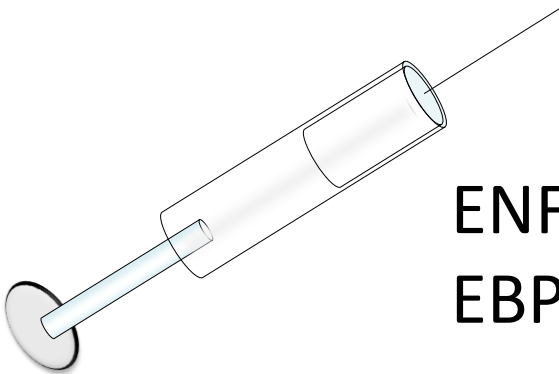
warfarina
acenocumarina



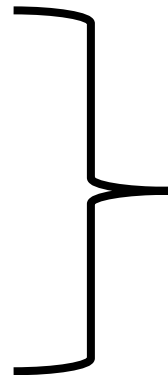
vit. K

PCC

PFC



ENF
EBPM (?)

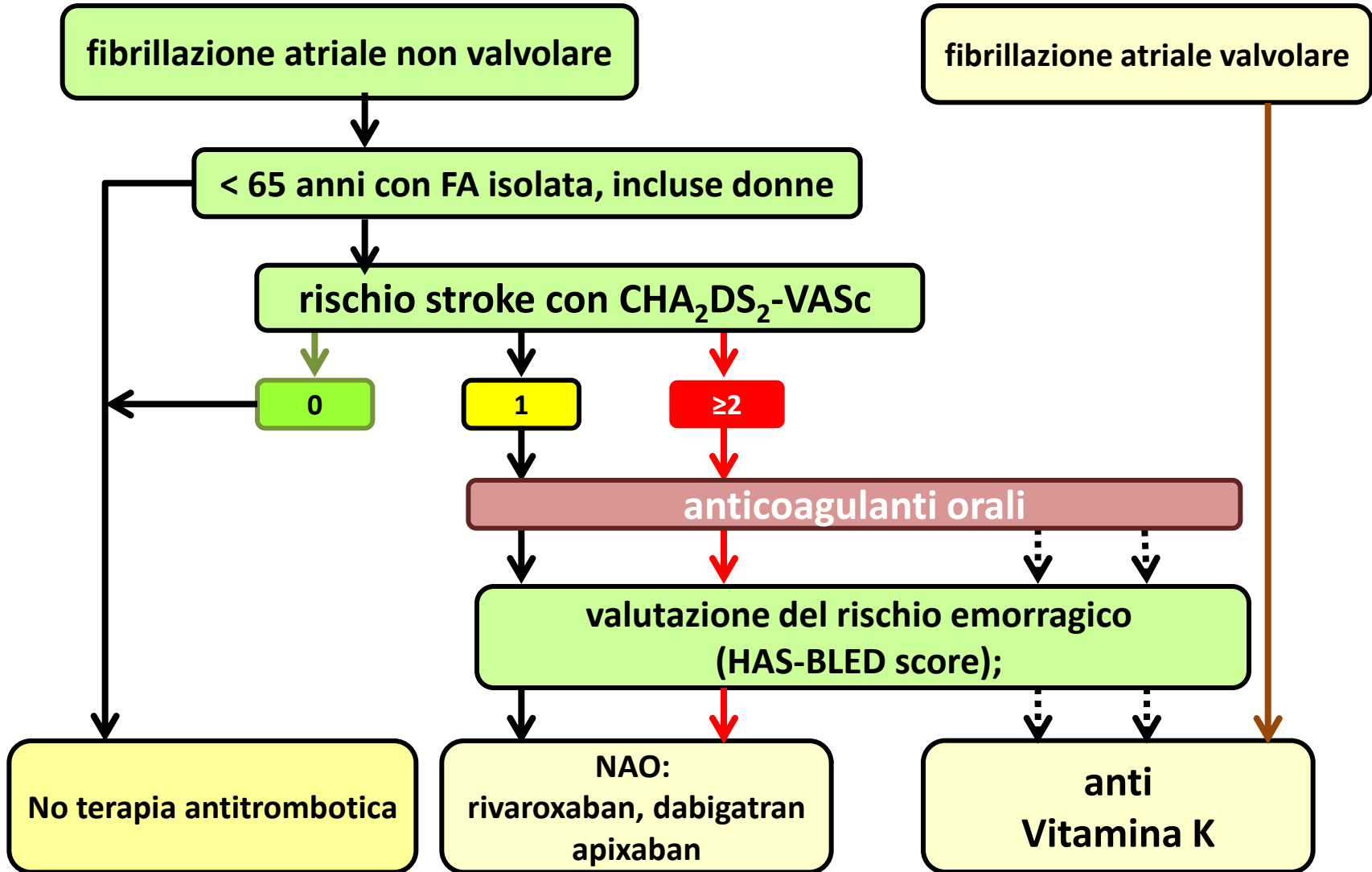


solfato

di

protamina

LINEE GUIDA ESC 2012 : SELEZIONE DEI PAZIENTI PER GLI ANTICOAGULANTI ORALI



dabigatran e controllo di laboratorio nell'emergenza

PT-INR: inconsistente, inutile

aPTT: misura l'effetto qualitativo

Tempo di trombina: utile

dabigatran: emergenza emorragica

* antidoto non disponibile

Raza Alikhan et al. *The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. Emerg Med J* published online February 22, 2013

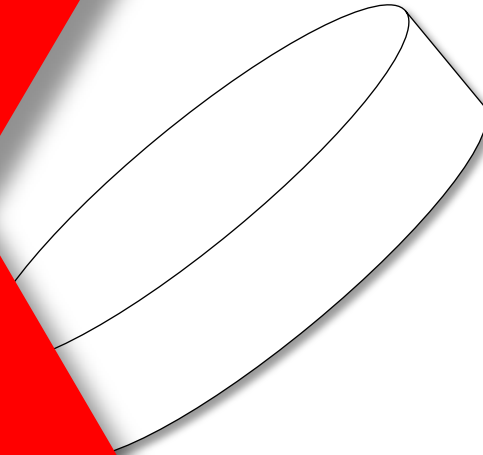
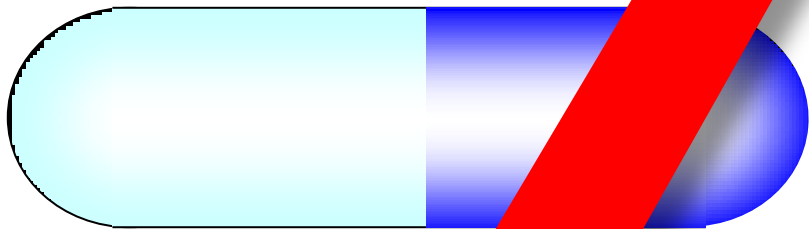
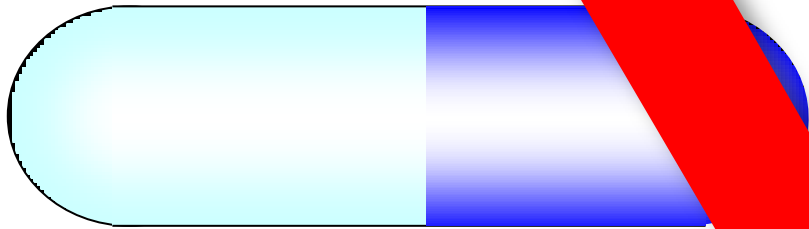
* in sperimentazione un anticorpo
monoclonale specifico neutralizzante

van Ryn J, Litzemberger T, Waterman A, et al. *Dabigatran anticoagulant activity is neutralized by an antibody selective to dabigatran in in vitro and in vivo models. J Am Col Cardiol* 2011;57:E1130

Rivaroxaban: emergenza emorragica

- * antidoto non disponibile
- * in sperimentazione un analogo del FXa

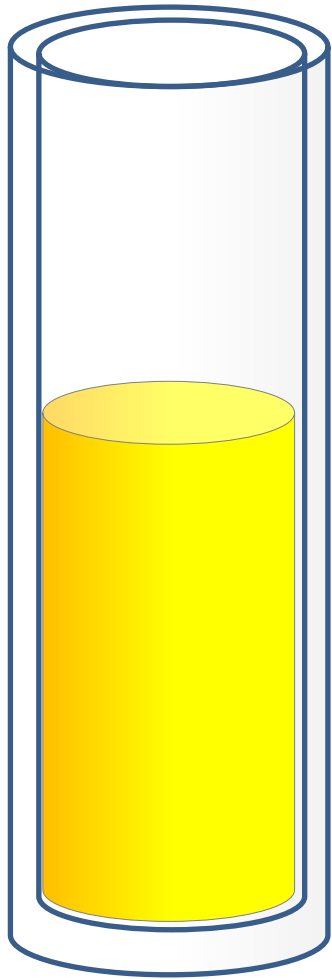
nao: emergenza emorragica



dabigatran

rivaroxaban

nao: emergenza emorragica



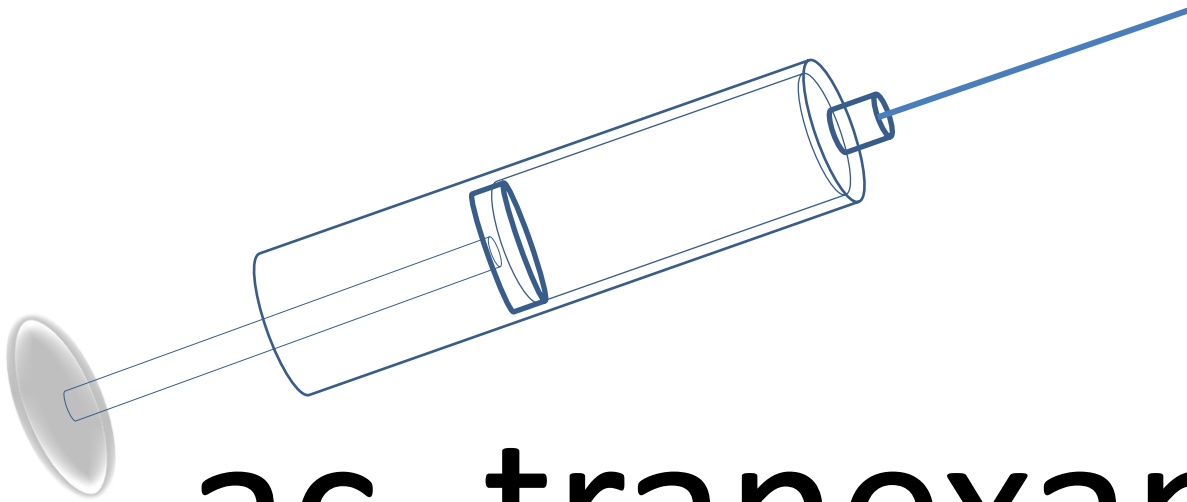
APTT

dabigatran

PT

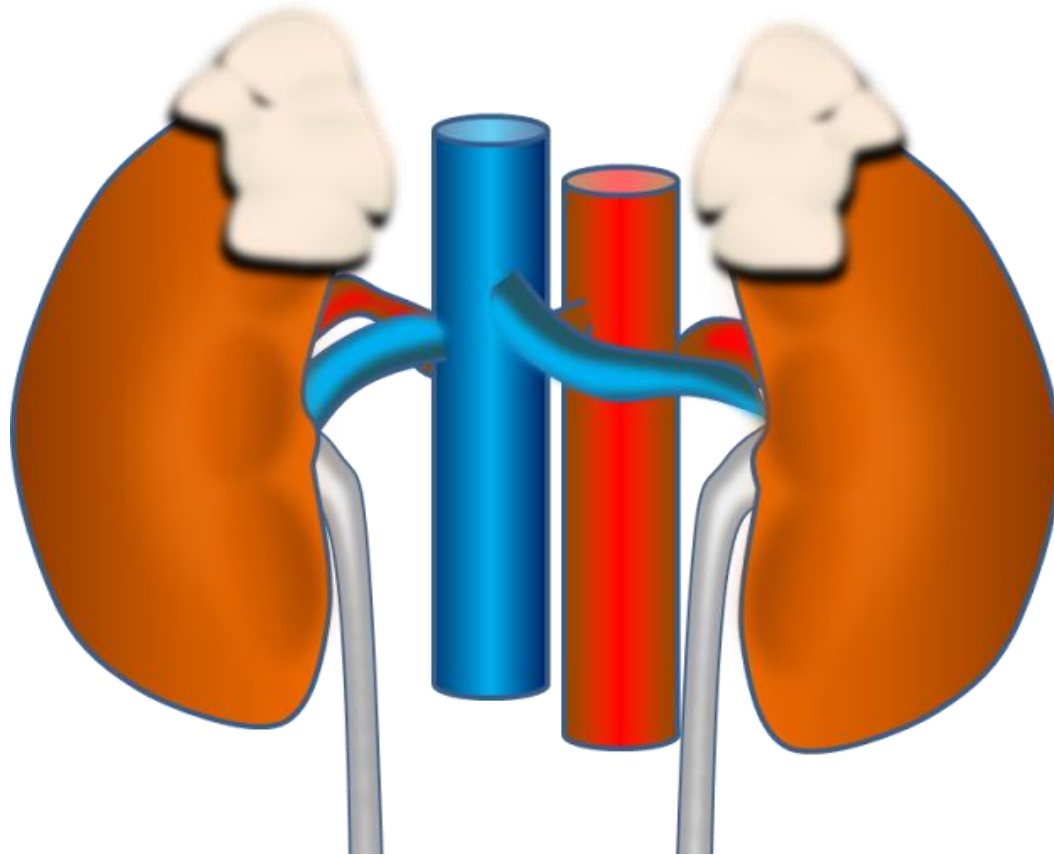
rivaroxaban

nao: emergenza emorragica
moderata



ac. tranexamico
1 g endovena

dabigatran: emergenza emorragica moderata



mantenere la perfusione renale
per aiutare l'eliminazione



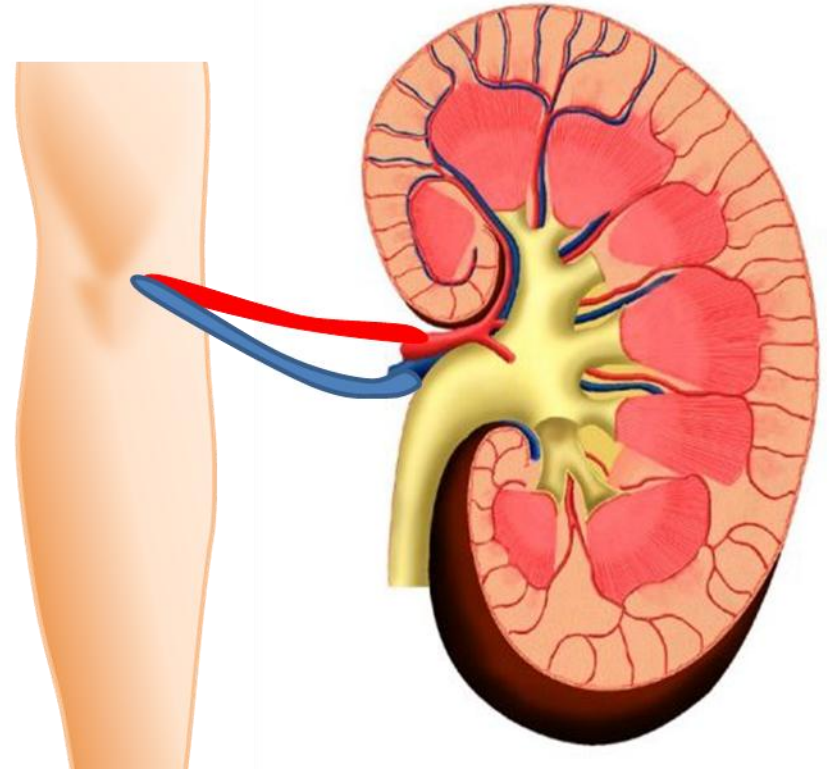
carbone attivo e sorbitolo, se
a 2 ore dall'ingestione

van Ryn J, Sieger P, Kink-Eiband M, et al. Adsorption of dabigatran etexilate in water or dabigatran in pooled human plasma by activated charcoal in vitro. *Blood* 2009;114:Abstract 1065.

van Ryn J, Neubauer M, Flieg R, et al. Successful removal of dabigatran in flowing blood with an activated charcoal hemoperfusion column in an in vitro test system. *Haematologica* 2010;95(Suppl 2):Abstract 0700.

dabigatran: emergenza emorragica grave

il dabigatran ha un basso legame con le proteine ematiche, per cui può essere rimosso con la dialisi



nao: emergenza emorragica
grave a rischio elevato per la vita

- * concentrati del complesso protrombinico (PCC)
- * fattore VII attivato combinante (rFVIIa)
- * concentrato del complesso protrombinico attivato (FEIBA)

PCC e APCC

i concentrati del complesso protrombinico (PCC a 4-3 fattori) possono in qualche modo neutralizzare gli inibitori del F.Xa, meno gli inibitori della trombina, in quanto contengono alta concentrazione dei fattori II, VII, IX, and X.

Crowther MA, Warkentin TE. Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents. *J Thromb Haemost.* 2009;7:107–110.

Pezborn E, Trabandt A, Selbach K, Tinel H. Prothrombin complex concentrate reverses the effects of high-dose rivaroxaban in rats (presented at the 21st International Congress on Thrombosis) [abstract]. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2010;37:A10-OC251.



**American
Heart
Association®**

Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate

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

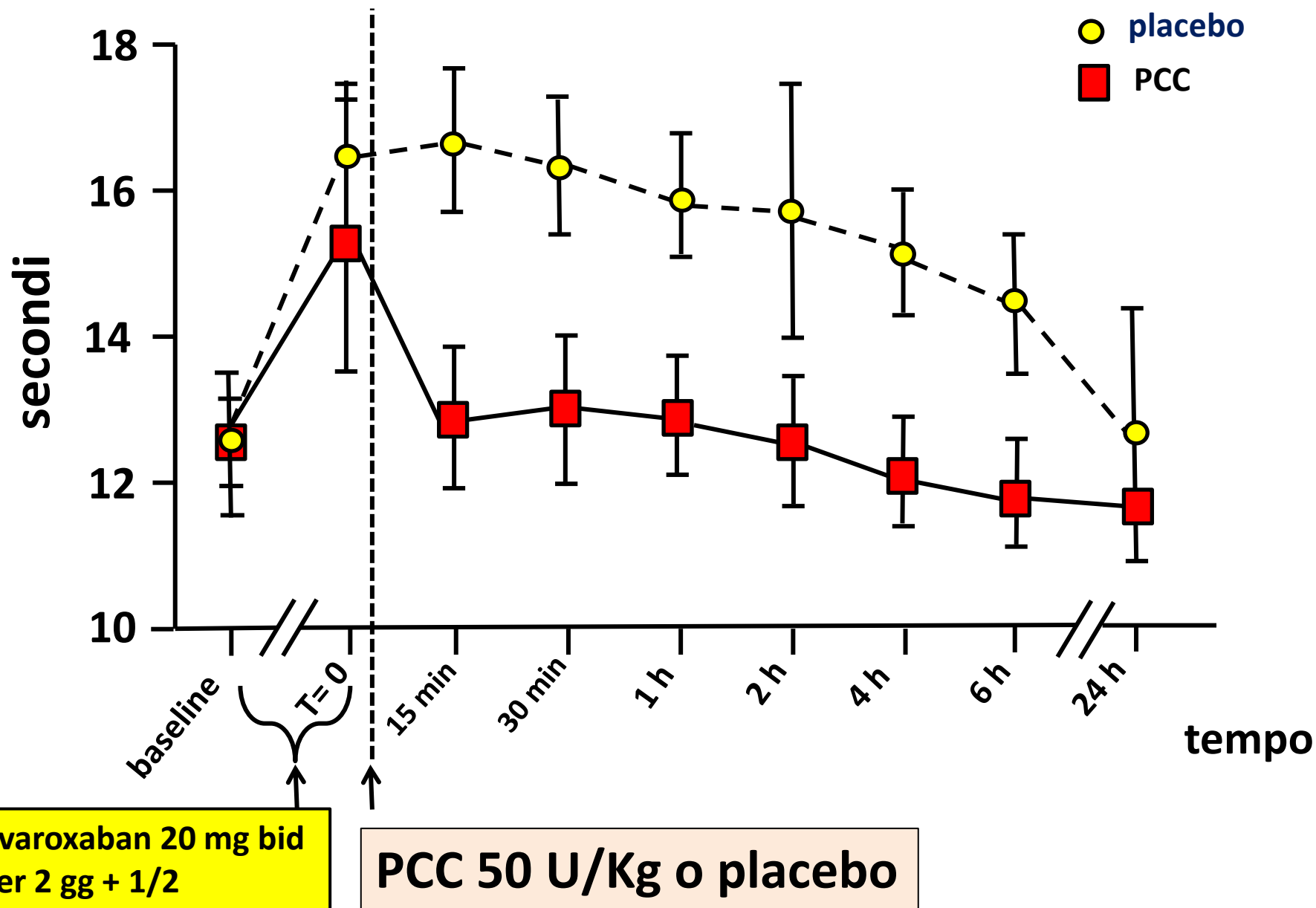
Elise S. Eerenberg, MD; Pieter W. Kamphuisen, MD; Meertien K. Sijpkens, BSc; Joost C. Meijers, PhD; Harry R. Buller, MD; Marcel Levi, MD

***Circulation.* 2011;124:1573-1579**

PT

$P < 0.001$

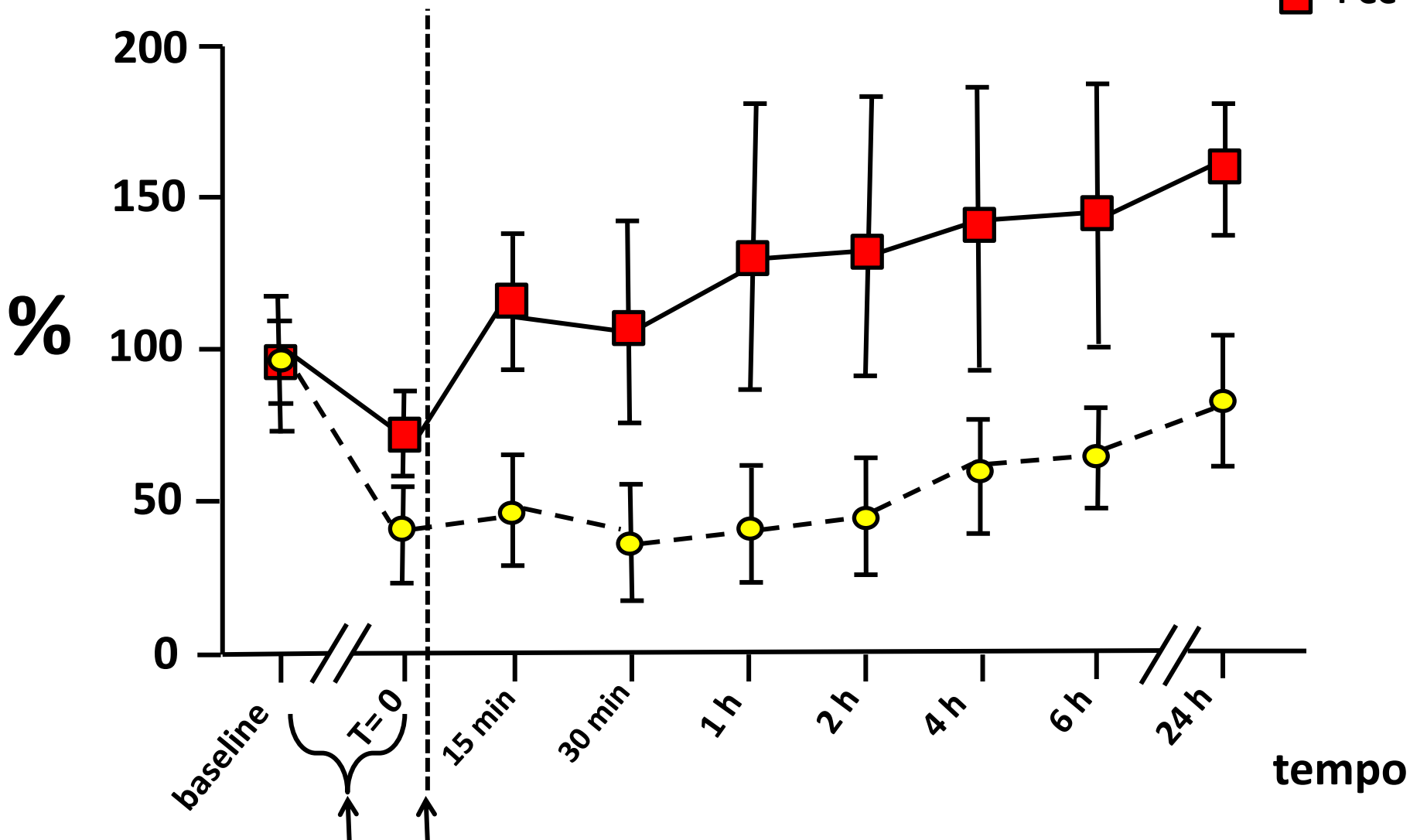
Elise S. Eerenberg et al.
Circulation. 2011;124:1573-1579



ETP

$P < 0.001$

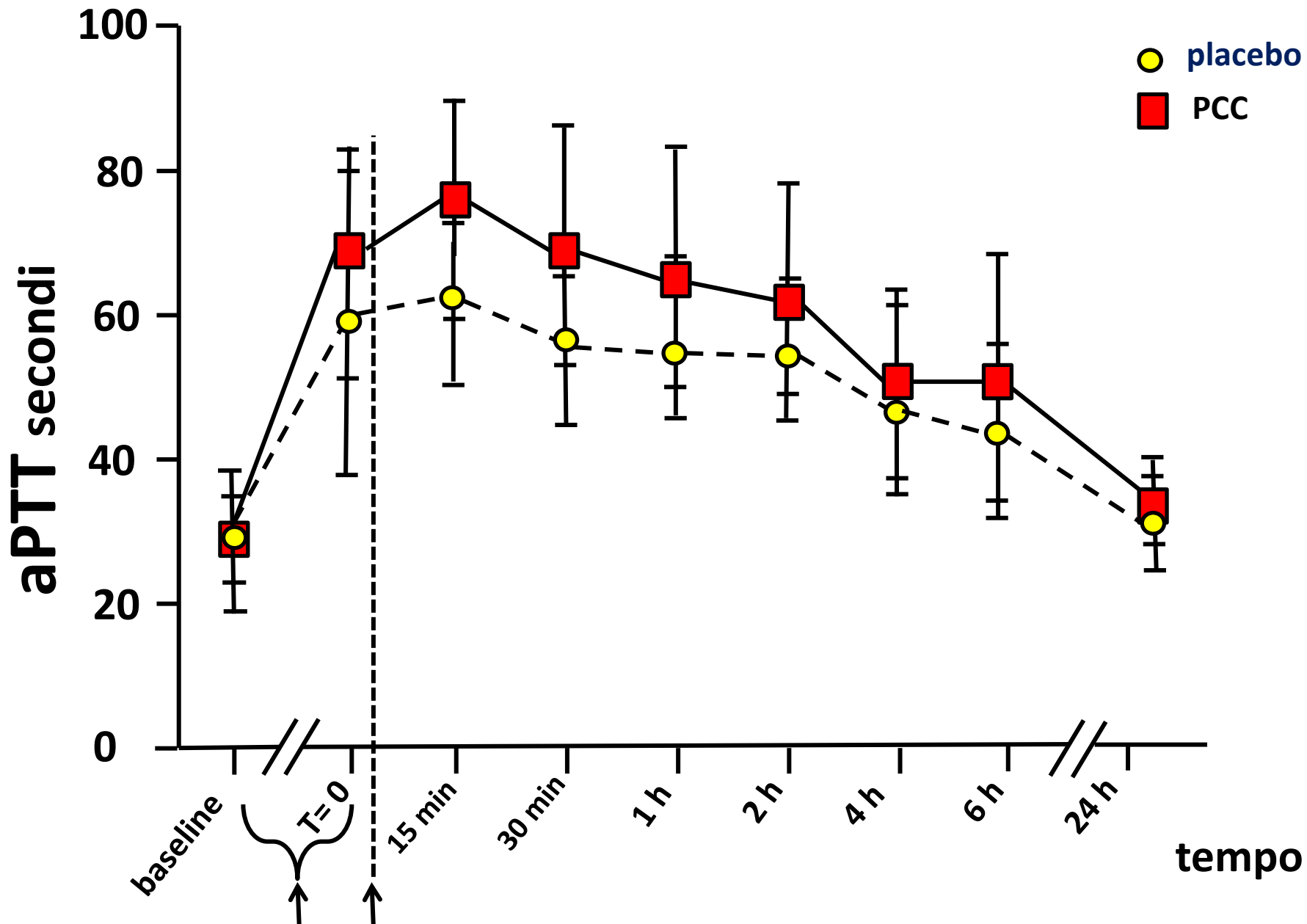
● placebo
■ PCC



rivaroxaban 20 mg bid
per 2 gg + 1/2

PCC 50 U/Kg o placebo

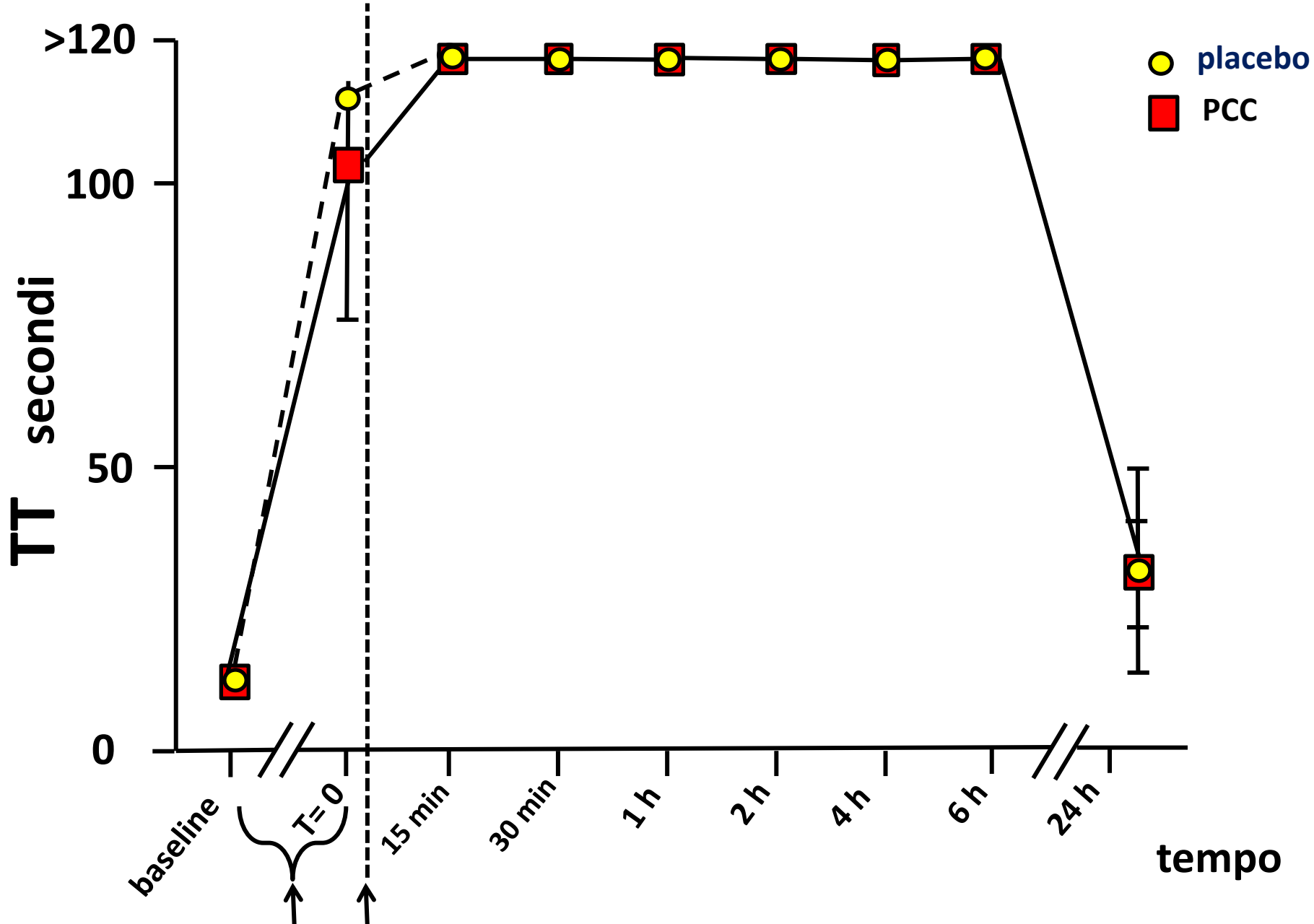
Circulation. 2011;124:1573-1579



dabigatran 150 mg bid
per 2 gg + 1/2

PCC 50 U/Kg o placebo

Circulation. 2011;124:1573-1579



dabigatran 150 mg bid
per 2 gg + 1/2

PCC 50 U/Kg o placebo

Circulation. 2011;124:1573-1579

PCC - APCC

Protromplex Tim 3[®]
Uman Complex D.I[®] (F. II, IX, X)

Confidex[®]
Pronativ[®] (F. II, VII, IX, X)

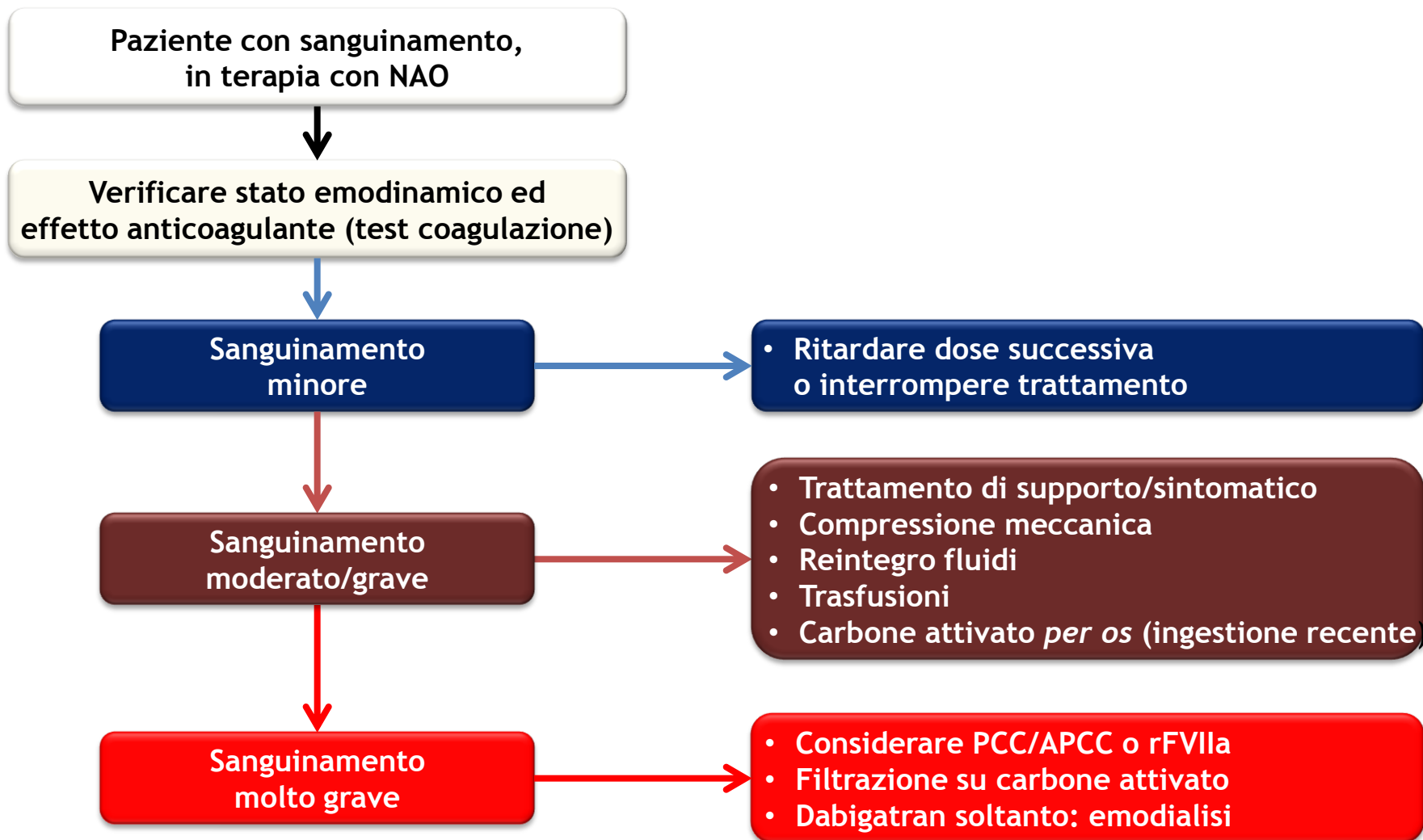
50 U.I. /Kg
bolo e.v.

FEIBA[®] 30 – 60 U.I./Kg bolo e.v.

rFVIIa

Novoseven[®] 20-120 mcg/kg
bolo e.v.

Linee Guida ESC 2012: gestione dei sanguinamenti con NAO



Convertire: dagli AVK a rivaroxaban

- Sospendere gli AVK
- Monitoraggio del PT-INR per misurare l'attività anticogulante residua degli AVK
- Iniziare il Rivaroxaban quando il PT-INR è ≤ 3.0 (FA) o ≤ 2.5 (TEV)

Converting: da rivaroxaban agli AVK

- Dare insieme AVK e rivaroxaban
- Sospendere Rivaroxaban quando PT-INR è ≥ 2.0
- Controllo del PT-INR 24 ore dopo l'ultima dose di rivaroxaban e prima della dose successiva