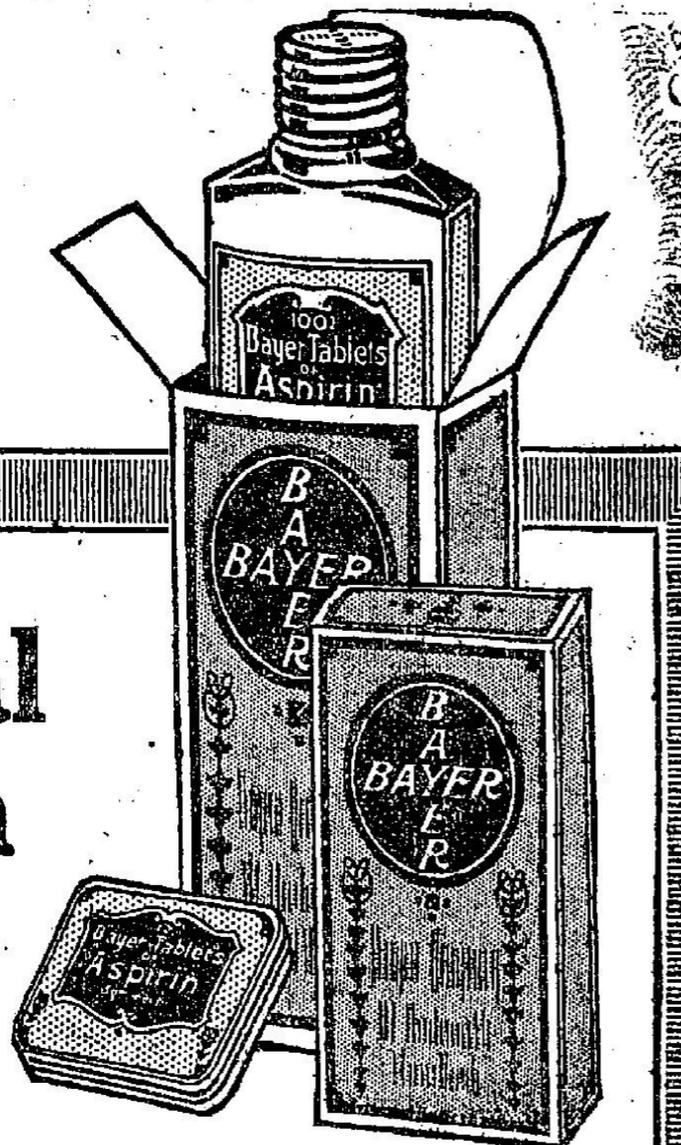


**NUOVI ANTICOUGULANTI
ORALI (NAO) PER LA
PREVENZIONE
CARDIOEMBOLICA NELLA
FIBRILLAZIONE ATRIALE**

Dr. Botoni Marco 6 dicembre 2012

- Scopo di questa conversazione è di analizzare le caratteristiche dei nuovi anticoagulanti orali
- Ma soprattutto di marcare le differenze tra loro e le rispettive peculiarità
- Ciò può aiutarci ad individuare gli ambiti d'utilizzo di ciascuno di loro e del Warfarin

- **Fino ad oggi.....**



One Real Aspirin

Counterfeits and substitutes may be ineffective, and even harmful. Refuse them. Protect yourself by demanding

Bayer-Tablets of Aspirin

Every tablet and every package of genuine Aspirin bears

"The Bayer Cross



Your Guarantee of Purity"

Pocket Boxes of 12, Bottles of 24 and Bottles of 100

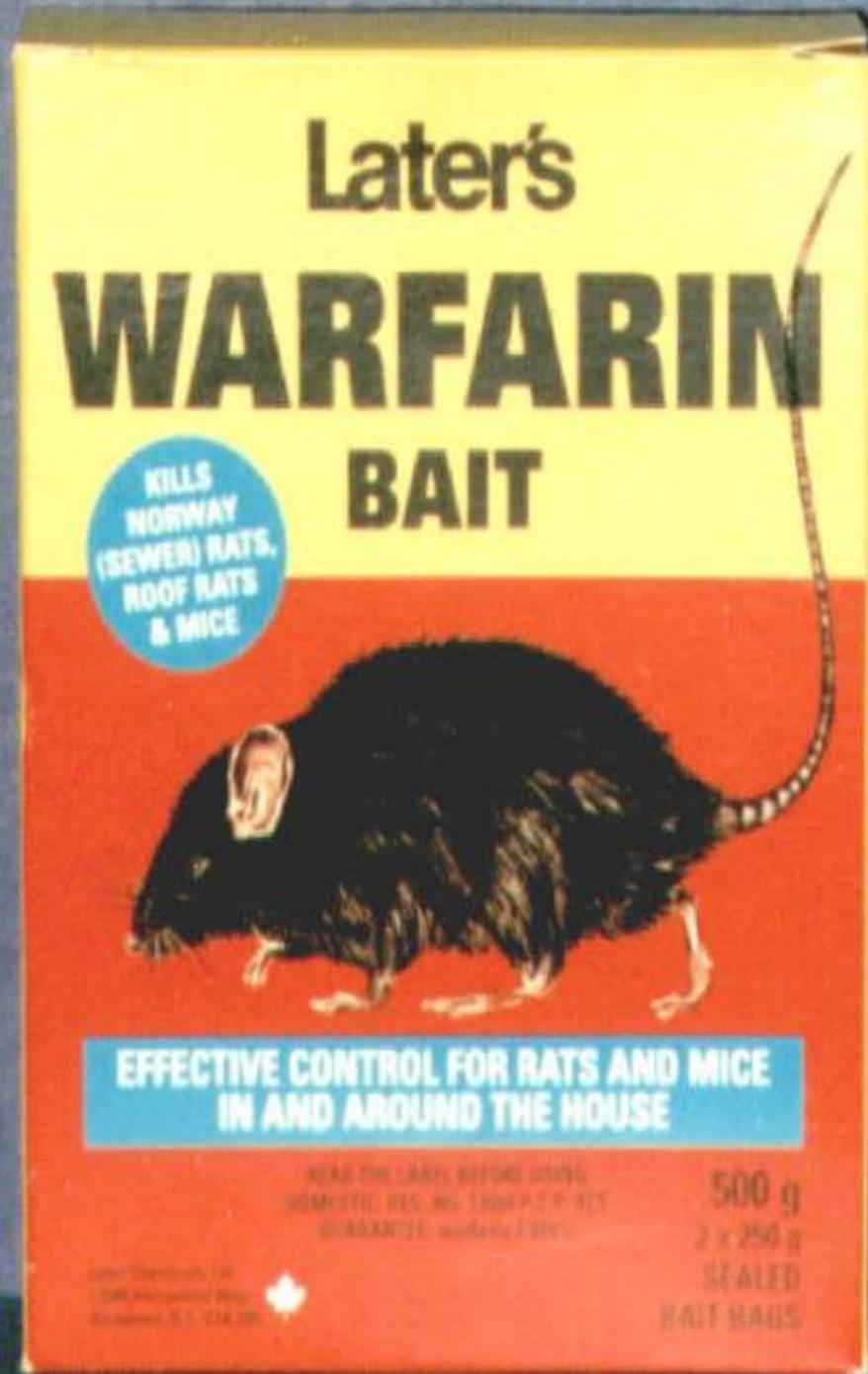
The trade-mark "Aspirin" (Reg. U. S. Pat. Office) is a guarantee that the monoacetic acid of salicylic acid in these tablets is of the reliable Bayer manufacture.

Ippocrate, considerato il padre della medicina, descrisse nel **V secolo a.C.** una polvere amara estratta dalla corteccia del salice che era utile per alleviare il dolore ed abbassare la febbre. Un simile è

citato da Placido e da Alcibiade. Placido aveva registrato il suo prodotto. Il nome "aspirin", ad indicare la propria produzione industriale di acido acetilsalicilico, **fu brevettato dalla Bayer il 6 marzo 1888**, componendo il prefisso "a-" (per il gruppo acetile) con "-spir-" (dal fiore Spiraea, da cui si ricava l'acido spireico, ovvero l'acido salicilico) e col suffisso "-in" (generalmente usato per i farmaci all'epoca).

Il meccanismo di azione dell'aspirina fu conosciuto in dettaglio solamente nel 1970

22% di riduzione del rischio cardioembolico

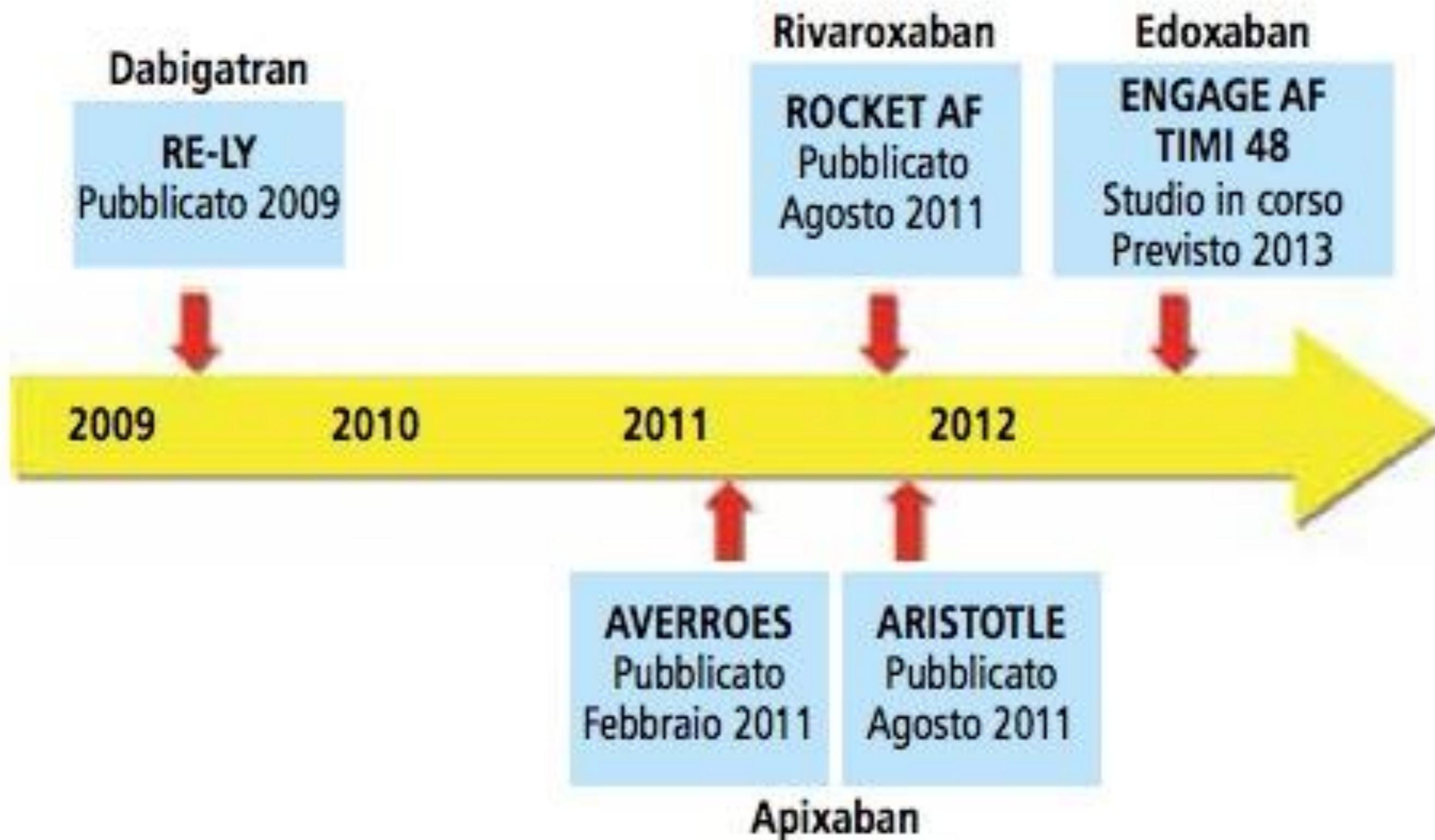


- *I warfarin (il cui nome deriva dall'acronimo della Wisconsin Alumni Research Foundation), venne scoperto casualmente come prodotto della fermentazione fdi una specie di trifoglio; questo trifoglio si trovava nel foraggio somministrato al bestiame durante l'inverno di trifoglio, ferr olo, ch ar to te el e K ne retto munità a fino a quando Eisenhower colpito da stroke, richiese di essere curato con il farmaco antitrombotico più potente in quel momento: il warfarin, appunto, che riuscì nell'intento di guarire il Presidente*

66% di riduzione del rischio cardiembolico

Da alcuni anni abbiamo

nuovi farmaci anticoagulanti orali : inibitori del FXa e del FIIa , che costituiscono ottime alternative al warfarin



Oggi.....Nel mondo civile

• **dabigatran** Boehring Ingelheim nome commerciale di **PRADAXA** è stato nel **settembre 2011** autorizzato dall'**FDA** (Food and Drug Administration) Il **4 agosto 2011** la Commissione Europea dell'**EMA** ha approvato dabigatran per la prevenzione di ictus e embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Al di fuori dell'Unione Europea, dabigatran etexilato è stato approvato per la riduzione del rischio di ictus nei pazienti affetti da fibrillazione atriale dalle agenzie regolatorie di, fra gli altri, USA, Canada, Giappone, Corea del Sud, Nuova Zelanda ed Indonesia. Tra i Paesi europei è stato approvato nello Stato Città del Vaticano.

• **Rivaroxiban** Bayer con il nome commerciale di **XARELTO**, A partire da **settembre 2011** stato indicato dalla **EMA** e quindi approvato dalla Commissione Europea per l'utilizzo nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non-valvolare

• **Apixiban** Bristol-Myers-Squibb/Pfizer, nome commerciale **ELIQUIS**
Approvato dall'**EMA** il **20 Novembre 12**

• **Endoxaban** Daiichi Sanckyo Studio di fase III in corso (pubblicazione prevista 2013)

Anticoagulanti

Antagonisti Vit. K
Inibitori II, VII, IX, X

coumarins
Acenocoumarol • Coumatetralyl • Dicoumarol (Dicumarol) • Ethyl biscoumacetate • Phenprocoumon • Warfarin
1,3-Indandiones:
Clorindione • Diphenadione • Phenindione *other:* Tioclomarol

INIBITORI DEL F Xa (in parte del FII)

Inibitori Indiretti del F Xa (Parenterali)

Heparin
Low molecular weight heparin Bemiparin, Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Parnaparin, Reviparin, Tinzaparin)
Oligosaccharides
Fondaparinux, Idraparinux)

Inibitori Diretti del F Xa (orali)

Xabans
Apixaban, Endoxabam, Rivaroxaban

INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA F IIa

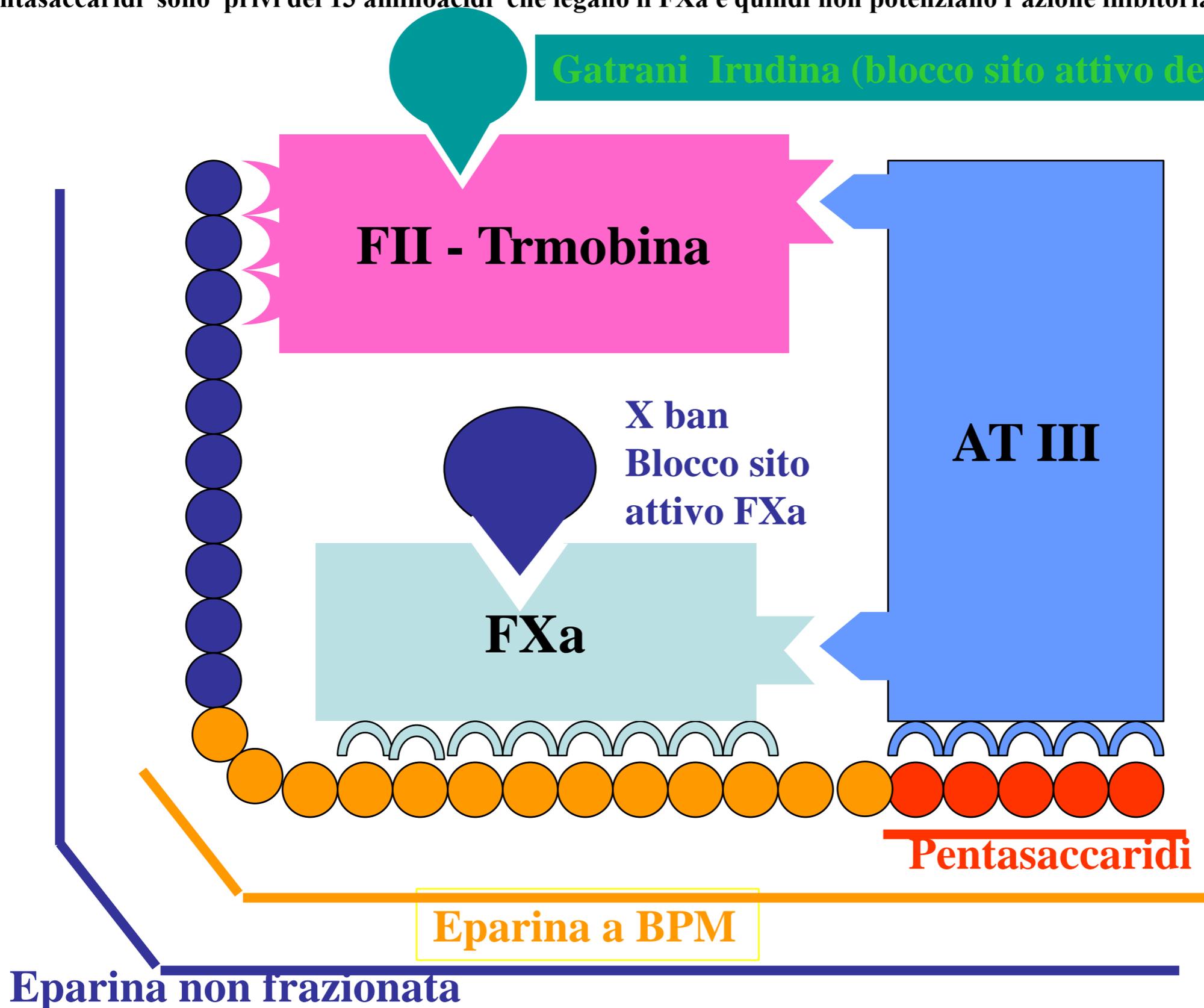
Bivalent: (Parenterali) Hirudin (Bivalirudin, Lepirudin, Desirudin)
Univalent (orali)
Argatroban • Dabigatran • Melagatran‡ • Ximelagatran‡

L'ATIII si lega alla trombina e al fattore Xa inibendoli .

Tale reazione è aumentata di 3 volte quando all' ATIII si lega l'eparina formando un complesso ATIII-FII-FXa.

L'eparine a basso peso molecolare sono più corte e non legano il FII quindi non viene potenziato l'effetto inibitorio della ATIII sul F II.

I pentasaccaridi sono privi dei 13 aminoacidi che legano il FXa e quindi non potenziano l'azione inibitoria della ATIII sul fattore Xa



Inibitori diretti della trombina (IDT) "gatrans"

- si legano alla trombina e antagonizzano la sua capacità di:
1. convertire il fibrinogeno in fibrina;
 2. amplificare la propria sintesi attraverso l'attivazione dei FV, FVIII e FIX;
 3. agire da potente agonista piastrinico

Contrariamente a quanto accade con gli inibitori indiretti della trombina, come l'eparina, gli IDT non inibiscono solo la trombina libera, ma inibiscono anche la trombina legata alla fibrina

• Inibitori diretti: xabani, sono per la maggior parte disponibili per via orale. Per apixaban, rivaroxaban, edoxaban sono stati completati studi di sviluppo clinico di fase III per la prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale. Per rivaroxaban e apixaban sono disponibili anche trial clinici di fase III per la prevenzione delle recidive ischemiche dopo una sindrome coronarica acuta.

Drotrecogin
Recomodu
Solulin

Direct

Otamixaban

Rivaroxaban

Apixaban

Edoxaban

Darexaban

Betrixaban

TAK-442

Thrombin activity

II

IIa

Dabigatran

AZD0837

Fibrinogen

Fibrin

Novel oral anticoagulant drugs in clinical development

Drug	Mechanism of action	Typical dose	Half-life (h)	Stage of clinical development
AZD0837	Direct thrombin inhibitor	150-450mg QD (in phase II trial)	9-14	Four completed phase II clinical trial in AF
Betrixaban	Direct factor Xa inhibitor	40-80mg QD (in phase II trials) ; 40 mg QD in phase III trial in acute medical ill patients	20	Three completed phase II trials (two in AF one in knee surgery. One phase III in VTE prevention in medical patients
Darexaban	Direct factor Xa inhibitor	30-120mg QD in phase II VTE trials	14-18	Development discontinued sept 2011.
Eribaxaban	Direct factor Xa inhibitor	0.1-2.5 mg BID in phase II VTE trial	No data	One phase II trial in VTE prophylaxis after hip/knee surgery;
Letaxaban	Direct factor Xa inhibitor	40 QD to 80 BID in phase II VTE trial; 10-40 mg BID in phase II ACS trial	9-13	One phase II trial in VTE prophylaxis after knee surgery; One phase II trial in ACS
LY5177	Direct factor Xa inhibitor	100-150mg in phase II VTE trial	27	One phase II trial in VTE prophylaxis after knee surgery
TTP889	Direct factor IXa inhibitor	300 mg QD in phase II extended VTE prophylaxis trial	21-25	One phase II trial for extended VTE prophylaxis after hip fracture surgery

Table 1

Pharmacological Characteristics of Oral Direct Thrombin Inhibitors and Oral Direct Factor Xa Inhibitors in Phase III Clinical Development

Mono somministrazione

IRC

	Dabigatran Etexilate	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanism of action	Selective direct FIIa inhibitor	Selective direct FXa inhibitor	Selective direct FXa inhibitor	Selective direct FXa inhibitor
Oral bioavailability, %	6.5	80-100	50	62
Half-life, h	12-17	5-13	8-15	6-11
Potential metabolic drug interactions	Inhibitors of P-gp: verapamil, reduced dose; dronedarone: avoid Potent inducers of P-gp†: avoid	Potent inducers of CYP3A4‡ and P-gp*: avoid Potent inducers of CYP3A4‡ and P-gp†: avoid	Potent inhibitors of CYP3A4 and P-gp*: avoid Potent inducers of CYP3A4‡ and P-gp†: avoid	Potent inhibitors of P-gp*: reduce dose Potent inducers of P-gp†: avoid

Verapamil, Amiodarone, Dronadrone, Chinidina, Claritromicin

Rifampicina, Carbamazepina, Fentoina, Fenobarbital

Antifungini, cloranfenicolo, Claritromicina inibitori proteasi

Rifampicina, Carbamazepina, Fentoina Fenobarbital

Verapamil, Amiodarone, Dronadrone, Chinidina, Claritromicin

Fentoina, Carbamazepina, Penobarbital Epericum

Rifampicina, Carbamazepina, Fentoina, Fenobarbital

QUINDI: Dabigatran etexilato

- **Nessun aggiustamento** di dose è necessario se si assume in contemporanea l'inibitore della glicoproteina-P (gp-P) **amiodarone**
- mentre il **dosaggio va ridotto a 110 mg per due volte al giorno** nei pazienti che assumono anche il **verapamil**; inoltre, in quest'ultimo caso, i due farmaci devono essere assunti al medesimo tempo.
- L'esposizione al dabigatran è **superiore** (da 1,7 a 2 volte) quando esso viene somministrato in concomitanza con il **dronedarone**. Di conseguenza, il dronedarone non va prescritto in associazione con il dabigatran.
- La somministrazione concomitante di potenti induttori della Gp-P (come **rifampicina, iperico, carbamazepina e fenitoina**) può **ridurre** le concentrazioni plasmatiche di dabigatran e va evitata.

Rivaroxaban

- La **biodisponibilità** assoluta del rivaroxaban dopo assunzione di una dose di 20 mg a digiuno è all'incirca del **66%**, **ma aumenta con il cibo**, per cui viene raccomandato di assumere la compressa con del cibo.
- Viene metabolizzato a livello epatico attraverso meccanismi sia dipendenti dal citocromo P450 (CYP) che indipendenti da tale sistema enzimatico. Dal momento che il rivaroxaban viene metabolizzato attraverso CYP3A4 e CYP2J2 e costituisce un substrato di gp-P, **non è raccomandato nei pazienti che assumono inibitori potenti sia di CYP3A4 che di gp-P, come gli antimicotici azolici e gli inibitori della proteasi dell'HIV cloranfenicolo, Claritromicina Rifampicina, Carbamazepina, Fentoina, Fenobarbital Verapamil, Amiodarone, Dronadrona, Chinidina, Penobarbital Epericulum**

Table 2

Overview of Design of the Pivotal Phase III Trials of New Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

	RELY	ROCKET	ARISTOTLE	ENGAGE AF
Sample size	18,113	14,264	18,201	21,107
New treatment and dose	Dabigatran 110 mg B.I.D. Dabigatran 150 mg B.I.D.	Rivaroxaban 20 mg Q.D.	Apixaban 5 mg B.I.D.	Edoxaban 30 mg Q.D. Edoxaban 60 mg Q.D.
Dose adjustment	No	At randomization	At randomization	During trial
Design	Noninferiority PROBE	Noninferiority Double blind	Noninferiority Double blind	Noninferiority Double blind
Patients	CHADS ₂ score ≥ 1	CHADS ₂ score ≥ 2	CHADS ₂ score ≥ 1	CHADS ₂ score ≥ 2
Primary outcome	Stroke or systemic embolism	Stroke or systemic embolism	Stroke or systemic embolism	Stroke or systemic embolism
Safety outcome	Major bleeding	Major bleeding	Major bleeding	Major bleeding

CHADS₂ score = a score to evaluate thromboembolic risk, taking into account congestive heart failure (C), hypertension (H), age ≥ 75 years (A), diabetes (D) (with each such factors scoring 1) and previous stroke/systemic embolism (S), the latter scoring 2 (S₂); PROBE = prospective, randomized, open-label with blinded event adjudication. Major bleeding definition included critical bleed or hemoglobin drop ≥ 2 g/dl or ≥ 2 U of packed red cell transfusion (in ROCKET AF and ARISTOTLE, the latter 2 items had to be associated with clinically overt bleeding). B.I.D. = twice daily; Q.D. = once daily.

Original Article

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

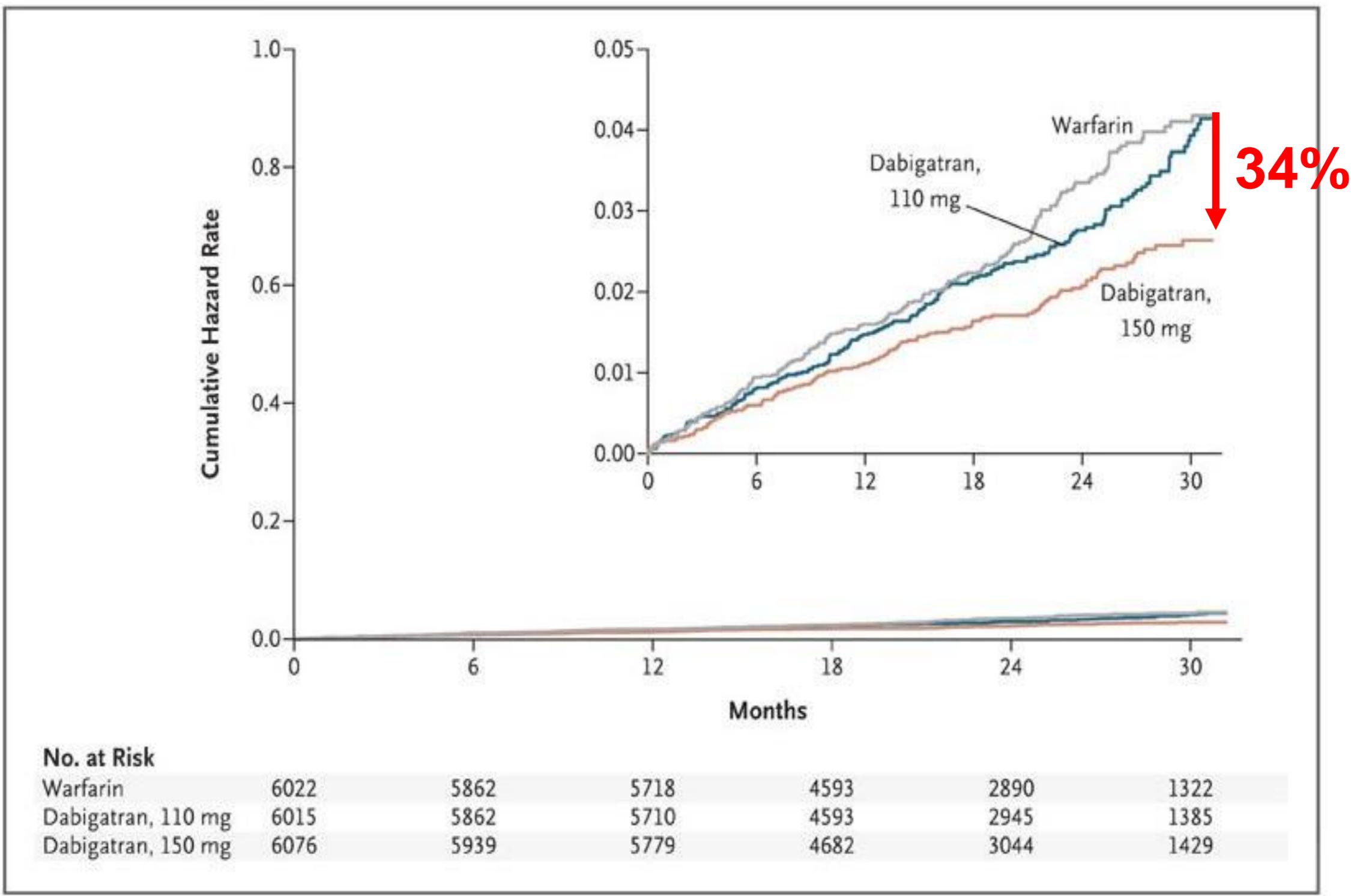
Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the **RE-LY** Steering Committee and Investigators

N Engl J Med
Volume 361(12):1139-1151
September 17, 2009



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Cumulative Hazard Rates for the Primary Outcome of **Stroke or Systemic Embolism**, According to Treatment Group



No. at Risk		0	6	12	18	24	30
Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322	
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385	
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429	

Efficacy Outcomes, According to Treatment Group

Table 2. Efficacy Outcomes, According to Treatment Group.

Event	Dabigatran, 110 mg (N=6015)		Dabigatran, 150 mg (N=6076)		Warfarin (N=6022)		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Stroke or systemic embolism*	182	1.53	134	1.11	199	1.69	0.91 (0.74–1.11)	<0.001 for noninferiority	0.66 (0.53–0.82)	<0.001 for noninferiority	0.73 (0.58–0.91)	0.005
Stroke	171	1.44	122	1.01	185	1.57	0.92 (0.74–1.13)	0.41	0.64 (0.51–0.81)	<0.001	0.70 (0.56–0.89)	0.003
Hemorrhagic	14	0.12	12	0.10	45	0.38	0.31 (0.17–0.56)	<0.001	0.26 (0.14–0.49)	<0.001	0.85 (0.39–1.83)	0.67
Ischemic or unspecified	159	1.34	111	0.92	142	1.20	1.11 (0.89–1.40)	0.35	0.76 (0.60–0.98)	0.03	0.69 (0.54–0.88)	0.002
Nondisabling stroke	60	0.50	44	0.37	69	0.58	0.86 (0.61–1.22)	0.40	0.62 (0.43–0.91)	0.01	0.72 (0.49–1.07)	0.10
Disabling or fatal stroke	112	0.94	80	0.66	118	1.00	0.94 (0.73–1.22)	0.65	0.66 (0.50–0.88)	0.005	0.70 (0.53–0.94)	0.02
Myocardial infarction	86	0.72	89	0.74	63	0.53	1.35 (0.98–1.87)	0.07	1.38 (1.00–1.91)	0.048	1.02 (0.76–1.38)	0.88
Pulmonary embolism	14	0.12	18	0.15	11	0.09	1.26 (0.57–2.78)	0.56	1.61 (0.76–3.42)	0.21	1.27 (0.63–2.56)	0.50
Hospitalization	2311	19.4	2430	20.2	2458	20.8	0.92 (0.87–0.97)	0.003	0.97 (0.92–1.03)	0.34	1.06 (1.00–1.12)	0.04
Death from vascular causes	289	2.43	274	2.28	317	2.69	0.90 (0.77–1.06)	0.21	0.85 (0.72–0.99)	0.04	0.94 (0.79–1.11)	0.44
Death from any cause	446	3.75	438	3.64	487	4.13	0.91 (0.80–1.03)	0.13	0.88 (0.77–1.00)	0.051	0.97 (0.85–1.11)	0.66

* Data are shown for all patients who had at least one event. All analyses were based on the time to the first event. P values are for superiority, unless otherwise indicated. The modified Rankin scale (on which scores can range from 0 [no neurologic disability] to 5 [severe disability], with 6 indicating a fatal stroke) was used to categorize stroke: nondisabling stroke was defined by a score of 0 to 2, and disabling or fatal stroke, a score of 3 to 6.

Table 3. Safety Outcomes, According to Treatment Group.*

Event	Dabigatran, 110 mg	Dabigatran, 150 mg	Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
			Relative Risk (95% CI)	P Value
Major bleeding			1.34	0.052
Life-threatening major bleeding			1.49	0.11
Non-life-threatening major bleeding			0.99	0.17
Gastrointestinal bleeding			1.00	0.007
Minor bleeding			1.44	<0.001
Major or minor bleeding			1.23	<0.001
Intracranial bleeding			0.80–2.17	0.28
Extracranial bleeding			1.14 (0.97–1.33)	0.11
Net clinical benefit outcome†			0.98 (0.89–1.08)	0.66

Nei pazienti che presentano un elevato rischio emorragico, compresi i pazienti di età compresa fra **75 e 80 anni**, va presa in considerazione una riduzione del dosaggio a 220 mg/die, frazionata in forma di una capsula da 110 mg per due volte al giorno. Tale dose ridotta è obbligatoria per i pazienti di età **superiore agli 80 anni**. E nei paz con pregressi episodi **d'emorragia gastrica**

* Data are shown for all patients who received at least one dose of study medication. † Gastrointestinal bleeding could be life-threatening or non-life-threatening. ‡ The net clinical benefit outcome was the composite of stroke, systemic embolism, pulmonary embolism, myocardial infarction, death, or major bleeding.

Original Article

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the **ROCKET AF** Investigators

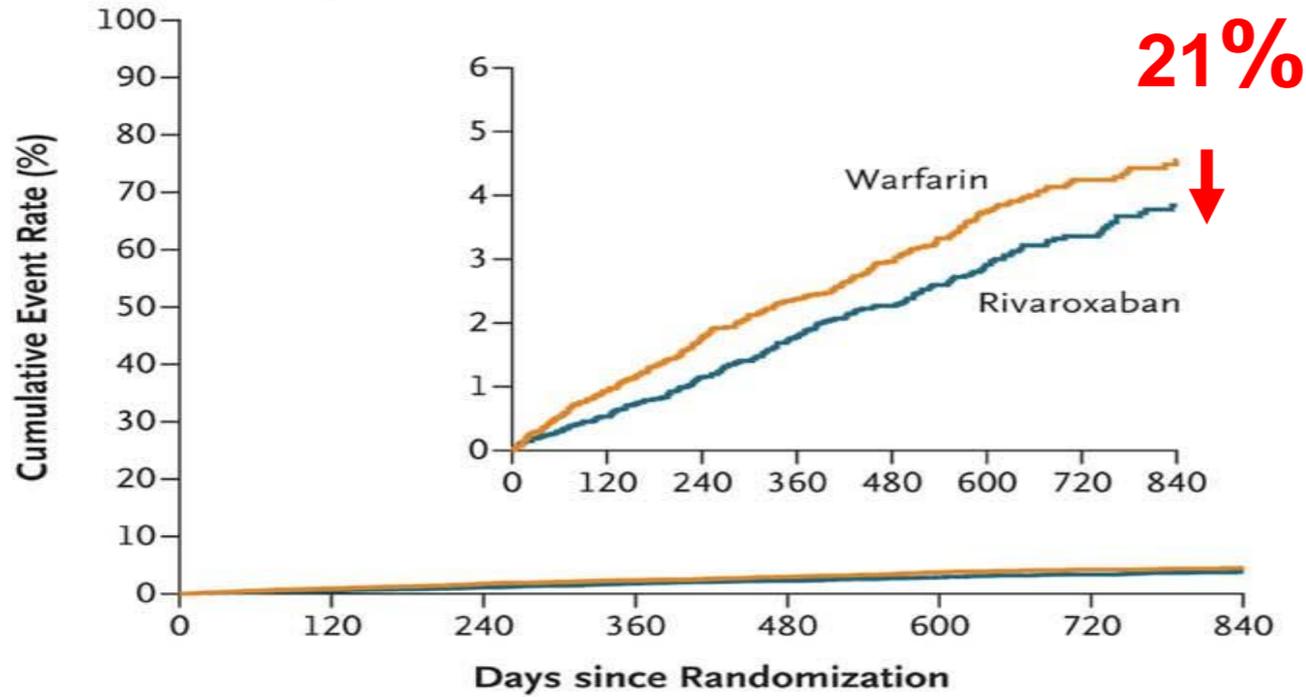
N Engl J Med
Volume 365(10):883-891
September 8, 2011



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Cumulative Rates of the Primary End Point (**Stroke or Systemic Embolism**) in the Per-Protocol Population and in the Intention-to-Treat Population.

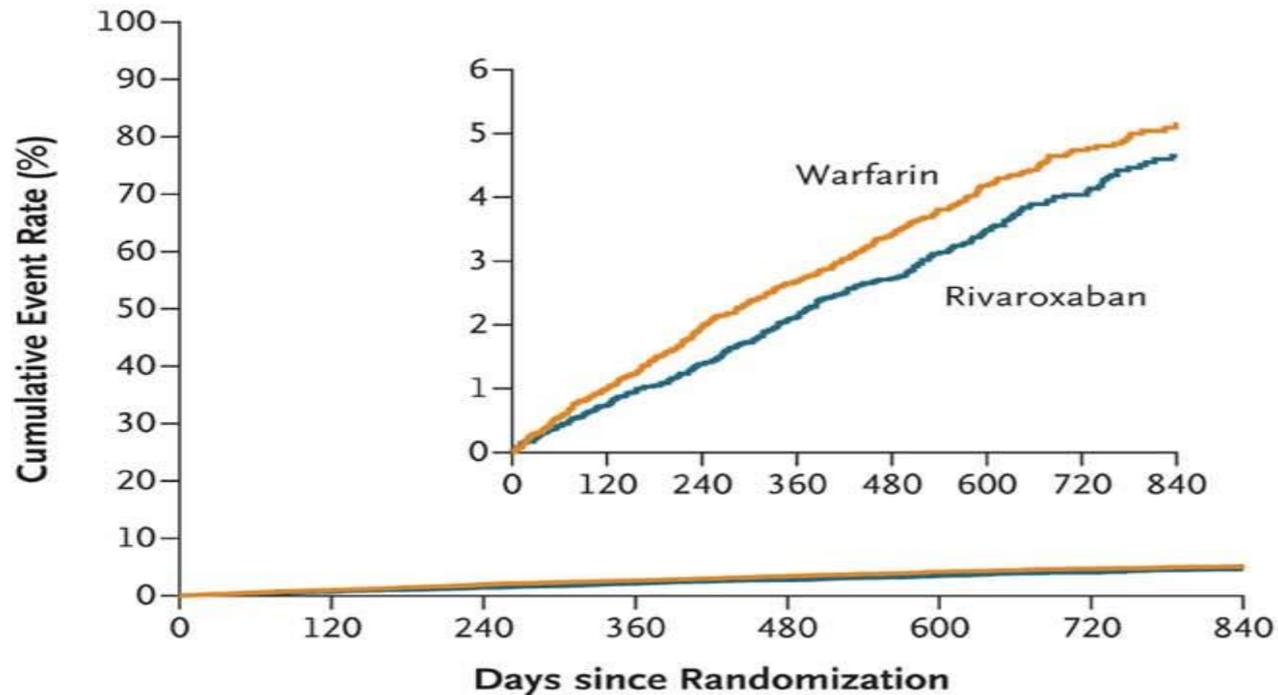
A Events in Per-Protocol Population



No. at Risk

Rivaroxaban	6958	6211	5786	5468	4406	3407	2472	1496
Warfarin	7004	6327	5911	5542	4461	3478	2539	1538

B Events in Intention-to-Treat Population



No. at Risk

Rivaroxaban	7081	6879	6683	6470	5264	4105	2951	1785
Warfarin	7090	6871	6656	6440	5225	4087	2944	1783

Patel MR et al. N Engl J Med
2011;365:883-891



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Table 2. Primary End Point of Stroke or Systemic Embolism.*

Study Population	Rivaroxaban			Warfarin			Hazard Ratio (95% CI)†	P Value	
	No. of Patients	No. of Events	Event Rate	No. of Patients	No. of Events	Event Rate		Noninferiority	Superiority
			<i>no./100 patient-yr</i>			<i>no./100 patient-yr</i>			
Per-protocol, as-treated population‡	6958	188	1.7	7004	241	2.2	0.79 (0.66–0.96)	<0.001	
Safety, as-treated population	7061	189	1.7	7082	243	2.2	0.79 (0.65–0.95)		0.02
Intention-to-treat population§	7081	269	2.1	7090	306	2.4	0.88 (0.75–1.03)	<0.001	0.12
During treatment		188	1.7		240	2.2	0.79 (0.66–0.96)		0.02
After discontinuation		81	4.7		66	4.3	1.10 (0.79–1.52)		0.58

* The median follow-up period was 590 days for the per-protocol, as-treated population during treatment; 590 days for the safety, as-treated population during treatment; and 707 days for the intention-to-treat population.

† Hazard ratios are for the rivaroxaban group as compared with the warfarin group.

‡ The primary analysis was performed in the as-treated, per-protocol population during treatment.

§ Follow-up in the intention-to-treat population continued until notification of study termination.

Table 3. Rates of Bleeding Events.*

Variable	Rivaroxaban (N=7111)		Warfarin (N=7125)		Hazard Ratio (95% CI)†	P Value‡
	Events	Event Rate	Events	Event Rate		
	no. (%)	no./100 patient-yr	no. (%)	no./100 patient-yr		
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding§	1475 (20.7)	14.9	1449 (20.3)	14.5	1.03 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding						
Any	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90–1.20)	0.58
Decrease in hemoglobin ≥2 g/dl	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding¶	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Nonmajor clinically relevant bleeding	1185 (16.7)	11.8	1151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96–1.13)	0.35

* All analyses of rates of bleeding are based on the first event in the safety population during treatment.
† Hazard ratios are for the rivaroxaban group as compared with the warfarin group and were calculated with the use of Cox proportional-hazards models with the study group as a covariate.
‡ Two-sided P values are for superiority in the rivaroxaban group as compared with the warfarin group.
§ Minimal bleeding events were not included in the principal safety end point.
¶ Bleeding events were considered to be critical if they occurred in intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, intraarticular, intramuscular (with compartment syndrome), or retroperitoneal sites.

Original Article

Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Geraldes, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the **ARISTOTLE** Committees and Investigators

N Engl J Med
Volume 365(11):981-992
September 15, 2011

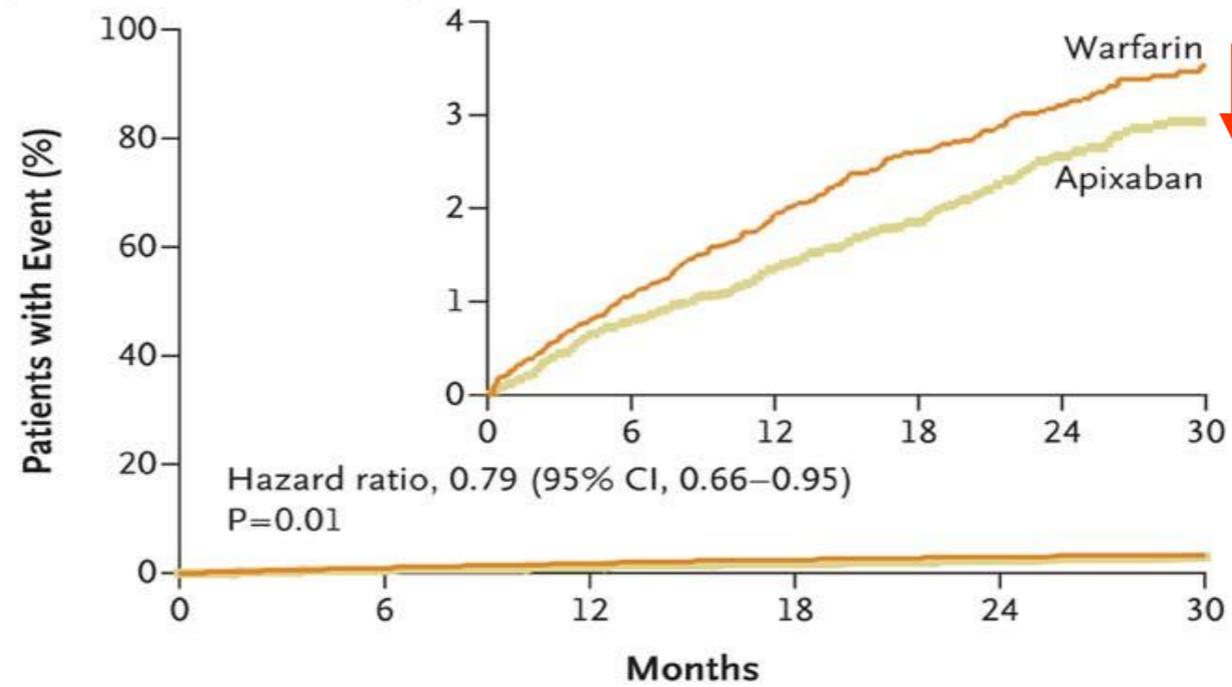


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Kaplan–Meier Curves for the Primary Efficacy and Safety Outcomes.

Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981-992

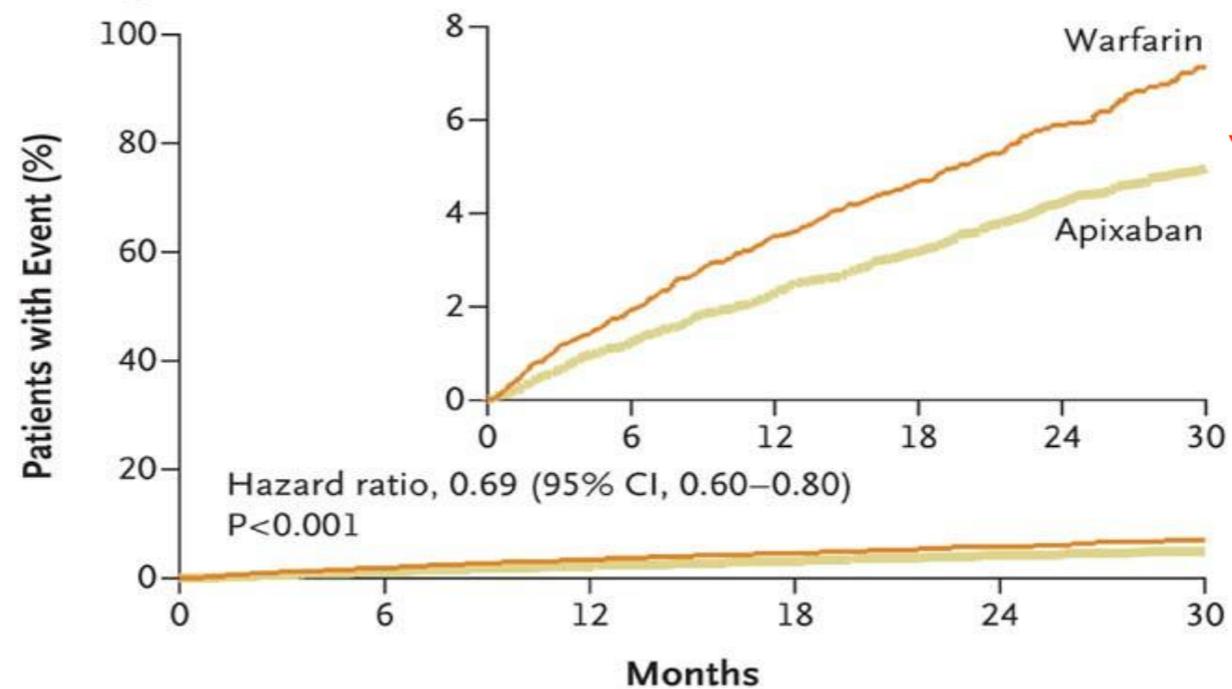
A Primary Outcome: Stroke or Systemic Embolism



No. at Risk

Apixaban	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarin	9081	8620	8301	5972	3405	1768

B Major Bleeding



No. at Risk

Apixaban	9088	8103	7564	5365	3048	1515
Warfarin	9052	7910	7335	5196	2956	1491

Table 2. Efficacy Outcomes.*

Outcome	Apixaban Group (N = 9120)		Warfarin Group (N = 9081)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event	Event Rate	Patients with Event	Event Rate		
	<i>no.</i>	%/yr	<i>no.</i>	%/yr		
Primary outcome: stroke or systemic embolism	212	1.27	265	1.60	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Stroke	199	1.19	250	1.51	0.79 (0.65–0.95)	0.01
Ischemic or uncertain type of stroke	162	0.97	175	1.05	0.92 (0.74–1.13)	0.42
Hemorrhagic stroke	40	0.24	78	0.47	0.51 (0.35–0.75)	<0.001
Systemic embolism	15	0.09	17	0.10	0.87 (0.44–1.75)	0.70
Key secondary efficacy outcome: death from any cause	603	3.52	669	3.94	0.89 (0.80–0.998)	0.047
Other secondary outcomes						
Stroke, systemic embolism, or death from any cause	752	4.49	837	5.04	0.89 (0.81–0.98)	0.02
Myocardial infarction	90	0.53	102	0.61	0.88 (0.66–1.17)	0.37
Stroke, systemic embolism, myocardial infarction, or death from any cause	810	4.85	906	5.49	0.88 (0.80–0.97)	0.01
Pulmonary embolism or deep-vein thrombosis	7	0.04	9	0.05	0.78 (0.29–2.10)	0.63

* Analyses were performed on data from the intention-to-treat population and included all events through the cutoff date for efficacy outcomes of January 30, 2011; comparisons of the primary outcome and of death from any cause were analyzed as part of hierarchical sequence testing (starting with testing the primary outcome for noninferiority, then the primary outcome for superiority, then major bleeding, and finally death from any cause), to control the type I error.

Table 3. Bleeding Outcomes and Net Clinical Outcomes.*

Outcome	Apixaban Group (N = 9088)		Warfarin Group (N = 9052)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event	Event Rate	Patients with Event	Event Rate		
	<i>no.</i>	<i>%/yr</i>	<i>no.</i>	<i>%/yr</i>		
Primary safety outcome: ISTH major bleeding†	327	2.13	462	3.09	0.69 (0.60–0.80)	<0.001
Intracranial	52	0.33	122	0.80	0.42 (0.30–0.58)	<0.001
Other location	275	1.79	340	2.27	0.79 (0.68–0.93)	0.004
Gastrointestinal	105	0.76	119	0.86	0.89 (0.70–1.15)	0.37
Major or clinically relevant nonmajor bleeding	613	4.07	877	6.01	0.68 (0.61–0.75)	<0.001
GUSTO severe bleeding	80	0.52	172	1.13	0.46 (0.35–0.60)	<0.001
GUSTO moderate or severe bleeding	199	1.29	328	2.18	0.60 (0.50–0.71)	<0.001
TIMI major bleeding	148	0.96	256	1.69	0.57 (0.46–0.70)	<0.001
TIMI major or minor bleeding	239	1.55	370	2.46	0.63 (0.54–0.75)	<0.001
Any bleeding	2356	18.1	3060	25.8	0.71 (0.68–0.75)	<0.001
Net clinical outcomes						
Stroke, systemic embolism, or major bleeding	521	3.17	666	4.11	0.77 (0.69–0.86)	<0.001
Stroke, systemic embolism, major bleeding, or death from any cause	1009	6.13	1168	7.20	0.85 (0.78–0.92)	<0.001

* The bleeding outcomes were assessed in patients who received at least one dose of a study drug and events that occurred from the time the patients received the first dose of the study drug through 2 days after they received the last dose. The net clinical outcome includes all efficacy outcomes through the cutoff date for the efficacy analysis and bleeding outcomes that occurred from the time the patients received the first dose of the study drug through 2 days after they received the last dose. GUSTO denotes Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries, and TIMI Thrombolysis in Myocardial Infarction.

† The comparison of the primary safety outcome of bleeding according to the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria is in the hierarchical sequence preserving a type I error.

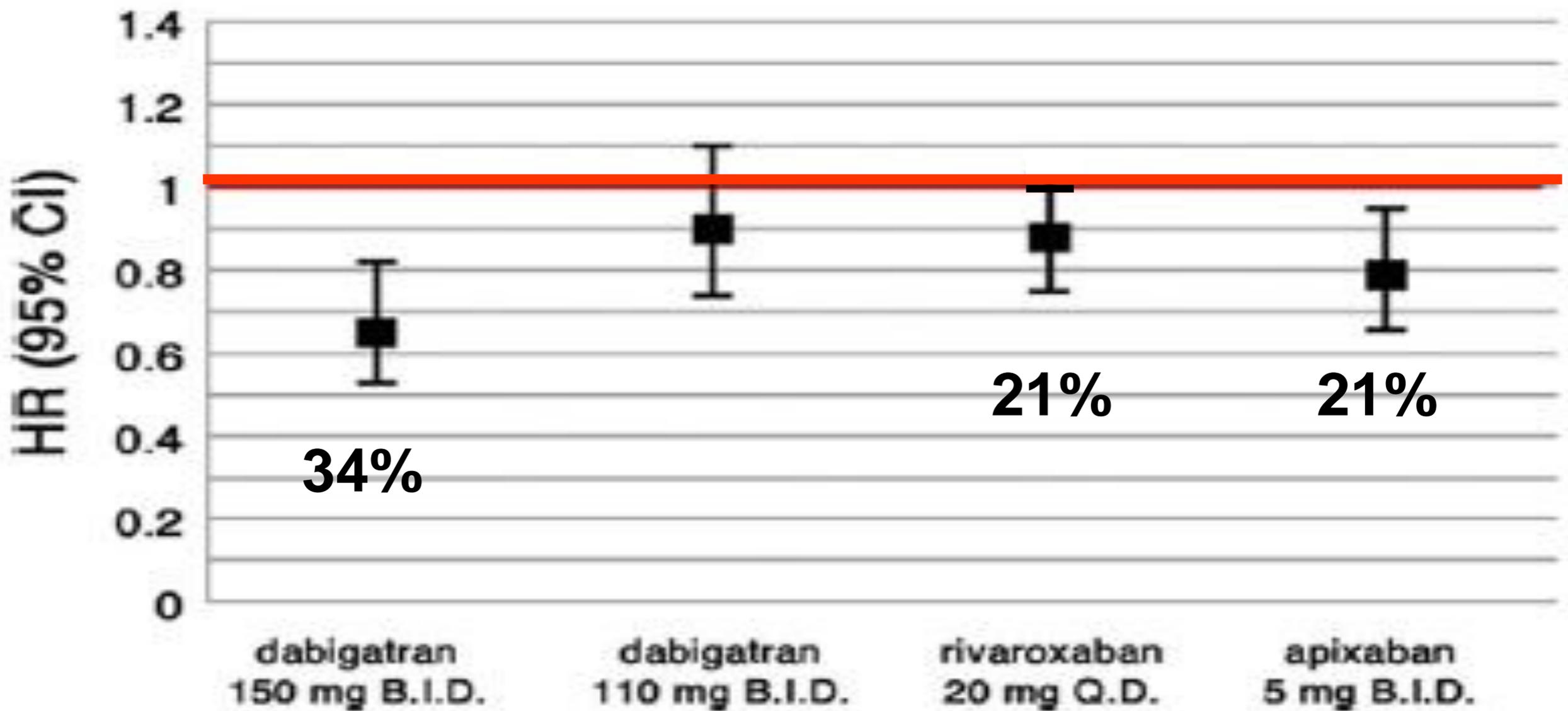


Figure 2

Comparable Primary Efficacy Endpoints of Stroke or Systemic Embolism

Hazard ratios and 95% confidence intervals of the primary outcome in the 3 pivotal trials comparing new oral anticoagulants with warfarin in nonvalvular atrial fibrillation (14,18,20). B.I.D. = twice daily; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Q.D. = once daily.

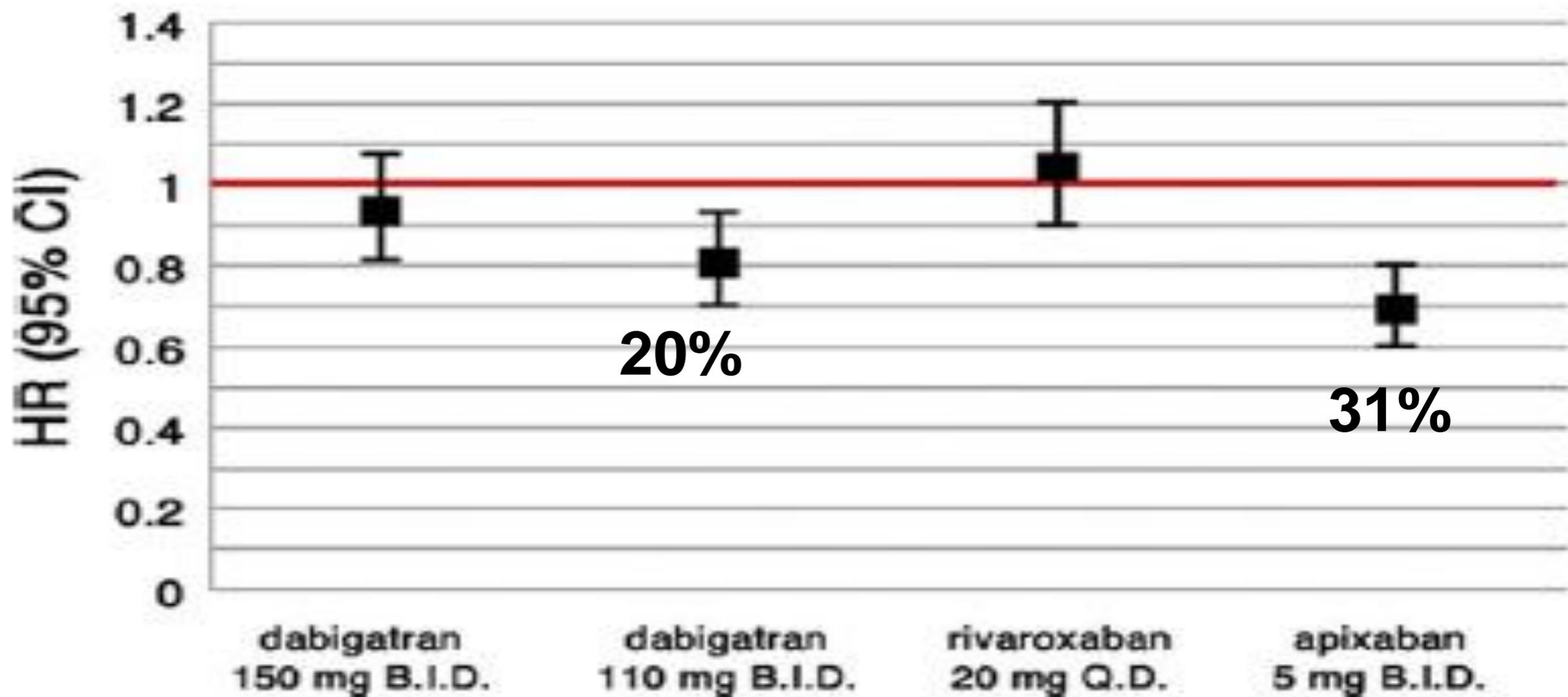


Figure 3

Comparable Primary Safety Endpoints of Major Bleeding

Hazard ratios and 95% confidence intervals of the primary safety outcome (major bleeding) in the 3 pivotal trials comparing new oral anticoagulants with warfarin in nonvalvular atrial fibrillation (14,18,20). Abbreviations as in Figure 2.

Outcomes (% per year)

	Warfarin (n = 6022)	Dabigatran 150 (n = 6076) (RR, 95% CI; P value)	Dabigatran 110 (n = 6015) (RR, 95% CI; P value)	Warfarin (n = 7133)	Rivaroxaban (n = 7131) (HR, 95% CI; P value)	Warfarin (n = 9081)	Apixaban (n = 9120) (HR, 95% CI; P value)
Stroke/systemic embolism	1.69	1.11 (0.66, 0.53–0.82; P for superiority <0.001) ↓	1.53 (0.91, 0.74–1.11; 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) = (ITT) ↓	1.6	1.27 (0.79, 0.66–0.95; P <0.001 for non-inferiority, P = 0.01 for superiority) ↓
Ischaemic stroke	1.2	0.92 (0.76, 0.60–0.98; P = 0.03) ↓	1.34 (1.11, 0.89–1.40; P = 0.35) =	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) =
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) ↓
Major bleeding	3.36	3.11 (0.93, 0.81–1.07; P = 0.31) =	2.71 (0.80, 0.69–0.93; P = 0.003) ↓	3.4	3.6 (P = 0.58) =	3.09	2.13 (0.69, 0.60–0.80; P <0.001) ↓
Intracranial bleeding	0.74	0.30 (0.40, 0.27–0.60; P <0.001) ↓	0.23 (0.31, 0.20–0.47; P <0.001) ↓	0.7	0.5 (0.67, 0.47–0.93; P = 0.02) ↓	0.80	0.33 (0.42, 0.30–0.58; P <0.001) ↓
Extracranial bleeding	2.67	2.84 (1.07, 0.92–1.25; P = 0.38)	2.51 (0.94, 0.80–1.10; P = 0.45)	–	–	–	–

	Dabigatran (RE-LY) ^{10,11}			Rivaroxaban (ROCKET-AF) ³		Apixaban (ARISTOTLE) ⁴	
Outcomes (% per year)	W	D 150	D 110	W		W	
Gastrointestinal bleeding	1.02	1.02	1.02	3.2 (P < 0.001)	↑	0.86	0.76 (0.89, 0.70–1.15; P = 0.37) =
Myocardial infarction	0.61	0.61	0.61	0.63 (0.63–1.06; P = 0.001)		0.61	0.53 (0.88, 0.66–1.17; P = 0.37)
Death	3.94	3.94	3.94	0.70–1.02; P = 0.001	=	3.94	3.52 (0.89, 0.80–0.99; P = 0.047) ↓
% Discontinuation at end of follow-up	23.7	23.7	23.7	23.7		27.5	25.3
% Discontinuation/year	5.1	7.5	7.3	11.7	12.5	15.3	14.1

Nel caso di pregresse emorragie gastriche è da preferire dabigatram 110mgBD ed Apiximab

AF = atrial fibrillation; b.i.d. = bis in die (twice daily); CHADS₂ = congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75, diabetes, stroke/TIA [doubled]; CI = confidence interval; CrCl = creatinine clearance; HR = hazard ratio; ITT = intention-to-treat; o.d. = once daily; RR = relative risk; SD = standard deviation; TIA = transient ischaemic attack; VKA = vitamin K antagonist.

Alcune considerazioni di farmacoeconomia

- L'Italia è l'unico paese dell'Europa occidentale dove non è stato ancora autorizzato l'utilizzo di tali agenti dagli enti regolatori
- **PROBABILMENTE** perché la terapia quotidiana con warfarin costa **0.05 €/giorno** mentre la terapia con le nuove molecole dovrebbe costare (anche se il prezzo in Italia non è stato ancora stabilito) intorno a **2-2.5€/giorno.**

Considerazioni

- in Italia, 600mila persone sono affette da FA.
- In Italia, circa 200mila persone vengono colpite da ictus ogni anno
- Almeno il 20% degli ictus ischemici si verifica in pazienti con fibrillazione atriale (circa 40mila)
- in Italia, si stima che il costo dell'ictus sia circa 12.000€ per paziente, senza considerare i costi della gestione domestica
- una quota importante di questi potrebbe essere evitata con l'utilizzo di NAO con un significativo risparmio di morti o di invalidità permanente, oltre che di rilevanti costi sociali

I paz. In FAC non eseguono TAO

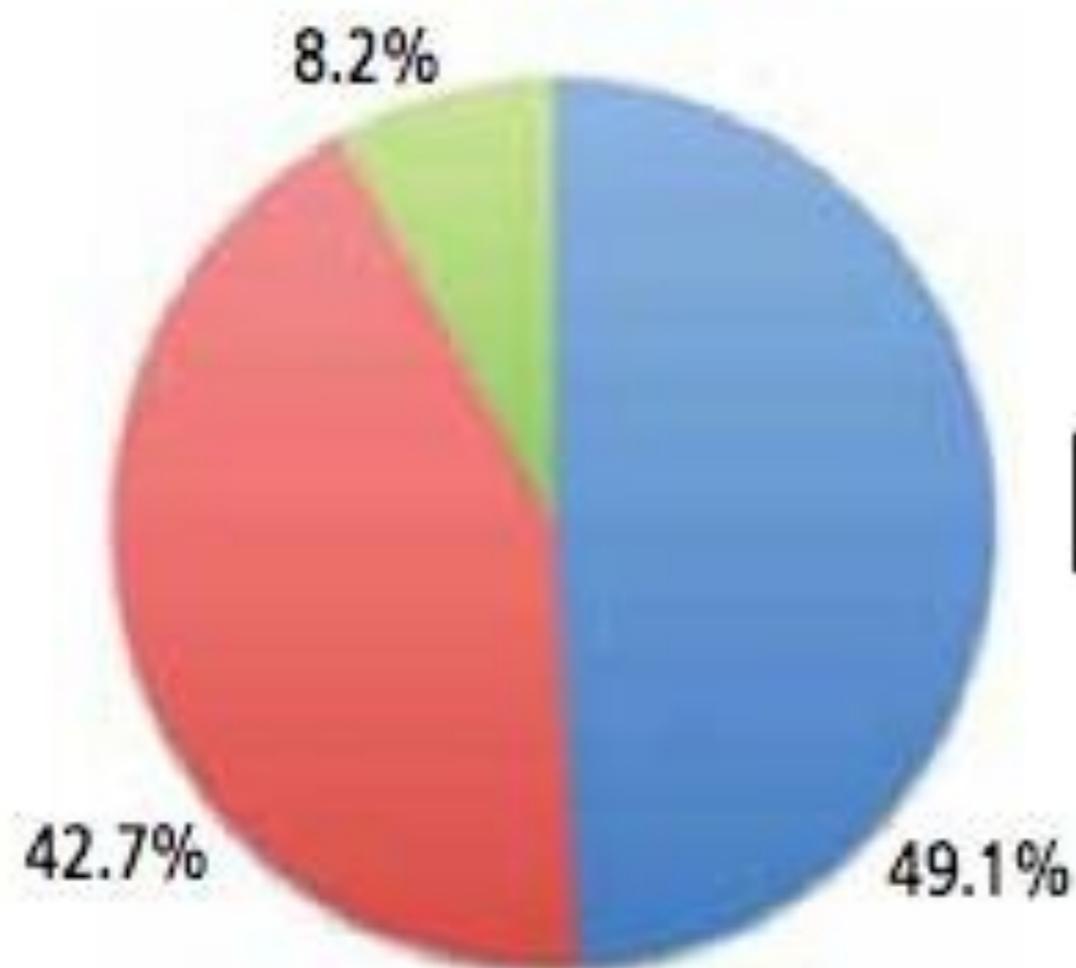
- I dati real life dicono che **solo il 50% dei pazienti con FA candidabile ad anticoagulante fa veramente la terapia.**
- Nel recente studio ATA-AF (Antithrombotic agents in atrial fibrillation), condotto da Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e Federazione Associazioni Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) su oltre 7.000 pazienti con FA afferenti alle Cardiologie o alle Medicine Interne degli ospedali italiani, **la prescrizione della TAO è risultata totalmente del 55%: 49% in Medicina Interna 67% in Cardiologia**

TRATTAMENTO ANTITROMBOTICO NELLA FA NON VALVOLARE

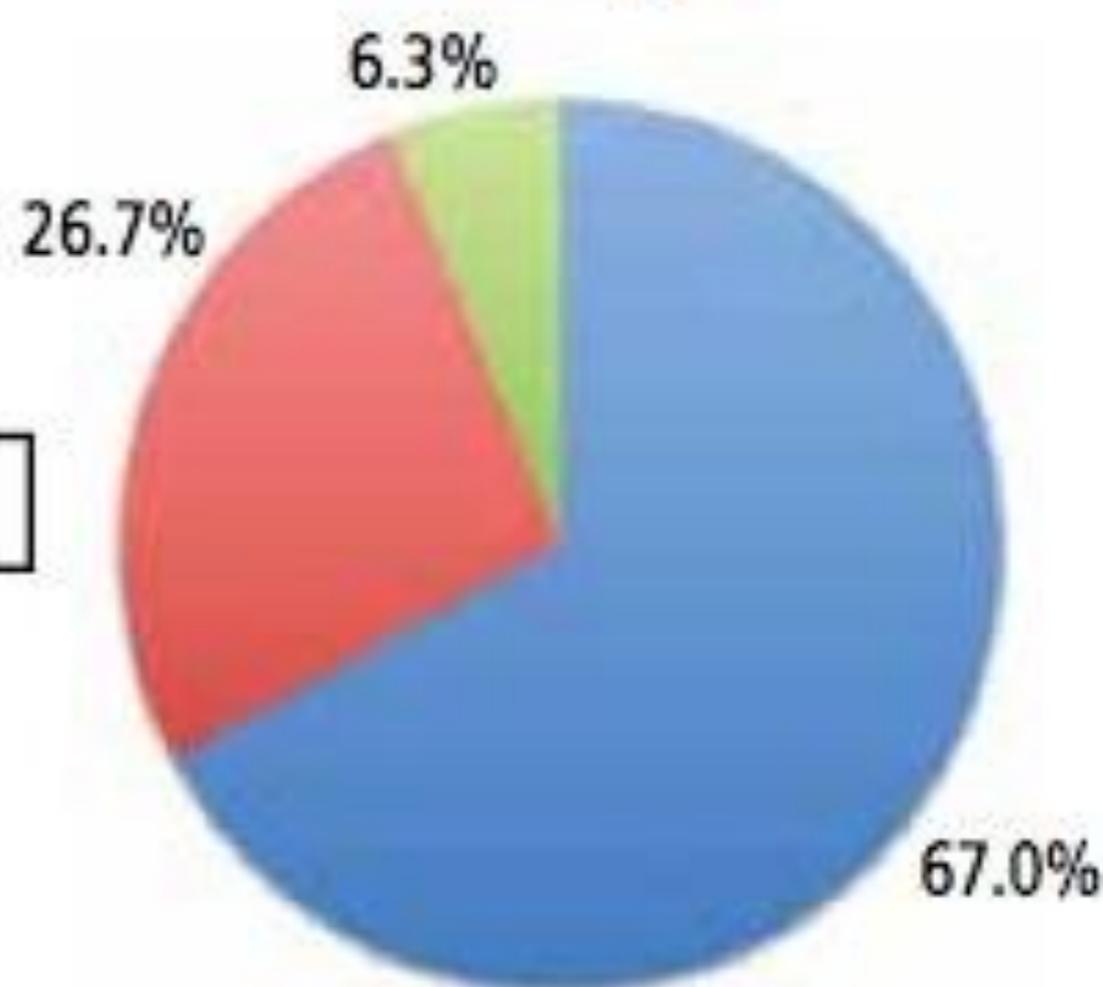
(STUDIO ATA-AF 4.845 PAZIENTI)

TRATTAMENTO ANTITROMBOTICO

Medicina Interna



Cardiologia



$p < .0001$

Anticoagulanti orali

Altri antitrombotici

Nessun trattamento

INOLTRE

- Il tempo trascorso nel range terapeutico (**TTR, time in therapeutic range**) è spesso inferiore al 60%, vanificando di fatto i benefici della TAO in termini di riduzione dello stroke ed esponendo il paziente al rischio delle emorragie.
- Infine, esiste una elevata incidenza di **sospensione della TAO** che in diversi studi è risultata essere dell'ordine del **30% entro un anno** dall'inizio del trattamento.

Perché non si fa TAO?

- Perché la terapia con Warfarin è gravata da inconvenienti, fastidi e rischi
- Difficoltà a mantenere il range terapeutico
- Interferenza con cibi e farmaci
- Necessità e difficoltà a dosare periodicamente INR
- Difficoltà a trovare la giusta dose del Warfarin anche per “mancanza” di collaborazione da parte dei MMG

l'adozione di tali anticoagulanti determinerebbe una serie di vantaggi clinici e, anche indirettamente, economici :

- riduzione degli ictus per :
 1. una maggiore efficacia preventiva nei confronti dello stroke dei NAO
 2. Una maggiore facilità nel raggiungimento dell'obiettivo terapeutico (scoagulazione) ,
 3. meno abbandoni della terapia
 4. maggior tempo trascorso in terapia
- la valutazione dell'INR, rappresenta un problema rilevante per il paziente, per i parenti, per i medici e per gli stessi centri TAO tutti coinvolti e ossessionati e spesso frustati da una gestione non ottimale per la variabilità degli effetti di warfarin rendendo la terapia non certo rassicurante e comunque costosa per la comunità, il costo di questa gestione si aggira su **335€/anno.**

Quindi.....

MENO STROKE

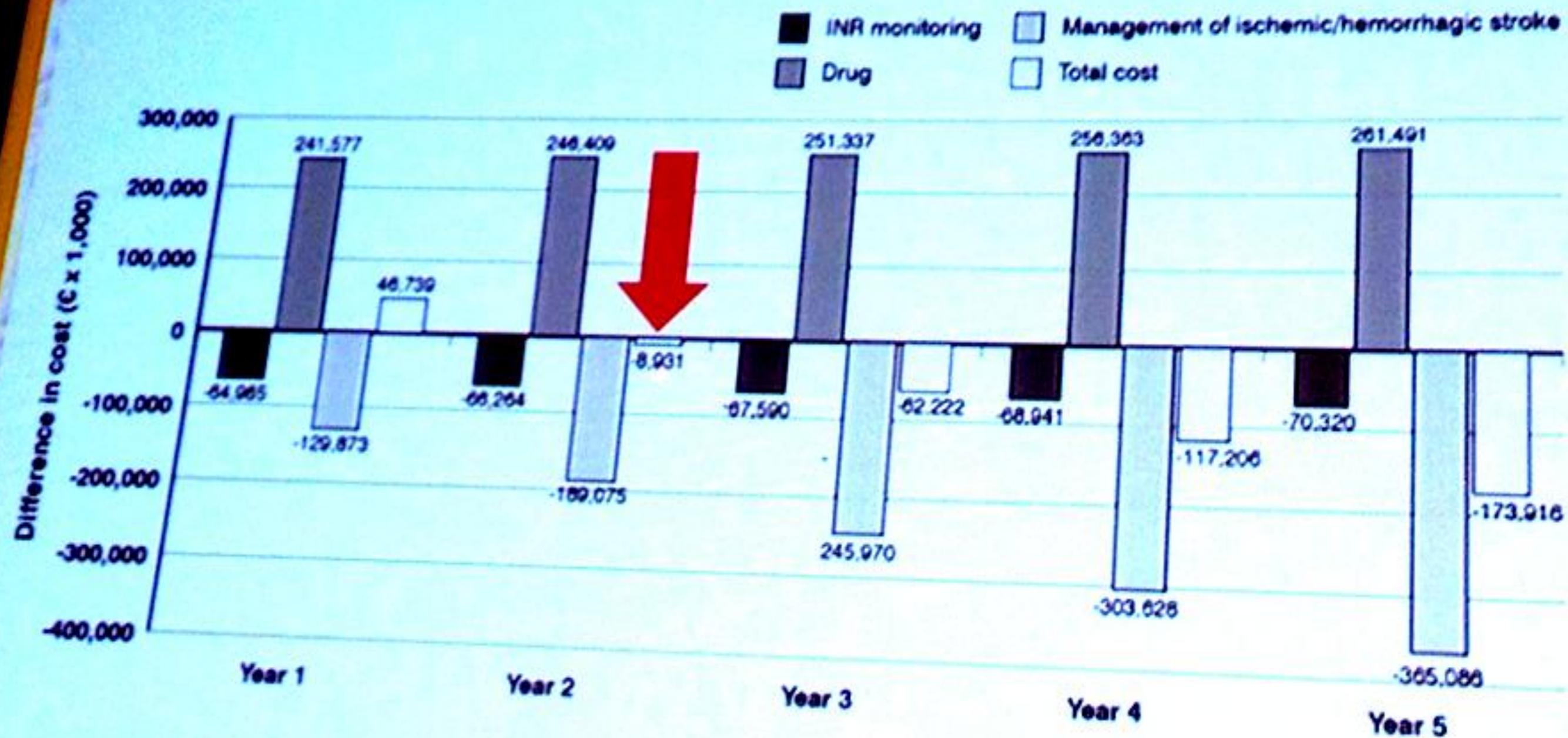
MENO SPESE PER INR

MA PIU' COSTI PER IL NUOVO FARMACO

**MA IL SALDO E' FAVOREVOLE GIA'
DOPO 2 ANNI**

Budget impact analysis resulting from the use of dabigatran etexilate in preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in Italy

Francesco Saveri, Sergio Russo, Andrea Marcellusi
 University of Tor Vergata and La Sapienza, Rome, Italy and
 Kingston University, London UK



**LE 10 RISPOSTE ALLE 10 DOMANDE
PIÙ FREQUENTI SU I NUOVI
ANTICOAGULANTI ORALI**

1. A chi somministrare i NAO ?

Secondo LG i NAO vengono proposti in alternativa al warfarin in pazienti con:

- CHA2DS2-VASC ≥ 2 con raccomandazione IA
- CHA2DS2-VASC =1 con raccomandazione IIA e con valutazione basata sul rischio emorragico (HAS-BLED score) e in base alla preferenza del paziente
- ai pazienti con FA non valvolare ed età <65 anni di entrambi i sessi o con CHA2DS2-VASC score =0 non necessitano anticoagulazione e non devono assumere antiaggreganti (non efficaci nella prevenzione dell'ictus e con equivalente rischio emorragico)

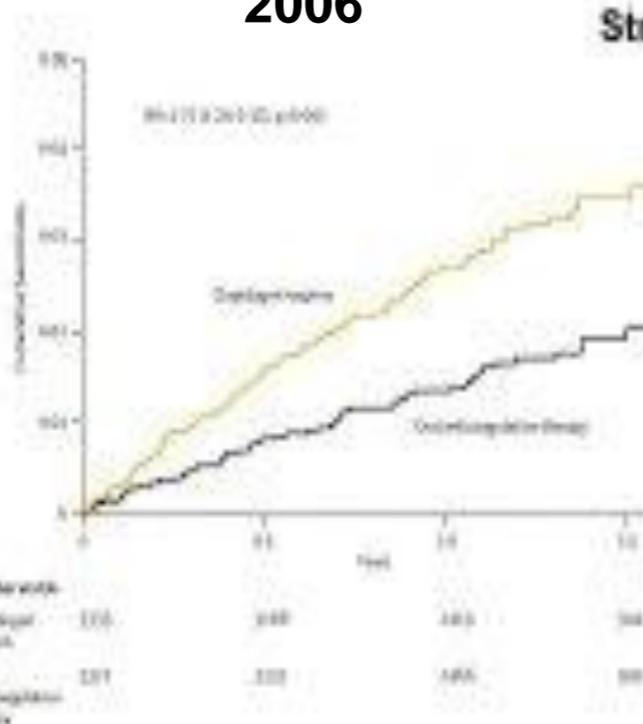
Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—general			
Antithrombotic therapy to prevent thromboembolism is recommended for all patients with AF, except in those patients (both male and female) who are at low risk (aged <65 years and lone AF), or with contraindications.	I	A	21, 63, 104, 105, 106
The choice of antithrombotic therapy should be based upon the absolute risks of stroke/thromboembolism and bleeding and the net clinical benefit for a given patient.	I	A	21, 63, 105
The CHA ₂ DS ₂ -VASc score is recommended as a means of assessing stroke risk in non-valvular AF.	I	A	25, 36, 39
Female patients who are aged <65 and have lone AF (but still have a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1 by virtue of their gender) are low risk and no antithrombotic therapy should be considered.	IIa	B	33, 44
When patients refuse the use of any OAC (whether VKAs or NOACs), antiplatelet therapy should be considered, using combination therapy with aspirin 75–100 mg plus clopidogrel 75 mg daily (where there is a low risk of bleeding) or—less effectively—aspirin 75–325 mg daily.	IIa	B	21, 26, 51, 109

Scena dell'anticoagulation

(ACTIVE W): a randomised controlled trial
The Lancet, [Volume 367, Issue 9526, Pages 1903 - 1912, 10 June](#)

2006



	Warfarin (n=3371)	Clopidogrel+ASA (3335)
No stroke	3276	3271
Stroke	59	100

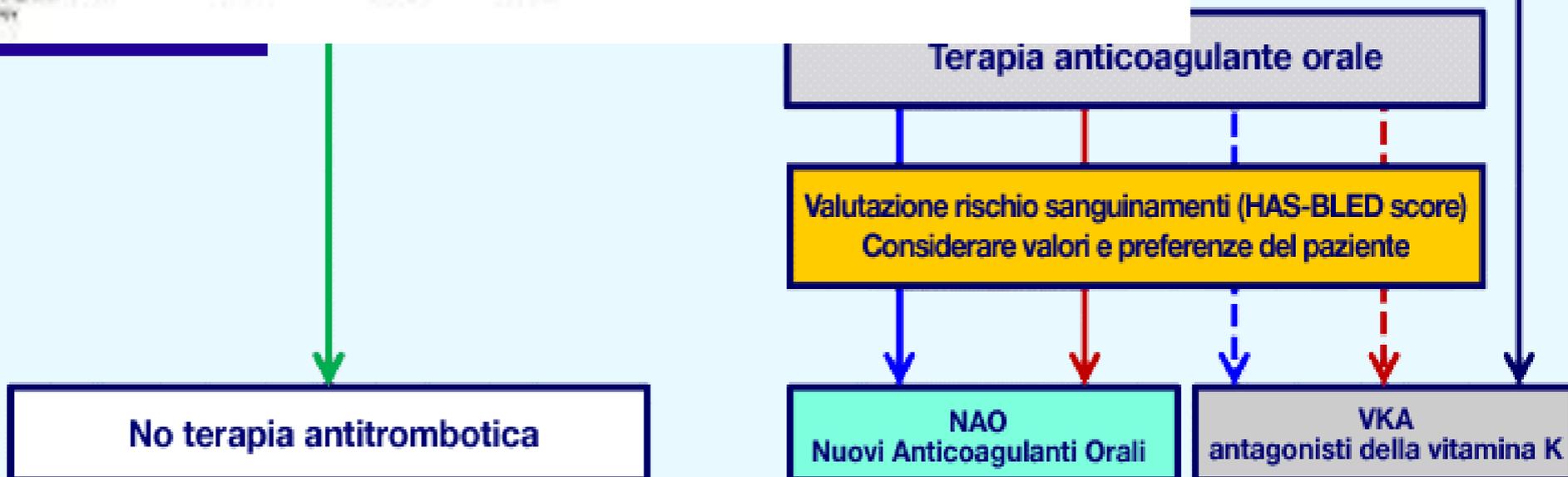
The study was stopped early because of clear evidence of superiority of oral anticoagulation therapy.

165 primary events in patients on oral anticoagulation therapy (annual risk 3-93%)

234 in those on clopidogrel plus aspirin (annual risk 5-60%)

relative risk 1.44

(1.18—1.76; p=0.0003).



**QUESTO NEL MONDO
IDEALE.....**

**MA IN QUELLO REALE????
DOVE OCCORRE FARE
SCELTE ANCHE
ECONOMICHE**

**QUALI INDICAZIONI
POSSIAMO AVERE??**

Inoltre i NAO sono da consigliare a pazienti che:

- non riescono ad ottenere un controllo stabile dell'INR (TTR < 70%);
- hanno difficoltà logistiche per controllare l' INR;
- non possono e non riescono ad evitare interazioni con farmaci e cibo
- hanno una Clearance della creatinina > 30 ml/min
- sono anziani, grazie a una dimostrata minore incidenza di sanguinamenti intracranici rispetto al warfarin
- Hanno presentato Stroke o embolismo sistemico in terapia con warfarin

Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—NOACs

<p>When adjusted-dose VKA (INR 2–3) cannot be used in a patient with AF where an OAC is recommended, due to difficulties in keeping within therapeutic anticoagulation, experiencing side effects of VKAs, or inability to attend or undertake INR monitoring, one of the NOACs, either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)^d <p>... is recommended.</p>	<p>I</p>	<p>B</p>	<p>2, 28, 65, 107</p>
<p>Where OAC is recommended, one of the NOACs, either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)^d <p>... should be considered rather than adjusted-dose VKA (INR 2–3) for most patients with non-valvular AF, based on their net clinical benefit.</p>	<p>IIa</p>	<p>A</p>	<p>3, 4, 70, 82</p>

Inoltre i NAO **sono da consigliare** a pazienti che:

- A pazienti giovani che iniziano l'anticoagulazione
- A chi inizia l'anticoagulazione di qualsiasi l'età , poiché il primo periodo di trattamento con warfarin è gravato da un aumento del rischio d'emorragia per la difficoltà a mantenere il range
- A chi deve eseguire una CV elettrica o farmacologica . Infatti con in NAO si evitano rinvii dovuti al mancato mantenimento dell'INR nel range per tutto il periodo che precede la CV

I NAO non devono essere somministrati ai pazienti che:

- preferiscono continuare il warfarin (es. si sentono più sicuri con i controlli frequenti dell'INR, ecc)
- che presentano un controllo ottimale con warfarin e non hanno avuto effetti collaterali
- hanno una insufficienza renale con Clearance della Creatinina < 30 ml/min
- hanno un TTR (tempo in range terapeutico $> 60-70\%$)
- nella FA reumatica o in HCM (perché gli studi non la contemplano)

2. Con quali dosaggi e con quale posologia?

Dabigatran: esistono due dosaggi (150 mg e 110 mg) da somministrare due volte al giorno, ciò consente di personalizzare la terapia in funzione del rischio tromboembolico o emorragico del paziente.

- Il dosaggio da 150 mg BID ha mostrato una superiorità nella prevenzione dell'ictus nei confronti del warfarin e dovrebbe essere somministrato a tutti i pazienti.
- Il dosaggio da 110 mg BID è indicato per pazienti con età maggiore di 80 anni e/o in trattamento con il verapamil.
- Poiché l'eliminazione del farmaco è prevalentemente renale il dosaggio 110 mg BID è indicato in pazienti con moderata insufficienza renale (clearance della creatinina 30-50 ml/min).
- E' controindicato in pazienti con clearance creatinina <30 ml/min.

Rivaroxaban: la dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno, corrisponde alla dose massima raccomandata e dovrebbe essere somministrata a tutti i pazienti.

Rivaroxaban è escreto per via renale per circa il 33%, Nei pazienti con moderata compromissione della funzione renale (clearance della creatinina 30-49 ml/min) o grave (clearance della creatinina 15 - 29 ml/min) la dose raccomandata è 15 mg una volta al giorno.

Si sconsiglia l'uso in pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min.

Si consiglia la dose di 15 mg die in paz con HAS BLED =>3

<p>Where dabigatran is prescribed, a dose of 150 mg b.i.d. should be considered for most patients in preference to 110 mg b.i.d., with the latter dose recommended in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • elderly patients, age ≥ 80 • concomitant use of interacting drugs (e.g. verapamil) • high bleeding risk (HAS-BLED score ≥ 3) • moderate renal impairment (CrCl 30–49 mL/min). 	IIa	B	85, 96
<p>Where rivaroxaban is being considered, a dose of 20 mg o.d. should be considered for most patients in preference to 15 mg o.d., with the latter dose recommended in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • high bleeding risk (HAS-BLED score ≥ 3) • moderate renal impairment (CrCl 30–49 mL/min). 	IIa	C	3, 108
<p>Baseline and subsequent regular assessment of renal function (by CrCl) is recommended in patients following initiation of any NOAC, which should be done annually but more frequently in those with moderate renal impairment where CrCl should be assessed 2–3 times per year.</p>	IIa	B	85
<p>NOACs (dabigatran, rivaroxaban, and apixaban) are not recommended in patients with severe renal impairment (CrCl < 30 mL/min).</p>	III	A	3, 24, 70

3. Cosa fare in caso di mancata assunzione di una dose?

Dabigatran: La dose di dabigatran dimenticata può ancora essere assunta fino a 6 ore prima dell'assunzione della dose successiva. Dopo di che la dose dimenticata deve essere omessa. Non raddoppiare le dosi per compensare la dimenticanza della dose.

Rivaroxaban: In caso di dimenticanza di una dose il paziente deve assumere il farmaco immediatamente e proseguire il giorno successivo con l'assunzione monogiornaliera raccomandata. Non deve essere assunta una dose doppia in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

4. Quali farmaci sono consentiti e quali sono controindicati?

Dabigatran

- Il dabigatran non interferisce con il citocromo p-450. Può essere associato a tutti i farmaci. I farmaci controindicati sono **ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo e tacrolimus.**
- Il suo uso in associazione ai forti induttori della P-gp (quali **rifampicina, Erba di San Giovanni (hypericum perforatum), carbamazepina o fenitoina** **riduce** la concentrazione plasmatica del dabigatran)
- mentre con forti inibitori della P-gp quali **chinidina, ketoconazolo e claritromicina** **aumenta** la concentrazione plasmatica.
- Con **verapamil Amiodarone, Dronadrono, Chinidina, Claritromicina** è compatibile una **riduzione del dosaggio** (110x2 bid).

Rivaroxaban

Il rivaroxaban interferisce con il CYP3A4 e con le P-gp.

- L'uso di rivaroxaban è sconsigliato nei pazienti in trattamento concomitante con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi del HIV (ad es. ritonavir).
- A causa dei limitati dati clinici disponibili con il dronedarone, la sua somministrazione in concomitanza con rivaroxaban deve essere evitata.
- Dabigatran/Rivaroxaban: possono essere associati con gli inibitori di pompa protonica.

5. Come sostituire il warfarin con i NAO?

Nei pazienti sottoposti a trattamento per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica, il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con NAO iniziata quando l'INR scende sotto 2.

6. Come controllo l'aderenza durante la terapia con i NAO?-Test di laboratorio

Laboratory monitoring • Which test should be performed?

Table 1: Potentially useful tests for **dabigatran** and their characteristics.

Characteristics	Test			
	APTT	PT	ECT	TT
Linearity	-	+	+	+
Standardisation	-	-	- +	-
Responsiveness	+	-	++	+++++

Table 2: Potentially useful tests for **rivaroxaban** and their characteristics.

Characteristics	Test			
	PT	APTT	HepTest	dRVVT
Linearity	+	+	-	-
Standardisation	-	-	?	?
Responsiveness	+	+	++	++

Pengo V et al., Thromb Haemost

TP standardizzato utilizzando sieri di paz. Già in terapia con rivaroxiban

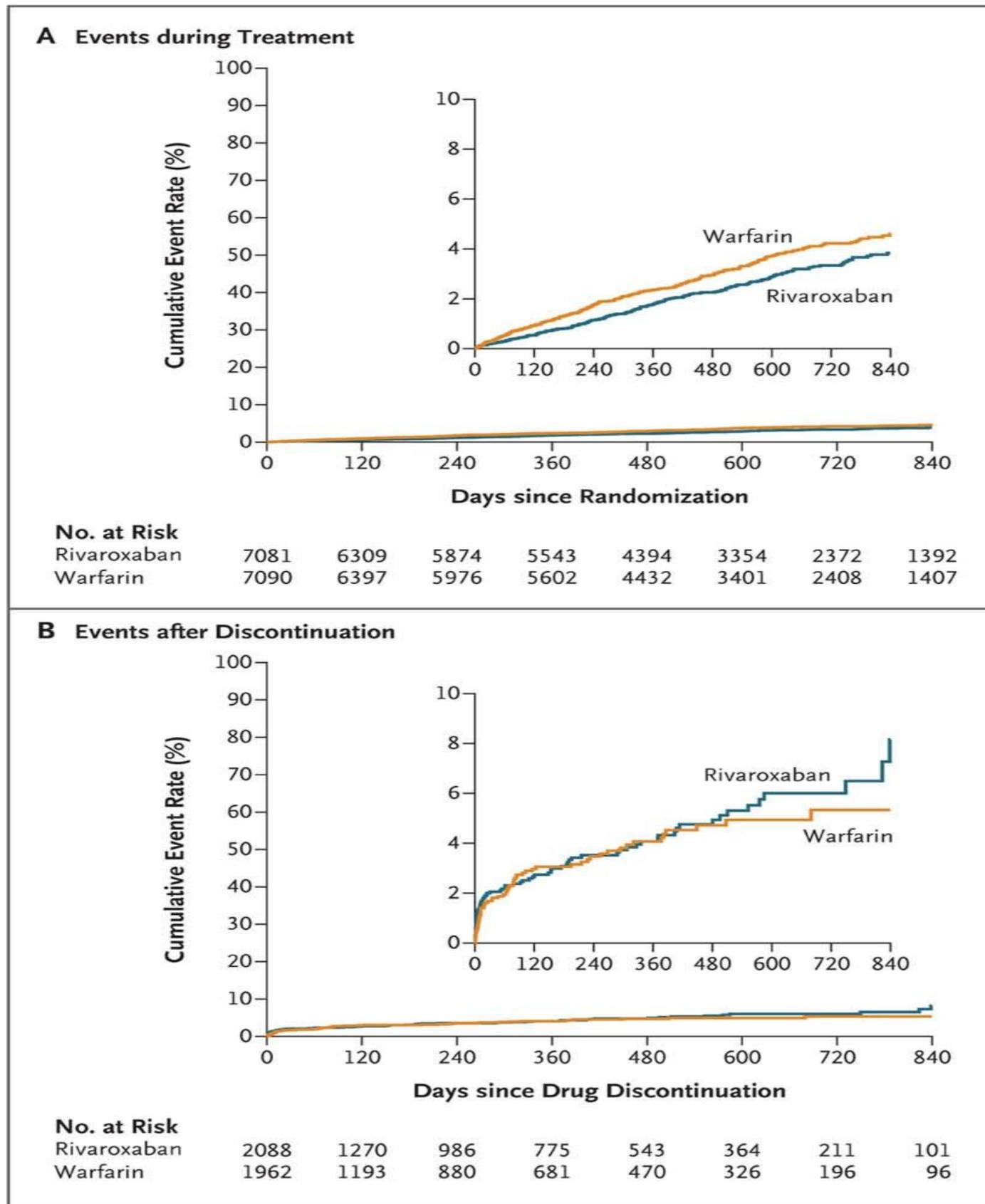
7. Dopo quanto tempo dalla sospensione posso effettuare un intervento chirurgico?

Dabidagram

Funzione renale (CLCr)	Emivita stimata (ore)	Intervento a rischio elevato di sanguinamento (chirurgia maggiore)	Intervento a rischio standard di sanguinamento
>80	13	2 giorni prima	24 ore prima
50-80	15	2-3 giorni prima	1-2 giorni prima
30-50	18	4 giorni prima	2-3 giorni prima (>48h)

Rivaroxaban: Qualora siano necessari una procedura invasiva o un intervento chirurgico, il trattamento deve essere interrotto, se possibile e sulla base del giudizio clinico del medico, almeno 24 ore prima dell'intervento. La sospensione della terapia e la conseguente eventuale tempistica di interruzione della stessa, devono considerare in primis la tipologia di intervento, il rischio emorragico associato e contestualmente il profilo di rischio del paziente. Se la procedura non può essere rimandata, l'aumentato rischio emorragico deve essere valutato in rapporto all'urgenza dell'intervento. Il trattamento con deve essere ripreso al più presto dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, non appena la situazione clinica lo consenta e sia stata raggiunta un'emostasi adeguata

Cumulative Rates of the Primary End Point during Treatment and after Discontinuation in the Intention-to-Treat Population.



8. Che fare in caso di sanguinamento?

Al momento non è disponibile un antidoto specifico per il **dabigatran**.

- In caso di sovradosaggio, la somministrazione orale di **carbone attivo** può essere utile per riassorbire il farmaco a livello dello stomaco
- **l'emodialisi può risultare efficace per rimuovere il dabigatran dal sangue.**
- trattandosi di un inibitore della trombina, la somministrazione di fattori della coagulazione (**plasma fresco congelato, concentrato di complesso protrombinico**) può non risultare completamente efficace per antagonizzarne gli effetti.
- nei casi di emorragia incoercibile, possono essere utili i **concentrati di complesso protrombinico inattivato o attivato o il FVII ricombinante attivato.**

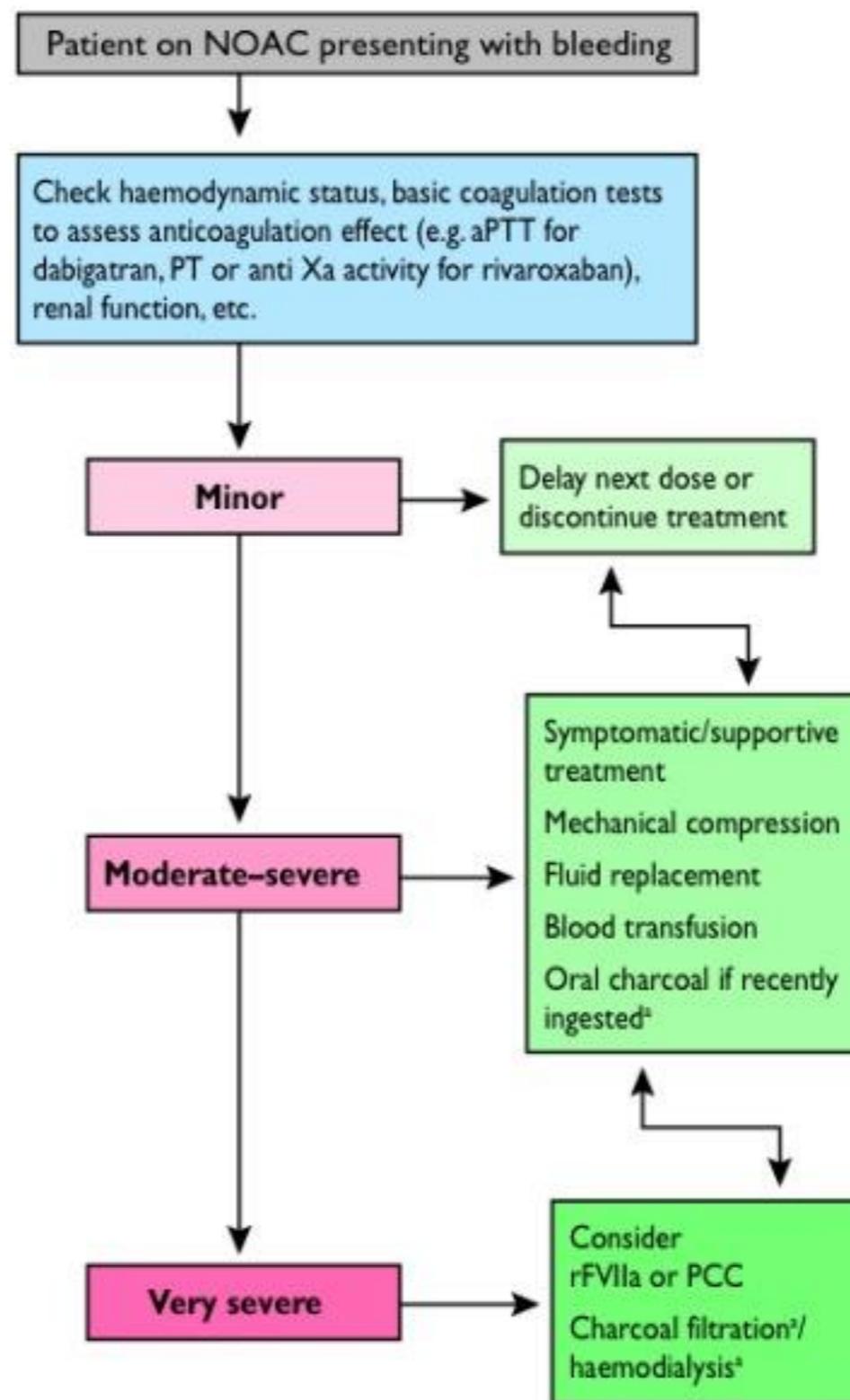
Non esiste un antidoto, né un agente in grado di annullare gli effetti del **rivaroxaban**. In caso di sovradosaggio, può essere utile .

- **carbone attivo per os**, al fine di riassorbire il farmaco attivo ancora presente nello stomaco.

- **l'emodialisi è probabilmente inutile, dal momento che il rivaroxaban ha un elevato legame proteico.**

- **Poiché inibisce a monte la cascata coagulativa, la somministrazione di fattori della coagulazione (plasma fresco congelato, concentrato di complesso protrombinico o FVII attivato) può far regredire i suoi effetti.**

Al momento non esiste un antidoto, né un agente in grado di annullare gli effetti del **apixaban**. In caso di sovradosaggio, valgono le medesime raccomandazioni formulate per il rivaroxaban



aPTT = activated partial thromboplastin time; NOAC = novel oral anticoagulant; PCC = prothrombin complex concentrate; PT = prothrombin time; rFVIIa = activated recombinant factor VII.
^aWith dabigatran.

Figure 2 Management of bleeding in patients taking novel oral anticoagulants.

9. la cardioversione in pazienti in trattamento con i NAO?

- Dabigatran: I dati disponibili suggeriscono che la cardioversione elettiva può essere condotta in sicurezza con il dabigatran.
- Secondo le Linee Guida ESC 2012 deve essere condotta scoagulando il paziente con dabigatran **per 3 settimane**, una volta eseguita la cardioversione il paziente deve continuare il trattamento per altre **4 settimane post-cardioversione**.
- Rivaroxaban: i dati di utilizzo di rivaroxaban dei pazienti sottoposti a cardioversione sono limitati.

Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—peri-cardioversion

For patients with AF of ≥ 48 h duration, or when the duration of AF is unknown, OAC therapy (e.g. VKA with INR 2-3 or dabigatran) is recommended for ≥ 3 weeks prior to and for ≥ 4 weeks after cardioversion, regardless of the method (electrical or oral/i.v. pharmacological).

I

B

93

In patients with risk factors for stroke or AF recurrence, OAC therapy, whether with dose-adjusted VKA (INR 2-3) or a NOAC, should be continued lifelong irrespective of the apparent maintenance of sinus rhythm following cardioversion.

I

B

110

Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation

An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion

Rangadham Nagarakanti, MD; Michael D. Ezekowitz, MBChB, DPhil, FRCP, FACC;
 Jonas Ohlsson, MD, PhD; Sean Yang, MSc; Michael Chernick, PhD; Timothy H. Aikens, BA;
 Greg Flaker, MD; Josep Brugada, MD; Gabriel Kamensky, MD, PhD, FESC; Amit Parekh, MD;
 Paul A. Reilly, PhD; Salim Yusuf, FRCP, DPhil; Stuart J. Connolly, MD

Circulation. 2011;123:131-136

	TOTAL	D110 BID	D150 BID	Warfarin
Randomized in RE-LY	18,113			
Patients observed in the post-hoc analysis	1,270			
Cardioversions performed	1,983	647	672	664
Electric cardioversions		86%	82%	83%
Effective cardioversions		87%	89%	89%
Randomized treatment ≥ 3 wk before CV		74%	79%	85%
Randomized treatment within 30 days after CV		86%	89%	94%

P < .05 for all comparison between treatment groups

Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation

An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion

Circulation, 2011;123:131-136

TEE-detected LA thrombus (%)



P=NS for all comparison between treatment groups



ESC Congress 2012, Munchen, Germany, 25 –29 August 2012

Volume 33 suppl 1 August 2012

Apixaban and warfarin in cardioversion for atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE Trial

	TOTAL	APX 5mg BID	Warfarin
Randomized in ARISTOTLE	18 201		
Patients observed in the post-hoc analysis	577	286	291
Median time to cardioversion	5 months		
Median follow up after cardioversion		233 days	393 days
stroke, systemic embolism, myocardial infarction		5 (1.7%)	6 (2%)

9. Si possono associare i NAO con la doppia antiaggregazione?

Rivaroxaban\Apiximab : Sono disponibili evidenze cliniche in merito sia all'associazione con ASA sia a quella con il clopidogrel che all'associazione ASA + clopidogrel gravate dallo stesso rischio emorragico dell'associazione del warfarin in associazione alla doppia antiaggregazione.

ATLAS II ACS (Rivaroxiban) ed APPRAISE 2 (Apiximab)

Ad oggi per la mancanza di dati clinici disponibili non è consigliato l'associazione con prasugrel e con ticagrelor.

APPRAISE 2 and ATLAS ACS -2

	Apiximab (n 3705)	Placebo ASA + Clopidogrel (n 3687)	Rivaroxaban 2,5mg (n 5114)	Rivaroxaban 5mg (n5115)	Placebo (Clopidogrel + ASA)
Morte CV	105 (2,8%)	109 (3%)	94 (2,7%) P<0,05	132 (4%)	143 (4,1%)
IMA	182 (4,9%)	194 (5,3%)	205 (6,1%)	179 (4,9%)	229 (6,6%)
Stroke Ischemico	23 (0,6%)	34 (0,9%)	30 (1%)	35 (0,9%)	34 (1%)
Stent Trombosi	35 (0,9%)	48 (1,3%)	47 (2,2%) P<0,05	51(2,3%)	72 (2,9%)

APPRAISE 2 and ATLAS ACS -2

	Apiximab (n 3705)	Placebo ASA + Clopidogrel (n 3687)	Rivaroxaban 2,5mg (n 5114)	Rivaroxaba n 5mg (n5115)	Placebo (Clopidogrel + ASA)
ICH	12 (0,3%) *	3 (0,1%)	14 (0,4%) °	18 (0,7%) §	5 (0,2%)
Fatal Bleeding	5 (0,1%)	0	6 (0,1%)	15 (0,4%)	9 (0,2%)

*P= 0,03, °P = 0,04, §P = 0,005

Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome ATLAS ACS 2–TIMI 51

Conclusioni

In pazienti con recente SCA Rivaroxiban riduce il rischio dell'end point composito di morte CV, IMA e Stroke

ma incrementa il rischio d'emorragie maggiori ed endocraniche ma non di emorragie fatali

Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome

THE APPRAISE-2

N ENGL J MED 2011; 365:699-708 [August 25, 2011](#)

Conclusions

L'aggiunta di Apiximab alla dose di 5 mg BD alla doppia antiaggregazione aumenta in rischio d'emorragie maggiori senza una significativa riduzione delle recidive ischemiche



Grazie a tutti per l'attenzione.