58

Congresso Nazionale

Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

27-30 Novembre 2013 Torino

Simposio 28 novembre

I **NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI**
NELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA

Profilassi della TVP

Daniela Mari

Scuola di Specializzazione in Geriatria
Università degli Studi di Milano
Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale
Maggiore Policlinico Milano

Tromboembolismo Venoso (TEV)

- **Incidenza TVP :** 1 /2casi/anno/1000 abitanti
- **Incidenza del primo episodio di TVP o di EP** è di 1 per 1000 individui/anno sotto i 55 anni di età e sale a 6 per 1000 individui/ anno dopo gli 80 anni di età
- **Localizzazione TVP:** soprattutto agli arti inferiori (85-90%)
- **Potenzialmente grave:** TEP e sindrome post-trombotica (invalidità)
- **EP con o senza TVP:** 0.6/1.000/anno

La diagnosi clinica TVP

- 75% dei pazienti ambulatoriali con segni/sintomi suggestivi di TVP sono negativi al controllo strumentale

- 90% delle TVP post-operatorie sono asintomatiche

(Cogo et al. Arch. Int. Med 1993)

DVT/PE has a high mortality rate

VTE kills
>370,000
people in Europe annually[1]

(DE, ES, FR, IT, SE, UK)

>

Total deaths from
AIDS
Breast cancer
Prostate cancer
Traffic accidents
combined

- By 3 months, 14% of patients with a proximal DVT and 17.5% with PE will have died[2,3]

AIDS = acquired immunodeficiency syndrome

1. Cohen AT et al. Thromb Haemost. 2007;98:756–64; **2.** Vaitkus PT et al. Thromb Haemost 2005;93:76–9;
3. Goldhaber SZ et al. Lancet 1999;353:1386–9

Disclaimer: Dabigatran etexilate is approved for acute treatment of DVT/PE and prevention of recurrence in certain countries. Please check local prescribing information

Chirurgia ortopedica maggiore

Protesi d'anca THR – Protesi di ginocchio TKR – Fratture d'anca HFS

Altissimo rischio

A 14 gg angiografia evidenza	TVP 40-60 %:
	TVP prossimale 10-30%
TVP sintomatica:	2-5%
TEP:	1-10%
TEP fatale:	1/500

TEV anche dopo dimissione, fino a 3 mesi

TEV è la causa più frequente di riospedalizzazione dopo THR

TVP/EP in CHIRURGIA: perchè

Durante l'intervento e per sette giorni

- Danno *endoteliale* diretto
- Stasi per immobilizzazione e procedure meccaniche di emostasi
- Attivazione *locale e sistemica* della coagulazione
- Depressione dell'attività fibrinolitica *dalla seconda alla quinta settimana*

American College of Chest Physician (2012 ACCP) /American Association of Orthopedic Surgeons (AAOS)

Le opzioni terapeutiche comprendevano:

- eparine a basso peso molecolare (LMWH)
- pentasaccaridi sintetici, (fondaparinux)
- anticoagulanti orali antagonisti della Vitamina K (VKA) a dosi tali da essere compresi in un International Normalised Ratio (INR) tra 2 e 3
- antiaggreganti quale l'aspirina.

American College of Chest Physician (2012 ACCP) /American Association of Orthopedic Surgeons (AAOS)

Ciascun farmaco era somministrato per almeno 10g dopo protesi di ginocchio e fino a 35 g dopo protesi d'anca.

Spesso questi trattamenti si utilizzano al domicilio dopo la dimissione, che è in genere precoce, e la compliance dei farmaci non è sempre accurata.

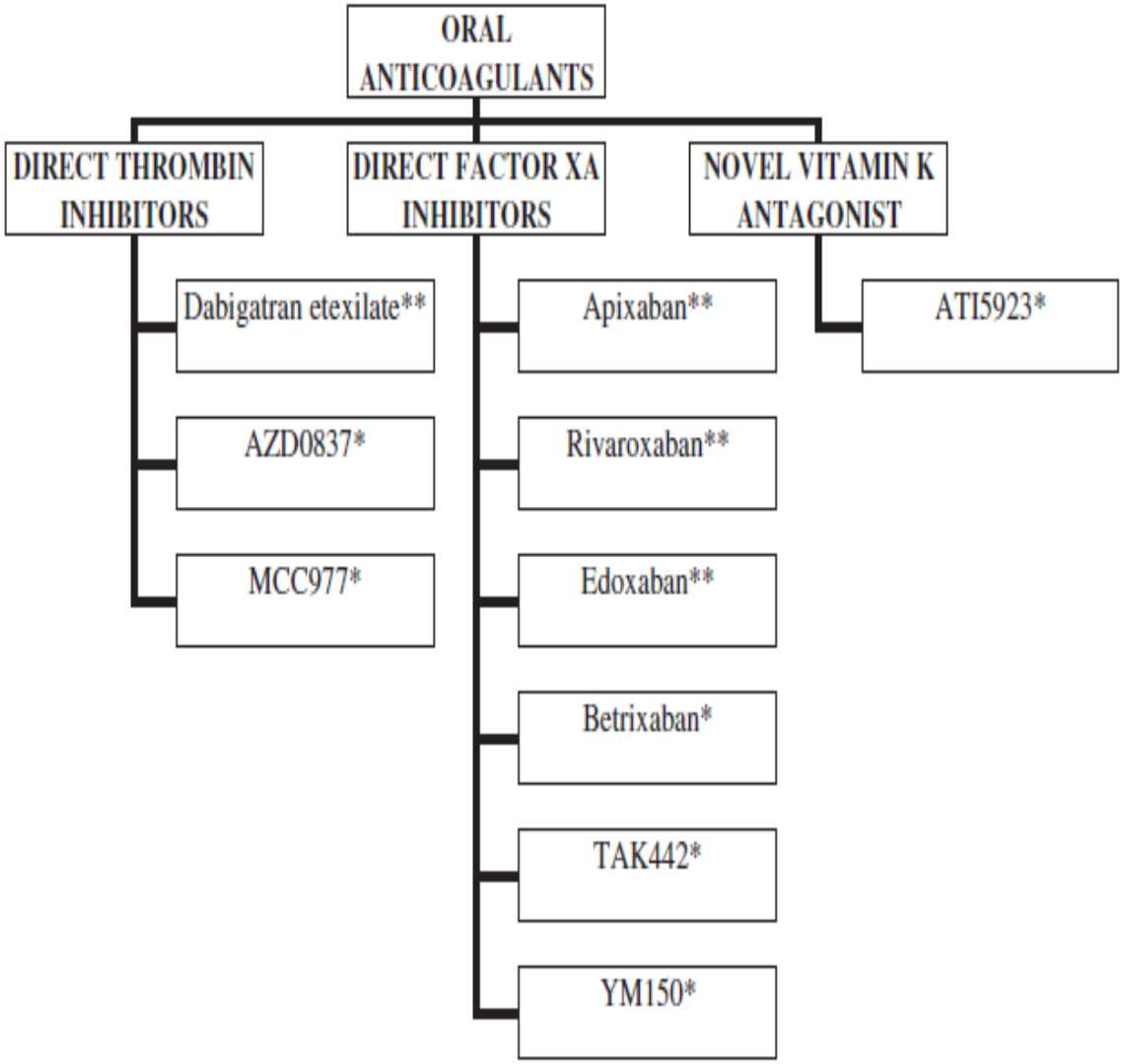


Figure 1 Classification of oral anticoagulants in development. * Phase 2 Clinical Trials. ** Phase 3 Clinical Trials.

Tahir et al. Thrombosis Journal 2013, 11:18

NOAC: indicazioni registrate in Italia (AIFA)

Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio

DABIGATRAN vs ENOXAPARINA

Studio	Chirurgia	Protocollo	Primary efficacy outcome		
			Enox.	Dabig. 150 mg	Dabig. 220 mg
RE-NOVATE I	Protesi d'anca (n.3494)	E 40 mg 28-35 gg D 150 mg 28-35 gg D 220 mg 28-35 gg	6.7%	* 8.6% (<0.0001)	* 6.0% (< 0.0001)
RE-NOVATE II	(n.2055)	E 40 mg 28-35 gg D 220 mg 28-35 gg	8.8%		7.7% (< 0.0001)
RE-MODEL	Protesi ginocchio (n.2076)	E 40 mg 6-10 gg D 150 mg 6-10 gg D 220 mg 6-10 gg	37.7%	* 40.5% (0.017)	* 36.4% (0.0003)
RE-MOBILIZE	Protesi ginocchio (n.1986)	E 30 mg x 2 12-15 gg D 150 mg 12-15 gg D 220 mg 12-15 gg	25.3%	** 33.7% (0.0009)	** 31.7% (0.02)

* Not inferiority
** Inferiority

DABIGATRAN vs ENOXAPARINA

Studio	Chirurgia	Protocollo
RE-NOVATE I	Protesi d'anca	E 40 mg 28-35 gg D 150 mg 28-35 gg D 220 mg 28-35 gg
RE-NOVATE II		E 40 mg 28-35 gg D 220 mg 28-35 gg
RE-MODEL	Protesi ginocchio	E 40 mg 6-10 gg D 150 mg 6-10 gg D 220 mg 6-10 gg
RE-MOBILIZE	Protesi ginocchio	E 30 mg x 2 12-15 gg D 150 mg 12-15 gg D 220 mg 12-15 gg

Primary safety outcome		
Enox.	Dabig. 150 mg	Dabig. 220 mg
1.6%	1.3% (0.60)	2.0% (0.44)
0.9%		1.4%
1.3%	1.3% (-)	1.5% (0.82)
1.4%	0.6% (NA)	0.6% (NA)

International Orthopaedics (SICOT) (2012) 36:741–748
DOI 10.1007/s00264-011-1393-5

REVIEW ARTICLE

Thromboprophylaxis with dabigatran etexilate in patients over seventy-five years of age with moderate renal impairment undergoing or knee replacement

Ola E. Dahl · Andreas A. Kurth · Nadia Rosencher · Herbert Noack · Andreas Clemens · Bengt I. Eriksson

Results Dabigatran 150 mg once daily was as effective as the standard European enoxaparin regimen, with numerically fewer major bleeding events. Rates of major VTEwere 4.3% vs 6.4% of patients, respectively. Major bleeding events occurred in four (1.3%) vs 11 (3.3%), which shows a trend towards lower bleeding with dabigatran 150 mg [odds ratio (OR) 0.40; 95% confidence interval(CI) 0.13–1.25; p=0.110]. **Conclusion** For patients at higher risk of bleeding, dabigatran 150 mg once daily is as effective as enoxaparin following major orthopaedic surgery and is associated with a favourable bleeding rate.

NOAC: indicazioni registrate in Italia (AIFA)

DABIGATRAN

Dose raccomandata : 220 mg una volta al giorno, assunta sotto forma di 2 capsule da 110mg.

Il trattamento deve iniziare per via orale entro 1–4ore dalla conclusione dell'intervento con una capsula e continuare dal giorno successivo con 2 capsule una volta al giorno per un totale di:

10 giorni	(protesi di ginocchio)
28-35 giorni	(protesi d 'anca)

NOAC: indicazioni registrate in Italia (AIFA)

DABIGATRAN

Per i seguenti gruppi la dose giornaliera raccomandata di Pradaxa è di 150 mg una volta al giorno, assunta sotto forma di 2 capsule da 75mg:

- Pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina, CLCr 30-50ml/min)
- Pazienti che ricevono contestualmente verapamil, amiodarone, chinidina (inibitori della P–glicoproteina (P–gp)
- Pazienti di età pari o superiore a 75 anni

TRENDS IN CLINICAL PRACTICE

RIVAROXABAN vs ENOXAPARINA

Old and new anticoagulant drugs: A minireview

Studio	Chirurgia	Protocollo	Primary efficacy outcome		
			Rivaroxaban	Enoxaparina	p
RECORD 1	Protesi d'anca (n.4541)	**R** 10 mg 5 sett **E** 40 mg 5 sett	1.1%	3.7%	< 0.001
RECORD 2	Protesi d'anca (n. 2509)	**R** 10 mg 31-39gg **E** 40 mg 10-14 gg	2.0%	9.3%	< 0.001
RECORD 3	Protesi ginocchio (n. 2531)	**R** 10 mg 10-14 gg **E** 40 mg 10-14 gg	9.6%	18.9%	< 0.001
RECORD 4	Protesi ginocchio (n. 3148)	**R** 10 mg 10-14 gg **E** 30 mg x 2 10-14 gg	6.9%	10.1%	0.012

Annals of Medicine 2011

TRENDS IN CLINICAL PRACTICE

RIVAROXABAN vs ENOXAPARINA

Old and new anticoagulant drugs: A minireview

			Primary safety outcome		
Studio	**Chirurgia**	**Protocollo**	**Rivaroxaban**	**Enoxaparina**	**p**
RECORD 1	Protesi d'anca	**R** 10 mg 5 sett **E** 40 mg 5 sett	0.3%	0.1%	0.18
RECORD 2	Protesi d'anca	**R** 10 mg 5 sett **E** 40 mg 10-14 gg	0.1%	0.1%	-
RECORD 3	Protesi ginocchio	**R** 10 mg 10-14 gg **E** 40 mg 10-14 gg	0.6%	0.5%	0.77
RECORD 4	Protesi ginocchio	**R** 10 mg 10-14 gg **E** 30 mg x 2 10-14 gg	0.7%	0.32%	0.11

Annals of Medicine 2011

NOAC: indicazioni registrate in Italia (AIFA)

RIVAROXABAN

Dose raccomandata : 10 mg di rivaroxaban una volta al giorno per via orale. La dose iniziale deve essere assunta 6-10 ore dopo l'intervento, a condizione che sia stata ottenuta l'emostasi.

Chirurgia maggiore all'anca, si raccomanda un trattamento di 5 settimane.

Chirurgia maggiore al ginocchio, si raccomanda un trattamento di 2 settimane.

Prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare (EP) dopo TVP acuta nell'adulto (*G.U. n.202 29/8/2013*)

NOAC: indicazioni registrate in Italia (AIFA)

RIVAROXABAN

Insufficienza renale: non si raccomanda l'uso in pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con lieve compromissione renale (clearance della creatinina 50-80 ml/min) o moderata compromissione renale (clearance della creatinina 30-49 ml/min)

Anziano: non è necessario alcun aggiustamento per età o peso corporeo.

APIXABAN vs ENOXAPARINA

* Not inferiority
** Inferiority

Studio	Chirurgia	Protocollo	Primary efficacy outcome	
			Enox.	Apixaban 150 mg
ADVANCE 1	Protesi ginocchio (n.1599)	E 30 mg x2 A 2.5 mg x2 12-24h post-intervento	8.8%	* 8.6% (<0.0001)
ADVANCE 2	Protesi ginocchio (n.3.057)	E 40 mg A 2.5 mg x2 12-24h post-intervento	24.4%	* 15.1% (<0.0001)
ADVANCE 3	Protesi d'anca (n.4.507)	E 40 mg A 2.5 mg x2 12-24h post-intervento	3.9%	* 1.4 (<0.001)

APIXABAN vs ENOXAPARINA

Studio	Chirurgia	Protocollo	Primary safety outcome	
			Enox.	Apixaban 150 mg
ADVANCE 1	Protesi ginocchio	E 30 mg x2 A 2.5 mg x2 12-24h post-intervento	4.3%	2.9% (<0.0001)
ADVANCE 2	Protesi ginocchio	E 40 mg 6-10 gg D 150 mg 6-10 gg D 220 mg 6-10 gg	5%	4% (0.09)
Advance 3	Protesi d'anca	E 30 mg x 2 12-15 gg D 150 mg 12-15 gg D 220 mg 12-15 gg	5%	4.8% (NS)

NOAC: indicazioni registrate in Italia (AIFA)

APIXABAN

Dose raccomandata di Eliquis è 2,5 mg due volte al giorno per via orale. La dose iniziale deve essere assunta da 12

a 24 ore dopo l'intervento chirurgico.

La durata raccomandata del trattamento è:

da 32 a 38 giorni in pazienti sottoposti a sostituzione dell'anca

da 10 a 14 giorni di sostituzione del ginocchio

Anziano: non è necessario alcun aggiustamento per età o peso corporeo o sesso.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 21, 2013 VOL. 368 NO. 8

Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism

Giancarlo Agnelli, M.D., Harry R. Buller, M.D., Ph.D., Alexander Cohen, M.D., Madelyn Curto, D.V.M., Alexander S. Gallus, M.D., Margot Johnson, M.D., Anthony Porcari, Ph.D., Pharm.D., Gary E. Raskob, Ph.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D., for the AMPLIFY-EXT Investigators*

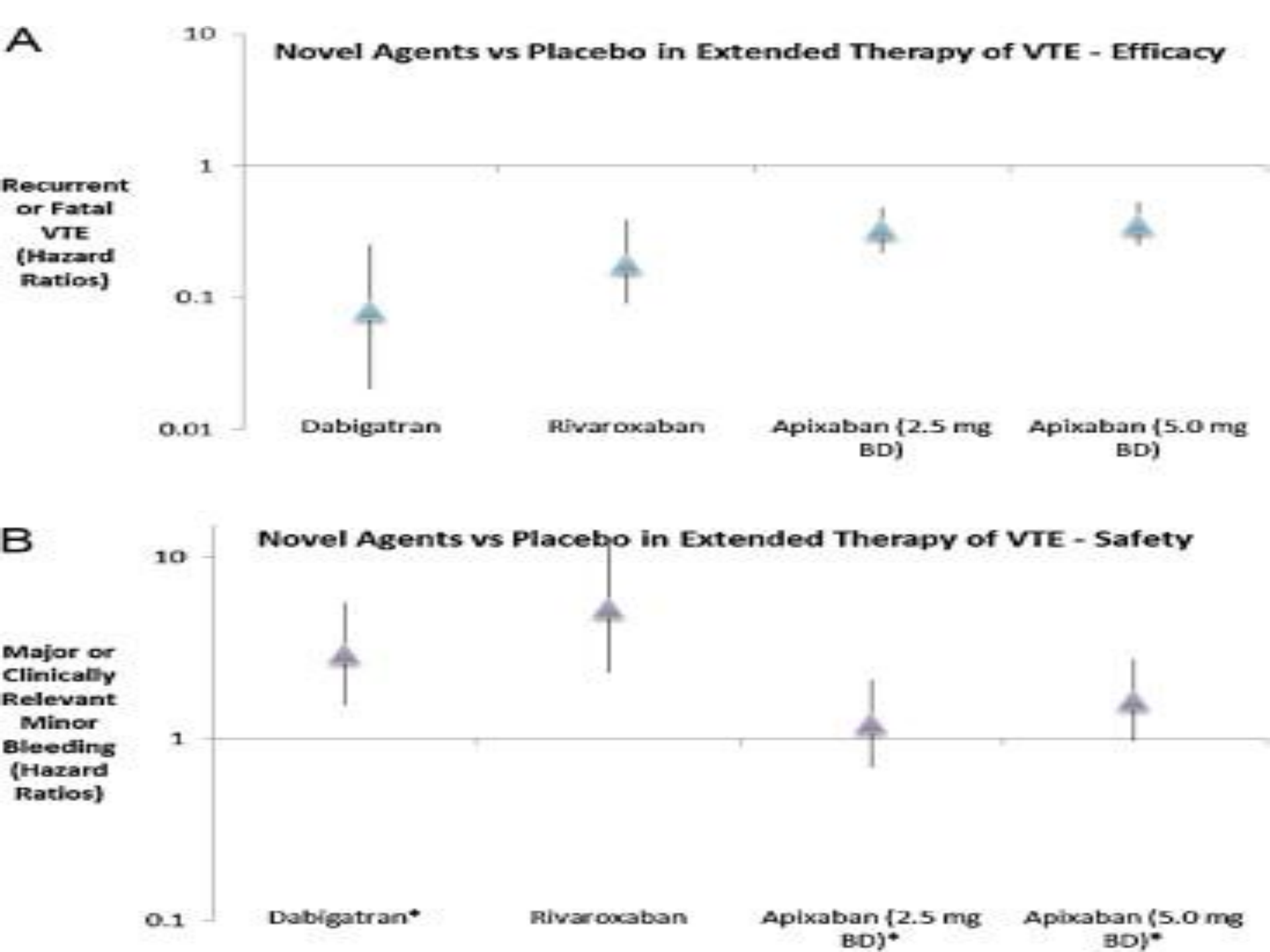
Material and Methods In this randomized, double-blind study, we compared two doses of apixaban (2.5 mg and 5 mg,) with placebo in patients with venous thromboembolism who had completed 6 to 12 months of anticoagulation therapy and for whom there was clinical equipoise regarding the continuation or cessation.

Conclusions

Extended anticoagulation with apixaban at either a treatment dose (5 mg) or thromboprophylactic dose (2.5 mg) reduced the risk of recurrent venous thromboembolism without increasing the rate of major bleeding.

Profilassi secondaria del TEV

- Se si interrompe il trattamento anticoagulante il rischio di TEV varia dal 6 al 10% per anno in pazienti senza fattori di rischio reversibili.
- Inoltre questi pazienti hanno un documentato rischio per eventi trombotici arteriosi quali infarto del miocardio, ictus e morte vascolare.
- Incidenza degli eventi può essere ridotta con la terapia anticoagulante.


A
Novel Agents vs Placebo in Extended Therapy of VTE - Efficacy
Recurrent or Fatal VTE (Hazard Ratios)
10
1
0.1
0.01
Dabigatran
Rivaroxaban
Apixaban (2.5 mg BD)
Apixaban (5.0 mg BD)
B
Novel Agents vs Placebo in Extended Therapy of VTE - Safety
Major or Clinically Relevant Minor Bleeding (Hazard Ratios)
10
1
0.1
Dabigatran*
Rivaroxaban
Apixaban (2.5 mg BD)*
Apixaban (5.0 mg BD)*

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart Association®

Sex Difference in Risk of Second but not of First Venous Thrombosis: Paradox Explained

Rachel E. J. Roach, Willem M. Lijfering, Frits R. Rosendaal, Suzanne C. Cannegieter and Saskia le Cessie

Circulation. published online October 21, 2013;
Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2013 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

Conclusions—When female reproductive risk factors are taken into account, the risk of a first venous thrombosis is twice as high in men as in women. These findings are in line with previous studies on recurrent venous thrombosis and may have implications for future treatment and prevention strategies.

Conclusioni

Sono farmaci generalmente ben tollerati e alle dosi e nelle indicazioni testate, hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza.

Sono auspicabili studi indipendenti di fase IV per rilevare il rischio nella pratica quotidiana (e nei pazienti esclusi dai trials)

TORINO
APRILE
NOVEMBRE
1911
ESPOSIZIONE INTERNAZIONALE
GRANDI FESTE
RIDUZIONI ECCEZIONALI DI VIAGGIO

Table 1. All possible combinations of sex and exposure to reproductive risk factors in couples

	Partner controls		
	Man	Woman with reproductive rf	Woman without reproductive rf
Patients			
Man	23	352	**1093**
Woman with reproductive rf	913	7	3
Woman without reproductive rf	**516**	0	8

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004768

NOAC: indicazioni registrate in Italia (AIFA)

DABIGATRAN

Per i seguenti gruppi la dose giornaliera raccomandata di Pradaxa è di 150 mg una volta al giorno, assunta sotto forma di 2 capsule da 75mg:

- Pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina, CLCr 30-50ml/min
- Pazienti che ricevono contestualmente verapamil, amiodarone, chinidina (inibitori della P–glicoproteina (P–gp)
- Pazienti di età pari o superiore a 75 anni

NOAC: indicazioni registrate in Italia (AIFA)

DABIGATRAN

Dose raccomandata : 220 mg una volta al giorno, assunta sotto forma di 2 capsule da 110mg.

Il trattamento deve iniziare per via orale entro 1–4ore dalla conclusione dell'intervento con una capsula e continuare dal giorno successivo con 2 capsule una volta al giorno per un totale di:

10 giorni	(protesi di ginocchio)
28-35 giorni	(protesi d 'anca)

NOAC: indicazioni registrate in Italia (AIFA)

RIVAROXABAN

Dose raccomandata : 10 mg di rivaroxaban una volta al giorno per via orale. La dose iniziale deve essere assunta 6-10 ore dopo l'intervento, a condizione che sia stata ottenuta l'emostasi.

Chirurgia maggiore all'anca, si raccomanda un trattamento di 5 settimane.

Chirurgia maggiore al ginocchio, si raccomanda un trattamento di 2 settimane.

Prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare (EP) dopo TVP acuta nell'adulto (*G.U. n.202 29/8/2013*)

NOAC: indicazioni registrate in Italia (AIFA)

RIVAROXABAN

Insufficienza renale: non si raccomanda l'uso in pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con lieve compromissione renale (clearance della creatinina 50-80 ml/min) o moderata compromissione renale (clearance della creatinina 30-49 ml/min)

Anziano: non è necessario alcun aggiustamento per età o peso corporeo.

NOAC: indicazioni registrate in Italia (AIFA)

APIXABAN

Dose raccomandata di Eliquis è 2,5 mg due volte al giorno per via orale. La dose iniziale deve essere assunta da 12

a 24 ore dopo l'intervento chirurgico.

La durata raccomandata del trattamento è:

da 32 a 38 giorni in pazienti sottoposti a sostituzione dell'anca

da 10 a 14 giorni di sostituzione del ginocchio

Anziano: non è necessario alcun aggiustamento per età o peso corporeo o sesso.

In quali pazienti iniziare la terapia anticoagulante con NOAC ?

- Con caratteristiche analoghe a quelli inclusi negli studi
- TEV: EINSTEIN, RE-COVER, AMPLIFY, Hokusai,
- Con storia di sanguinamento intracranico
- Che non possano avere (o rifiutino) un regolare controllo di laboratorio

In quali pazienti sostituire i cumarinici (TAO) già in corso con i NOAC ?

- Basso valore di “Time spent in Therapeutic Range” (TTR< 50%)
- Storia di sanguinamento intracranico
- Non possano proseguire (o rifiutino) un regolare controllo di laboratorio
- Desiderino fortemente i “nuovi” anticoagulanti
- Assumano farmaci la cui interferenza con TAO sia difficile da gestire

Quali pazienti dovrebbero rimanere in TAO ?

- Pazienti con controindicazioni ai NOAC (grave deficit di funzione renale, piastrinopenia, etc.)
- Pazienti con buon TTR (>65%)
- Pazienti a basso rischio emorragico
- Pazienti che preferiscano la TAO

Altre controindicazioni ai NOAC

- Pazienti con grave insufficienza renale (CrCl<30 ml/min)
- Emorragia grave in atto o < 1 mese
- Piastrine < 100.000
- Pregressa emorragia gastrica (dabigatran)
- Doppia antiaggregazione
- Uso farmaci interferenti (ketoconazolo, ciclosporina, itraconazolo, tacrolimus, amiodarone, chinidina, verapamil, rifampicina, carbamazepina)

ARTICLES
VOLUME 19 | NUMBER 4 | APRIL 2013

nature medicine

A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa

Genmin Lu[1], Francis R DeGuzman[2], Stanley J Hollenbach[2], Mark J Karbarz[1], Keith Abe[2], Gail Lee[2], Peng Luan[1], Athiwat Hutchaleelaha[3], Mayuko Inagaki[3], Pamela B Conley[1], David R Phillips[1] & Uma Sinha[1]

In rats, r-Antidote dose-dependently and completely corrected increases in blood loss resulting from direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa

blood

2013 121: 3554-3562
Prepublished online March 8, 2013;
doi:10.1182/blood-2012-11-468207

A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization

Felix Schiele, Joanne van Ryn, Keith Canada, Corey Newsome, Eliud Sepulveda, John Park, Herbert Nar and Tobias Litzenburger

Key Points

- We present an antidote for dabigatran that effectively reverses its anticoagulative effect in human plasma in vitro and rats in vivo
- The antidote shares structural features with thrombin in the mode of binding but has no activity in coagulation test

NOAC: indicazioni registrate in Italia (AIFA)

RIVAROXABAN

Dose raccomandata : 10 mg di rivaroxaban una volta al giorno per via orale. La dose iniziale deve essere assunta 6-10 ore dopo l'intervento, a condizione che sia stata ottenuta l'emostasi.

Chirurgia maggiore all'anca, si raccomanda un trattamento di 5 settimane.

Chirurgia maggiore al ginocchio, si raccomanda un trattamento di 2 settimane.

Prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare (EP) dopo TVP acuta nell'adulto (*G.U. n.202 29/8/2013*)

NOAC: indicazioni registrate in Italia (AIFA)

RIVAROXABAN

Insufficienza renale: non si raccomanda l'uso in pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con lieve compromissione renale (clearance della creatinina 50-80 ml/min) o moderata compromissione renale (clearance della creatinina 30-49 ml/min)

Anziano: non è necessario alcun aggiustamento per età o peso corporeo.