

La gestione delle complicanze emorragiche dei nuovi anticoagulanti

Umberto Russo - E.M.T. Unità di Ematologia Clinica

Dipartimento di Medicina Trasfusionale ed Ematologia Milano Nord

11° CONVEGNO - LA SICUREZZA TRASFUSIONALE

Milano 14 aprile 2016

I nuovi anticoagulanti

NOAC (**N**on-vitamin-K-antagonist **O**ral **A**nti**C**oagulant)

DOAC (**D**irect **O**ral **A**nti**C**oagulant)

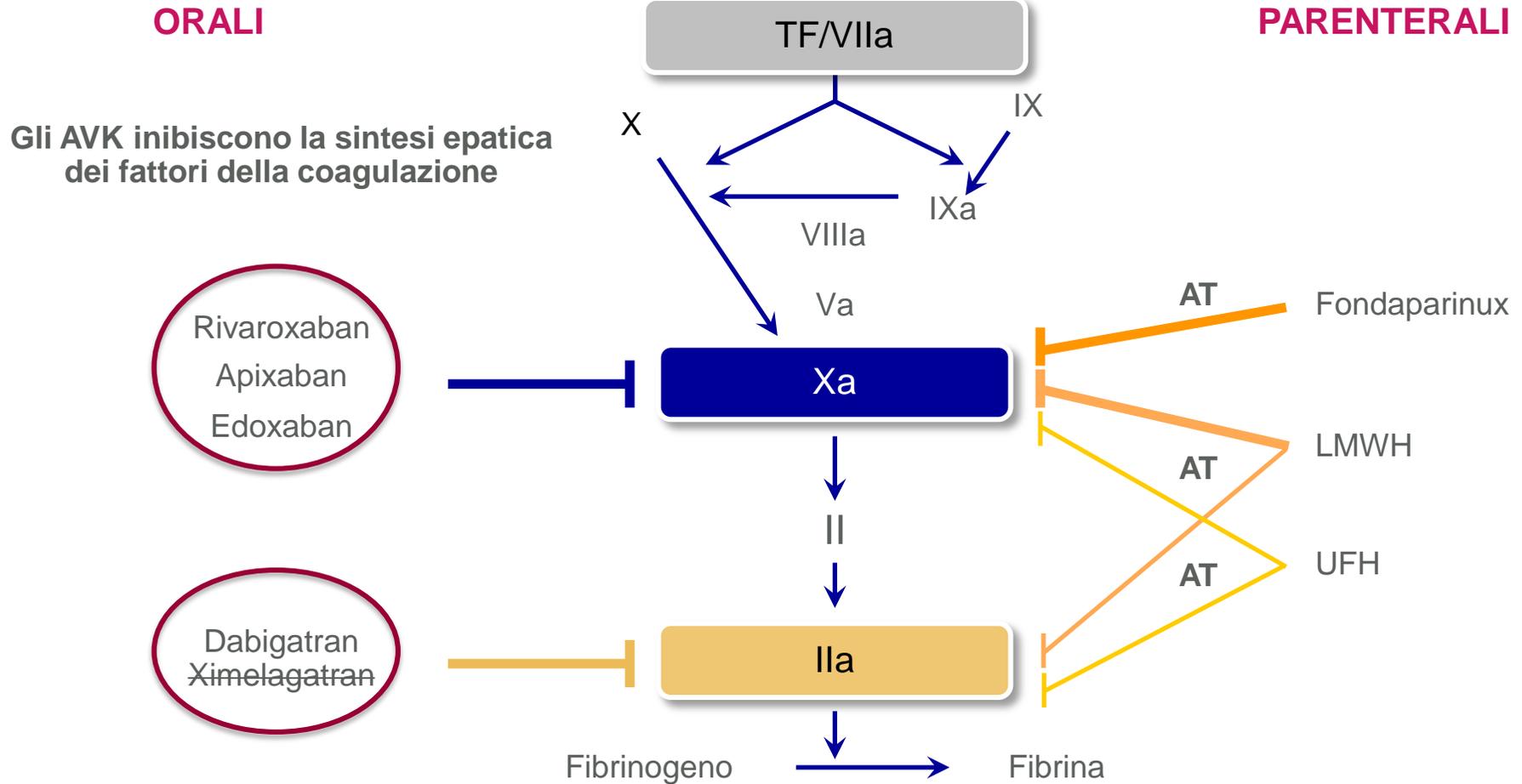
Meccanismo di azione

→ inibitori diretti di:

- trombina (IIa): *dabigatran*
- Xa: *rivaroxaban, apixaban, edoxaban*

I nuovi anticoagulanti

Target degli anticoagulanti



I nuovi anticoagulanti

Prescrivibilità (piano terapeutico AIFA):

- ictus ed embolia sistemica, prevenzione nei pazienti con FANV
- TVP ed EP, trattamento e prevenzione delle recidive
- ✓ *edoxaban non ancora rimborsabile*

I nuovi anticoagulanti

Posologia:

- dabigatran (Pradaxa[®]) 150 e 110 mg, bid
- rivaroxaban (Xarelto[®]) 20 e 15 mg, od
- apixaban (Eliquis[®]) 5 e 2.5 mg, bid
- edoxaban (Lixiana[®]) 60 e 30 mg, od

→ *dose fissa, non richiesto esame per prescrizione terapia*

I nuovi anticoagulanti

Caratteristiche comuni:

- inibitori diretti e reversibili (IIa o Xa)
- rapida insorgenza d'azione (Cmax 3h)
- breve emivita (12h) → rapida cessazione effetto
- aumentato rischio emorragico con ASA e FANS
- disponibilità di un antidoto (a breve)

I nuovi anticoagulanti

Differenze:

- biodisponibilità
- assorbimento (pH, alimenti)
- eliminazione (renale/epatica/gastroenterica)
- interazione con farmaci
- interferenze sui test di coagulazione

I nuovi anticoagulanti

Caratteristiche farmacologiche

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Meccanismo d'azione	Inibitore diretto trombina	Inibitore diretto FXa	Inibitore diretto FXa	Inibitore diretto FXa
Biodisponibilità	6,5%	80-100% (con cibo)	50%	62%
Frequenza giornaliera	Due volte	Una volta	Due volte	Una volta
Pro-farmaco	Sì	No	No	No
Interazioni alimentari	No	No	No	No
t_{max}	0,5-2 ore	2-4 ore	1-3 ore	1-2 ore
Emivita (t_{1/2})	14-17 ore	5-9 ore nel paziente giovane 11-13 ore nel paziente anziano	10-15 ore	9-11 ore
Clearance renale farmaco attivo	85%	33%	25%	39%
controindicato con CrCl	<30 ml/min	<15 ml/min	<15 ml/min	<30 ml/min
dosaggio per CKD	Non studiato nel RE-LY	15 mg	5 o 2,5* mg	15-30 mg
Avvertenze	<ul style="list-style-type: none">• assorbimento pH-dipendente• non aprire la capsula	<ul style="list-style-type: none">• assumere con cibo	-	-

*In presenza di almeno 2 dei seguenti criteri: ≥80 anni, ≤60 kg, creatinemia 1,5 mg/dl.
CrCl, clearance della creatinina; CKD, malattia renale cronica.

I nuovi anticoagulanti

Interazioni farmacologiche

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Interazioni farmacologiche	<i>Inibitori/induttori P-gp</i>	<i>Inibitori/induttori CYP3A4</i> <i>Inibitori P-gp</i>	
Utilizzo con cautela	Inibitori/induttori P-gp: <ul style="list-style-type: none">• claritromicina• amiodarone• chinidina• verapamil	Inibitori/induttori di CYP o P-gp: <ul style="list-style-type: none">• claritromicina• eritromicina• rifampicina• carbamazepina• fenobarbital• iperico	
Controindicati	Forte inibitore/induttore P-gp: <ul style="list-style-type: none">• ketoconazolo• itraconazolo• posaconazolo• ciclosporina• carbamazepina• iperico• fenitoina• ritonavir	Forte inibitore CYP3A4 e P-gp: <ul style="list-style-type: none">• ketoconazolo• itraconazolo• voriconazolo• posaconazolo• ritonavir	

I nuovi anticoagulanti

Punti critici:

- variabilità risposta individuale
- interazioni con farmaci non note
- minima variazione di PT e aPTT (a dose terapeutica)
- dosaggio con test specifici (DTT e anti-Xa)
- trattamento complicanze emorragiche

Variabilità risposta

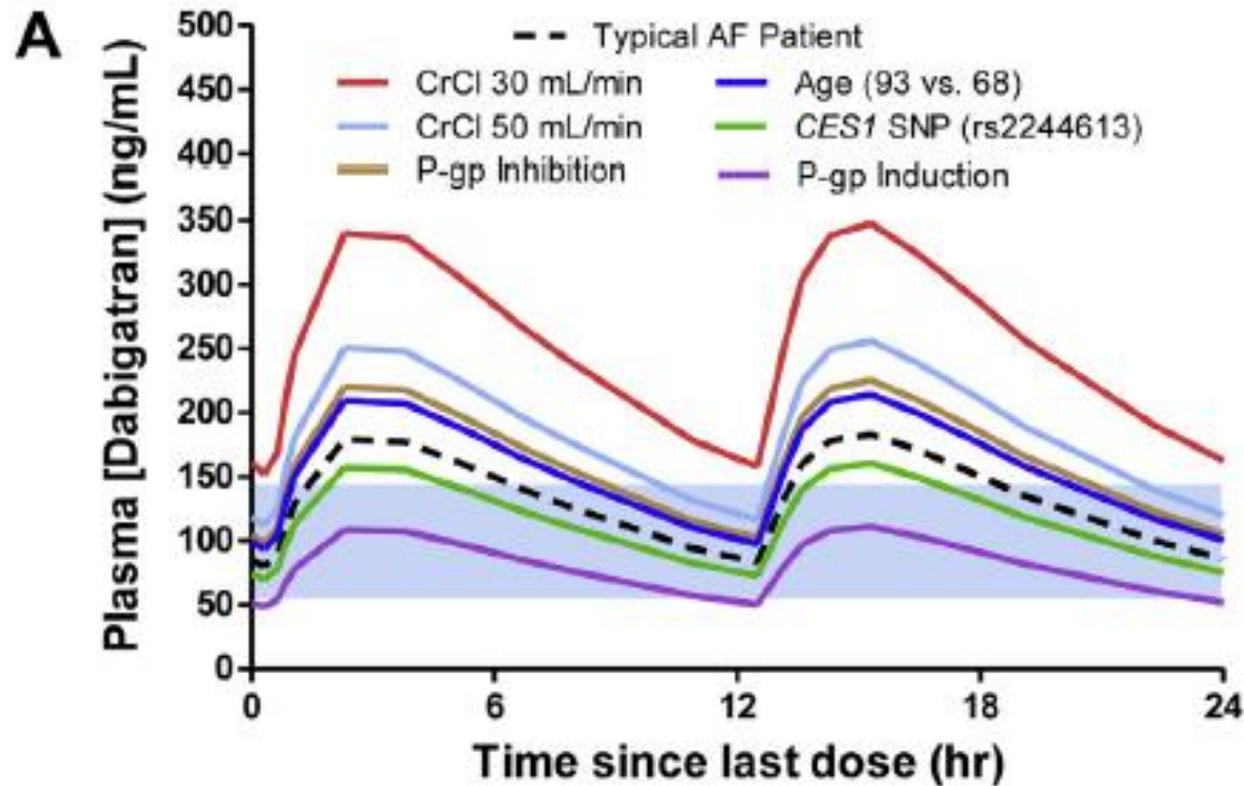
Expected Therapeutic Concentrations

<http://www.ema.europa.eu>

	<i>Peak (ng/mL)</i>	<i>Trough (ng/mL)</i>
	Median [5th - 95th Percentile]	Median [5th - 95th Percentile]
<i>Dabigatran</i>	175 [117 - 275]	91 [61 - 143]
<i>Rivaroxaban</i>	215 [22 - 535]	32 [6 - 239]
<i>Apixaban</i>	171 [91 - 321]	103 [41 - 230]

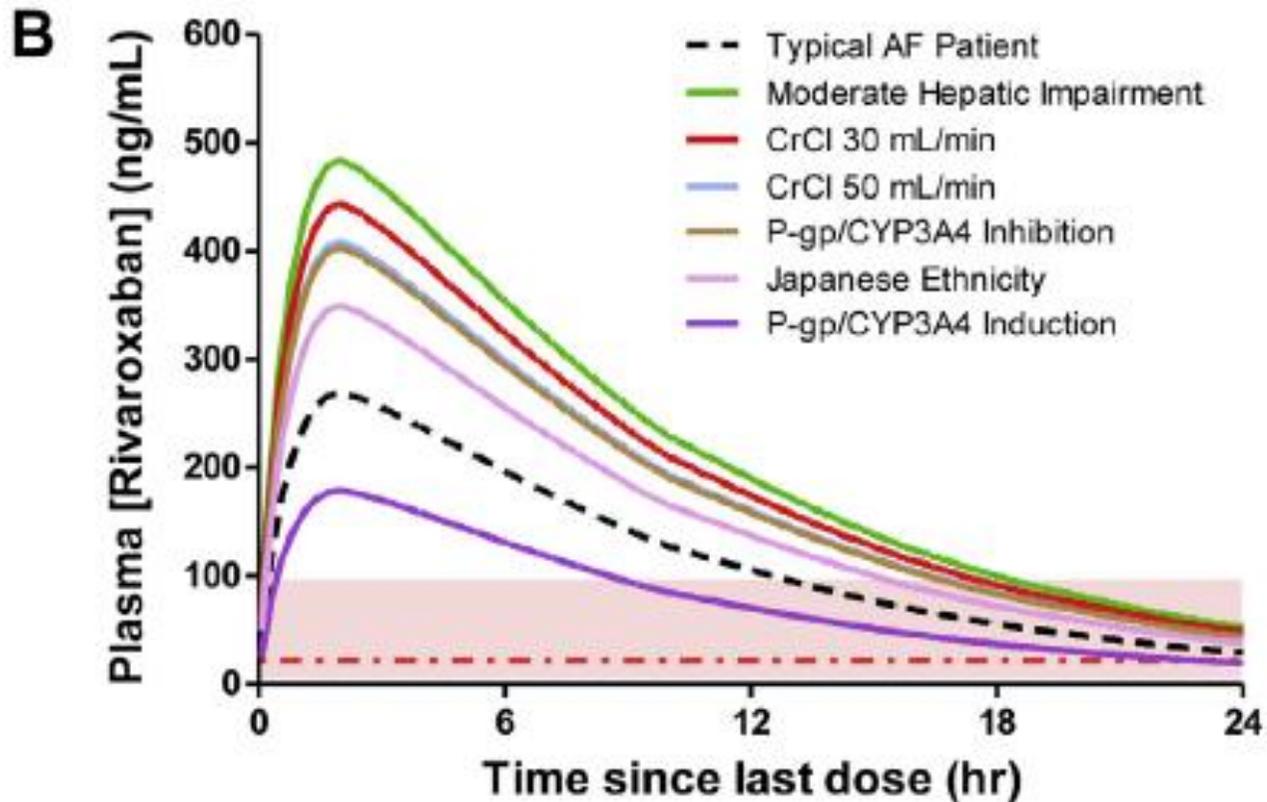
Interazioni - Dabigatran

Peak (ng/mL)	Trough (ng/mL)
175 [117 - 275]	91 [61 - 143]



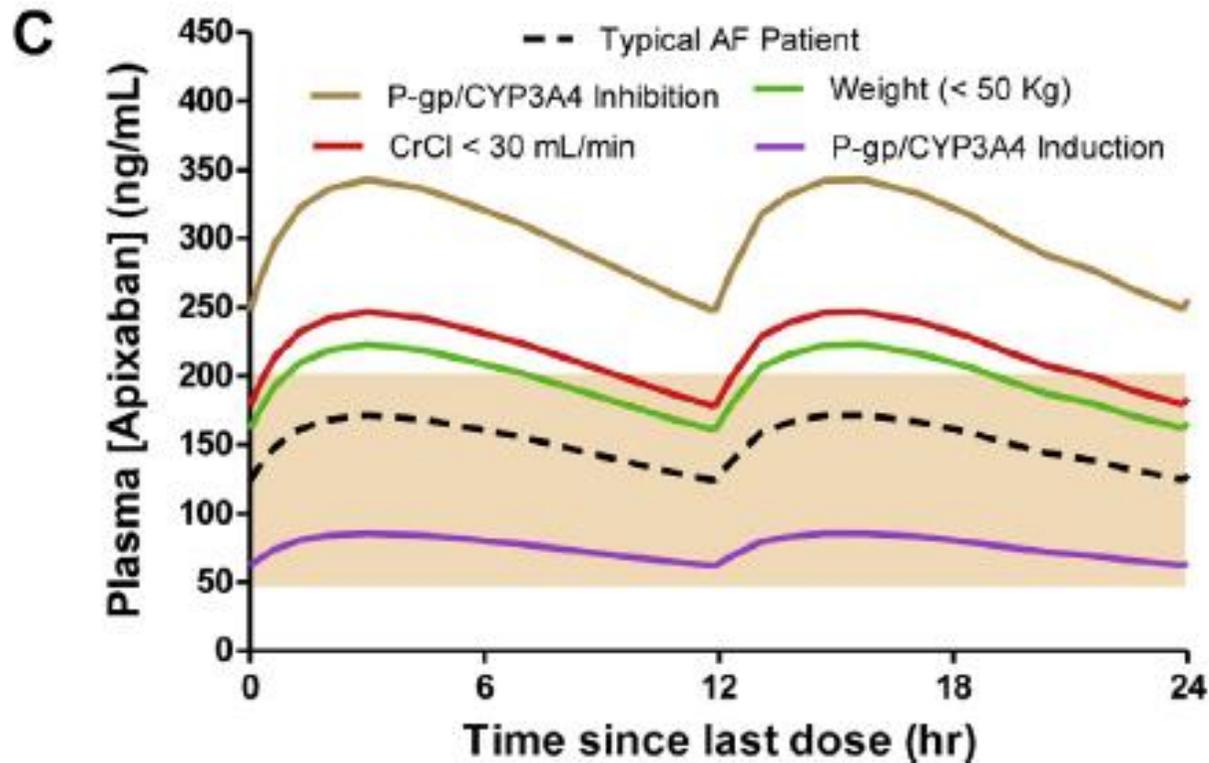
Interazioni - Rivaroxaban

Peak (ng/mL)	Trough (ng/mL)
215 [22 - 535]	32 [6 - 239]



Interazioni - Apixaban

Peak (ng/mL)	Trough (ng/mL)
171 [91 - 321]	103 [41 - 230]



Test di laboratorio

- a dose terapeutica *minima variazione* dei *test di routine*
- PT e aPTT *non esprimono* il reale livello di *anticoagulazione*
 - **dabigatran** modifica maggiormente *aPTT*
 - **rivaroxaban** modifica maggiormente *PT*
- *test specifici* per i NOAC, correlano con i livelli di farmaco:
 - **DTT** (tempo di trombina diluito) per *dabigatran*
 - **anti Xa** per *rivaroxaban* e *apixaban*

Interpretazione dei risultati

- **livello di picco** (C_{max}) del farmaco raggiunto 2 - 3 h dopo l'assunzione
- **livello di valle** (C_{trough}) circa 12h (bid) o 24h (od) dopo l'assunzione
- **timing** del prelievo è critico per l'interpretazione del risultato
- risultato **espresso come concentrazione** del farmaco
- il **prelievo a 12h o 24h** (C_{trough}) dà maggiori indicazioni sul livello di anticoagulazione del paziente e sul possibile rischio emorragico

NOAC - Practical Guide



European Heart Journal (2013) 34, 2094–2106
doi:10.1093/eurheartj/eh134

SPECIAL ARTICLE

EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary[†]

Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme¹, Marco Alings², Matthias Antz³, Werner Hacke⁴, Jonas Oldgren⁵, Peter Sinnaeve¹, A. John Camm⁶, and Paulus Kirchhof^{7,8}

¹Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Gasthuisberg, University of Leuven, Leuven, Belgium; ²Department of Cardiology, Amphia Ziekenhuis, Breda, Netherlands; ³Department of Cardiology, Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany; ⁴Department of Neurology, Ruprecht Karls Universität, Heidelberg, Germany; ⁵Uppsala Clinical Research Center and Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden; ⁶Clinical Cardiology, St George's University, London, UK; ⁷University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, Birmingham, UK; and ⁸Department of Cardiology and Angiology, University of Münster, Germany

Received 18 January 2012; revised 18 May 2012; accepted 28 May 2012; Online publish-ahead-of-print 26 April 2013

Procedure invasive

Table 10 Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban–edoxaban–rivaroxaban	
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥ 12 or 24 h after last intake)			
CrCl ≥ 80 mL/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 mL/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 mL/min ^a	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 mL/min ^a	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 mL/min	No official indication for use			
There is no need for bridging with LMWH/UFH				

Bold values deviate from the common stopping rule of ≥ 24 h low risk, ≥ 48 h high risk.

Low risk: with a low frequency of bleeding and/or minor impact of a bleeding; high risk with a high frequency of bleeding and/or important clinical impact. See also Table 11.

CrCl, creatinine clearance.

^aMany of these patients may be on the lower dose of dabigatran (i.e. 110 mg BID) or apixaban (i.e. 2.5 mg BID), or have to be on the lower dose of rivaroxaban (i.e. 15 mg OD) or edoxaban (i.e. 30 mg OD).

NOAC/VKA - Rischio emorragico

Table 1 Risk of bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation (rates per 100 patients-years)

	Dabigatran 110 mg b.i.d. ^{3,4}	Dabigatran 150 mg b.i.d. ^{3,4}	Rivaroxaban 20 mg o.d. ⁷	Apixaban 5 mg b.i.d. ⁵	Edoxaban 30 mg o.d. ⁶	Edoxaban 60 mg o.d. ⁶
Major bleeding	2.87 vs. 3.57	3.32 vs. 3.57	3.60 vs. 3.40	2.13 vs. 3.09	1.61 vs. 3.43	2.75 vs. 3.43
Major plus NMCR	NA	NA	20.7 vs. 20.3	4.07 vs. 6.01	7.97 vs. 3.02	11.10 vs. 3.02
ICH	0.23 vs. 0.74	0.30 vs. 0.74	0.50 vs. 0.70	0.33 vs. 0.80	0.26 vs. 0.85	0.39 vs. 0.85
Major GI bleeding	1.12 vs. 1.02	1.51 vs. 1.02	3.20 vs. 2.20	0.76 vs. 0.86	0.82 vs. 1.23	1.51 vs. 1.23

These data derive from separate studies comparing each NOAC to VKA; there are no head-to-head studies between NOACs.
b.i.d., twice daily; o.d., once daily; GI, gastrointestinal; ICH, intracranial haemorrhage; NA, not applicable; NMCR, non-major clinically relevant.

European Heart Journal Advance Access published December 24, 2015 - doi:10.1093/eurheartj/ehv676

NOAC studi registrativi: rischio emorragico **ICH ridotto** vs VKA, **GI aumentato**

NOAC real life: studi post-marketing confermano dati studi registrativi

emorragie GI costituiscono **90% delle emorragie maggiori** non ICH **in VKA**

ISCOAT (Italian Study Complications OAT - Lancet 1996) - 2745 pz, **TTR 68%**

Rate of bleeding: Fatal (ICH) **0.25** - Major **1.1** - Minor **6.2** /100 pazienti/anno

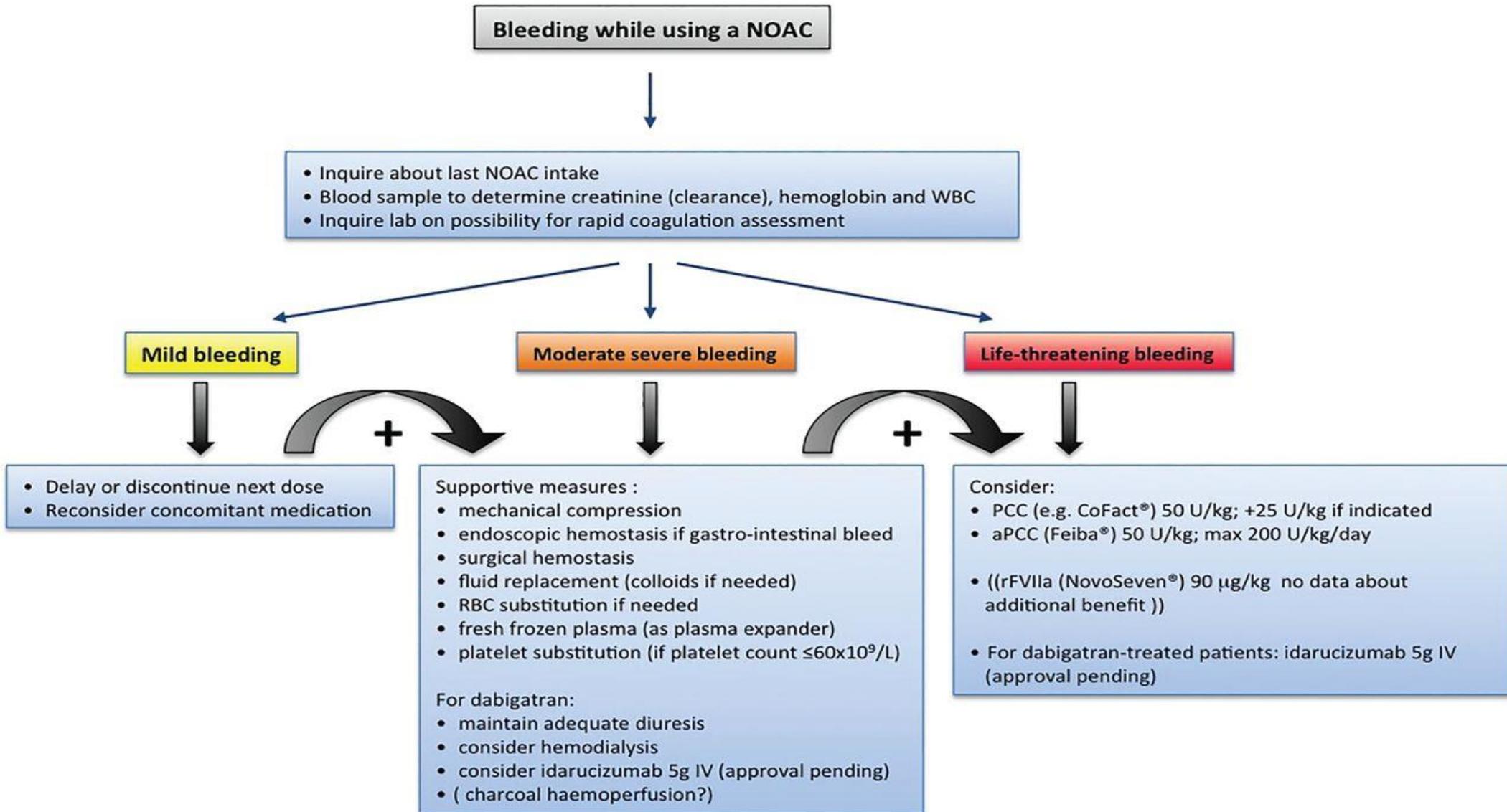
Complicanze emorragiche NOAC

✓ *linee guida trattamento (2013):*

- *basate sulla farmacocinetica dei NOAC*
- *dettate da consensus di esperti*
 - **breve emivita** (12 - 17 h)
 - **assenza di antidoti specifici**
 - **rivaroxaban**: CCP a 4 fattori (FII, VII, IX, X) 25 - 50 UI/Kg
 - **dabigatran**: emodialisi, emoperfusione su filtri di carbone

Management of bleeding in patients taking NOACs.

Possible therapeutic measures in case of minor or severe bleeding in patients on NOAC therapy.



Complicanze emorragiche

PDTA Sacco

- 1) Chiedere:** nome del farmaco (*Pradaxa, Xarelto, Eliquis*), ora dell'ultima assunzione, terapie associate (antiaggreganti, FANS)
- 2) Contattare EMT e prelevare:**
 - emocromo
 - emogruppo e TS
 - PT, aPTT, fibrinogeno, D-dimero
 - GOT, GPT, creatinina
- 3) Trattamento:** rapportato all'entità dell'emorragia

a) Emorragia minore:

- sospendere o rinviare la dose successiva del farmaco
- emostasi locale, se possibile con antifibrinolitico (ac. tranexamico - Tranex fiale 500 mg)
- considerare antifibrinolitico x via sistemica: Tranex 2 f x os (o ev in 100 fis in 30')
- carbone attivo x os (se ultima assunzione farmaco < 2h)

b) Emorragia moderata/severa: trattamento (a) +

- compressione meccanica
- emostasi locale (chirurgica, endoscopica, angiografia interventistica)
- mantenere PA e volemia (plasma-expanders)
- mantenere la diuresi (soprattutto se dabigatran → clearance renale 85%)
- trasfondere GRC se Hb < 7 g/dL
- trasfondere Plt se < 50 x 10⁹/L
- considerare PCC (*concentrato complesso protrombinico*): 25 UI/kg in bolo
- **considerare emodialisi (se dabigatran)**

c) Emorragia life-threatening: trattamento (a + b) +

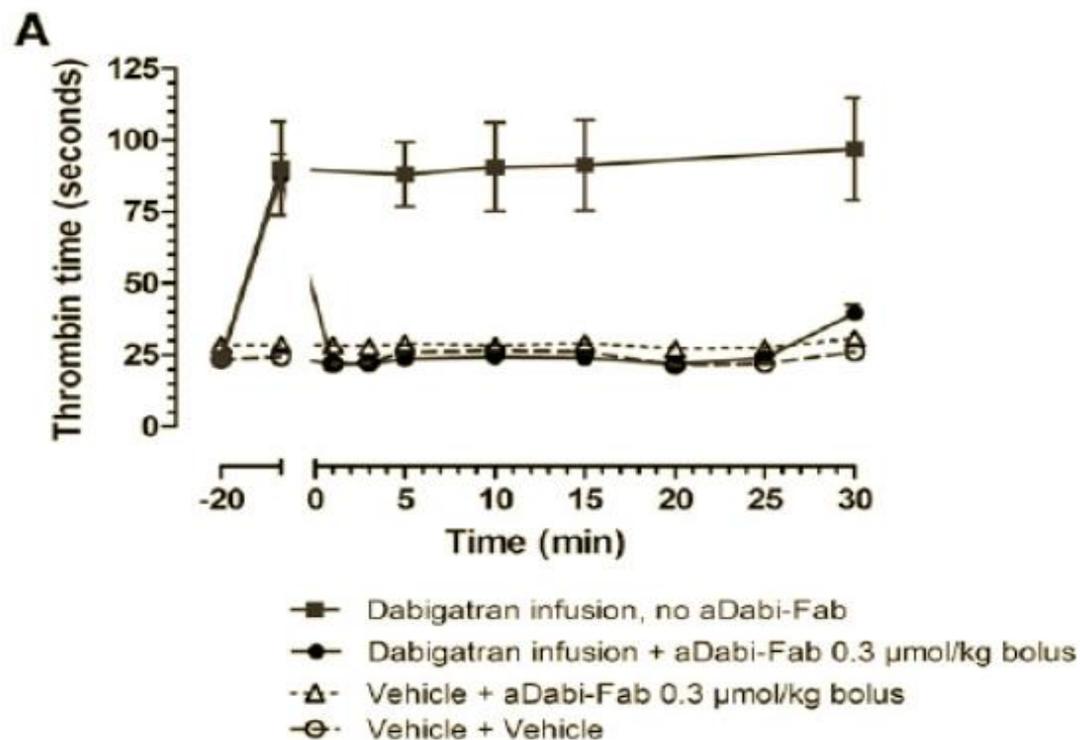
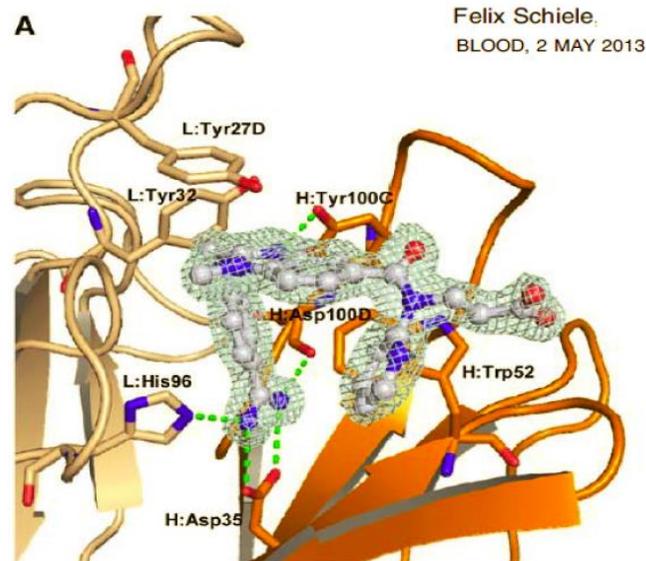
- iniziare con: **PCC 25 UI/kg in bolo**
- se **dopo 30'** l'emorragia non si riduce → ripetere il trattamento o utilizzare
- **aPCC** (*concentrato complesso protrombinico attivato, FEIBA*): **30 UI/kg in bolo**
- **considerare emodialisi (se dabigatran)**
- se **emorragia cerebrale**, valutare di iniziare il trattamento **subito** con **aPCC**
- **dosaggio specifico farmaco**
- **uso dell'antidoto**

NOAC - Antidoti

	<i>idarucizumab</i> (Praxbind®)	<i>andexanet alfa</i> (PRT064445)	<i>aripazine</i> (PER977)
target	Dabigatran	anti-Xa , LMWH, fondaparinux	dabigatran , anti-Xa , UFH, LMWH
tipo di farmaco	frammento di MoAb umanizzato	Xa ricombinante modificato	piccola molecola cationica di sintesi
autorizzazione	FDA, EMA, AIFA	no	no

A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization

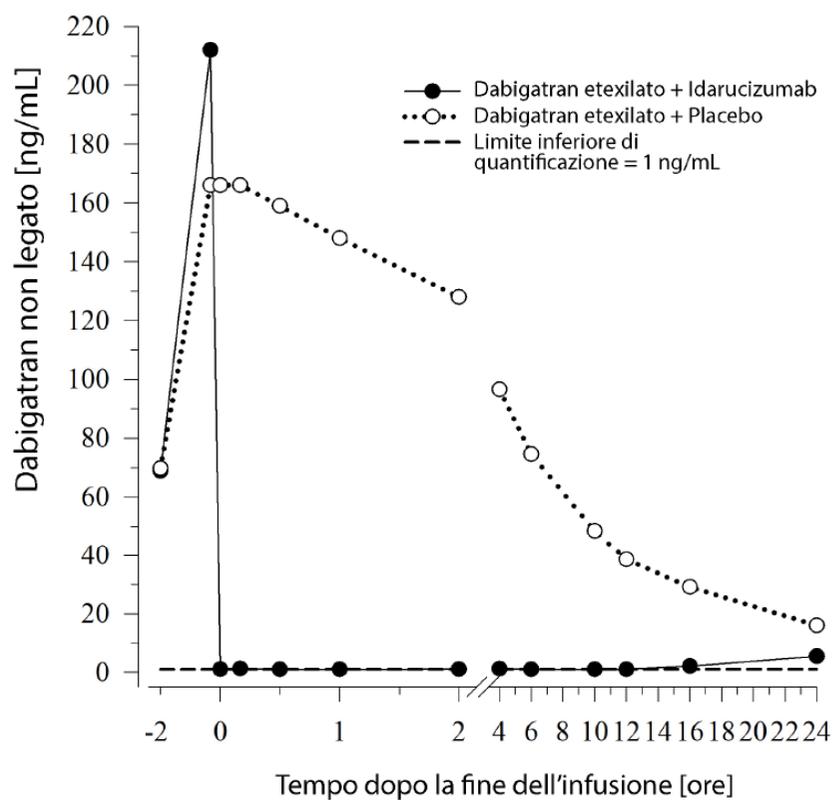
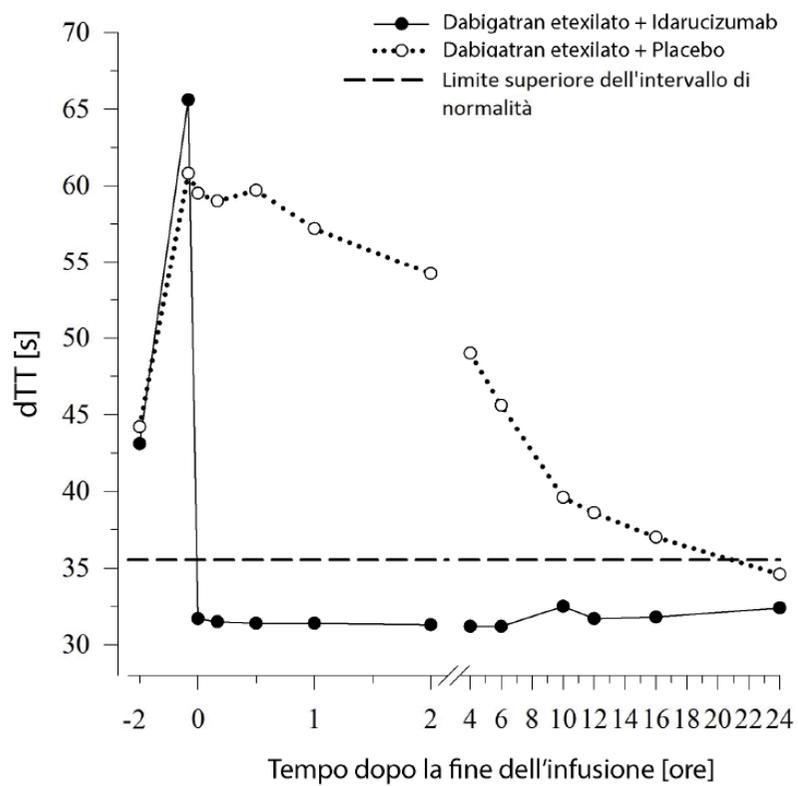
Felix Schiele, Joanne van Ryn, Keith Canada, Corey Newsome, Eliud Sepulveda, John Park, Herbert Nar and Tobias Litzenburger



Antidoto dabigatran - Idarucizumab

- ***Idarucizumab*** (*Praxbind*[®]): frammento di anticorpo monoclonale umanizzato diretto vs dabigatran (sito di legame con trombina)
- affinità vs dabigatran: 350 volte > affinità di dabigatran vs trombina
- associazione rapida e dissociazione lenta → complesso stabile; emivita 45'
- dosaggio: 5 g ev in bolo in 10' (flacone 50 mL - 2,5 g di idarucizumab)
- indicazioni (*scheda tecnica*):
 - interventi chirurgici di emergenza/procedure urgenti
 - sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato
- ***«può essere usato in concomitanza alle misure standard di ripristino della coagulazione, ritenute clinicamente appropriate»***

Antidoto dabigatran - Idarucizumab (volontari sani)



Antidoto dabigatran - Idarucizumab

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Idarucizumab for Dabigatran Reversal

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., John Eikelboom, M.B., B.S.,
Stephan Glund, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D.,
Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D.,
Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D.,
Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., M.M.E.,
Bushi Wang, Ph.D., Chak-Wah Kam, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

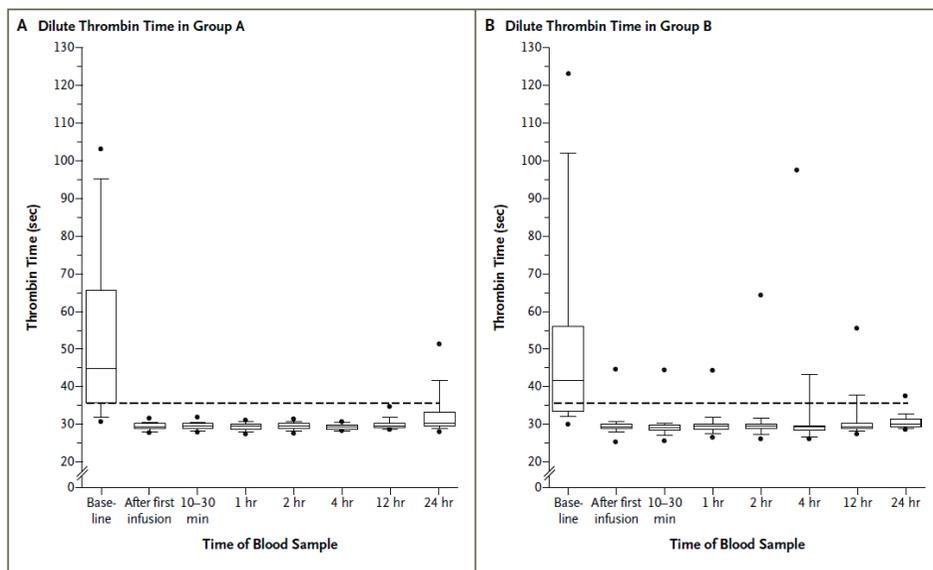
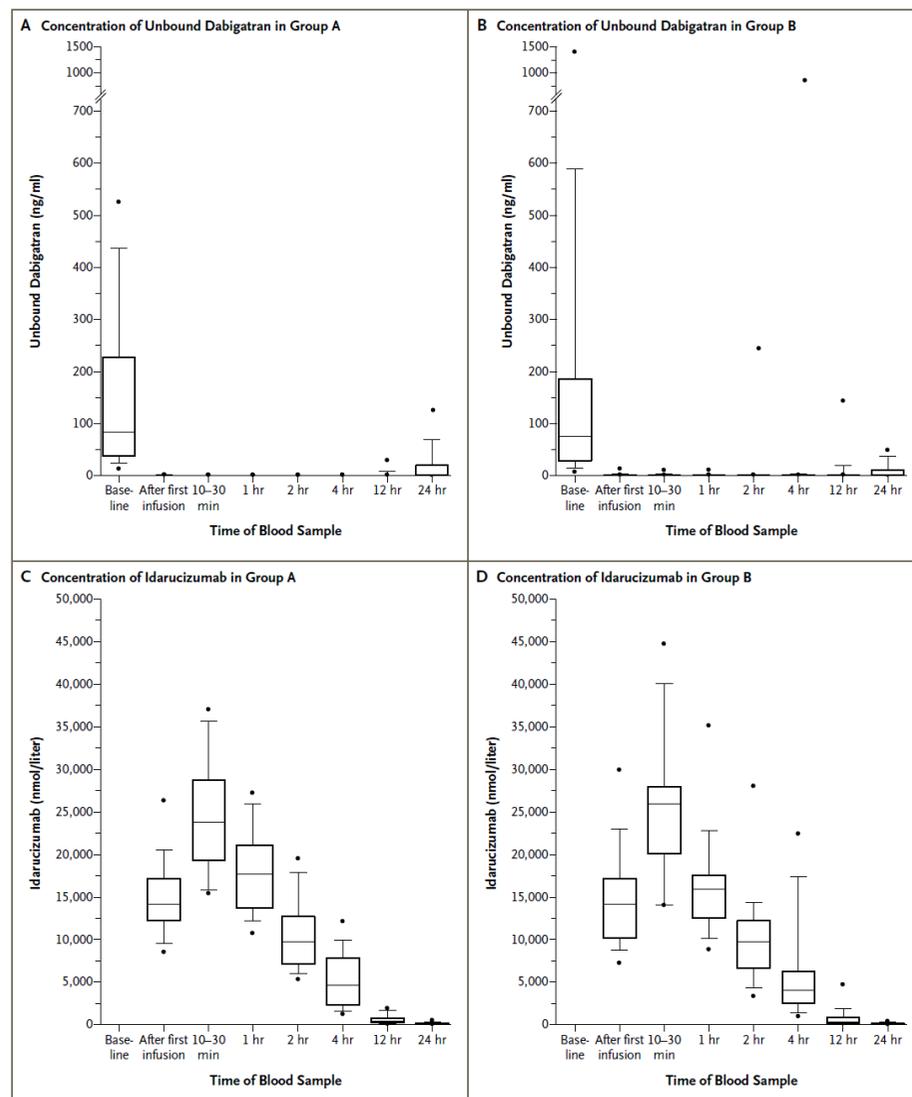
Antidoto dabigatran - Idarucizumab

- ***RE-VERSE AD***: studio prospettico di coorte, in aperto, 300 pz
- *scopo*: reverse effetto anticoagulante di dabigatran
- *pazienti*: gruppo A (emorragia maggiore)
gruppo B (intervento urgente)
- *end point primario*: max % di reverse (misurato con DTT o ECT) entro 4h dalla somministrazione di idarucizumab 5 g ev
- *end point secondario*: ripristino emostasi
- ***interim analisi 90 pz***: 51 gruppo A (18 ICH, 20 GI, 9 trauma, 11 altro), 39 gruppo B; età 76.5 (48-93), sesso 50 m; indicazione: 96% NVAF

Antidoto dabigatran - Idarucizumab

Risultati:

- 100% di reverse, effetto in pochi minuti
- [dabigatran] libero < 20 ng/mL a 24h in 78% pz
- Gruppo A: ripristino emostasi (mediana 11.4h)
- Gruppo B: normale emostasi intraoperatoria in 33/36 pz, moderatamente alterata in 3/36



Antidoto dabigatran - Idarucizumab

Limiti

- studio in aperto, non randomizzato
- manca un gruppo di controllo
- studio di safety, non di efficacy
- mancano dati sul consumo di emocomponenti/emoderivati
- difficile quantizzare risposta clinica (*ripristino emostasi*); mediana ripristino 11.4 h

	Group A	before	after	Group B	before	after	Total
Treated [N (%)]	51 (100)	-	-	39 (100)	-	-	90 (100)
Any blood product	33 (64.7)	17	29	17 (43.6)	8	14	50 (55.6)
Packed red cells	29 (56.9)	13	26	9 (23.1)	4	7	38 (42.2)
Fresh frozen plasma	14 (27.5)	4	11	9 (23.1)	2	7	23 (25.6)
Platelets	6 (11.8)	3	3	2 (5.1)	1	1	8 (8.9)
Volume expanders	5 (9.8)	1	4	4 (10.3)	1	4	9 (10.0)
Tranexamic acid	4 (7.8)	4	1	0	0	0	4 (4.4)
Cryoprecipitate	2 (3.9)	0	2	0	0	0	2 (2.2)
Activated PCC	2 (3.9)	2	0	2 (5.1)	1	1	4 (4.4)
4-factor PCC	0 (0.0)	0	0	0	0	0	0
Factor VIIa	0 (0.0)	0	0	0	0	0	0
Whole blood	3 (5.9)	1	2	0	0	0	3 (3.3)
Other	3 (5.9)	0	3	3 (7.7)	1	2	6 (6.7)

Supplementary Appendix Table S10. Blood product use

Antidoto Xa - Andexanet

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

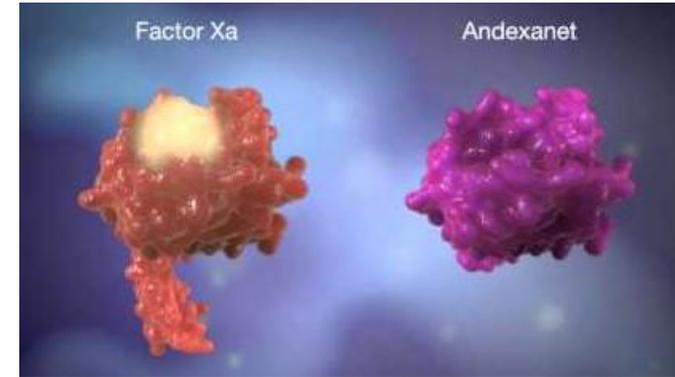
ORIGINAL ARTICLE

Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity

Deborah M. Siegal, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Stuart J. Connolly, M.D., Genmin Lu, Ph.D., Pamela B. Conley, Ph.D., Brian L. Wiens, Ph.D., Vandana S. Mathur, M.D., Janice Castillo, B.S., Michele D. Bronson, Ph.D., Janet M. Leeds, Ph.D., Florie A. Mar, Ph.D., Alex Gold, M.D., and Mark A. Crowther, M.D.

Antidoto Xa - Andexanet

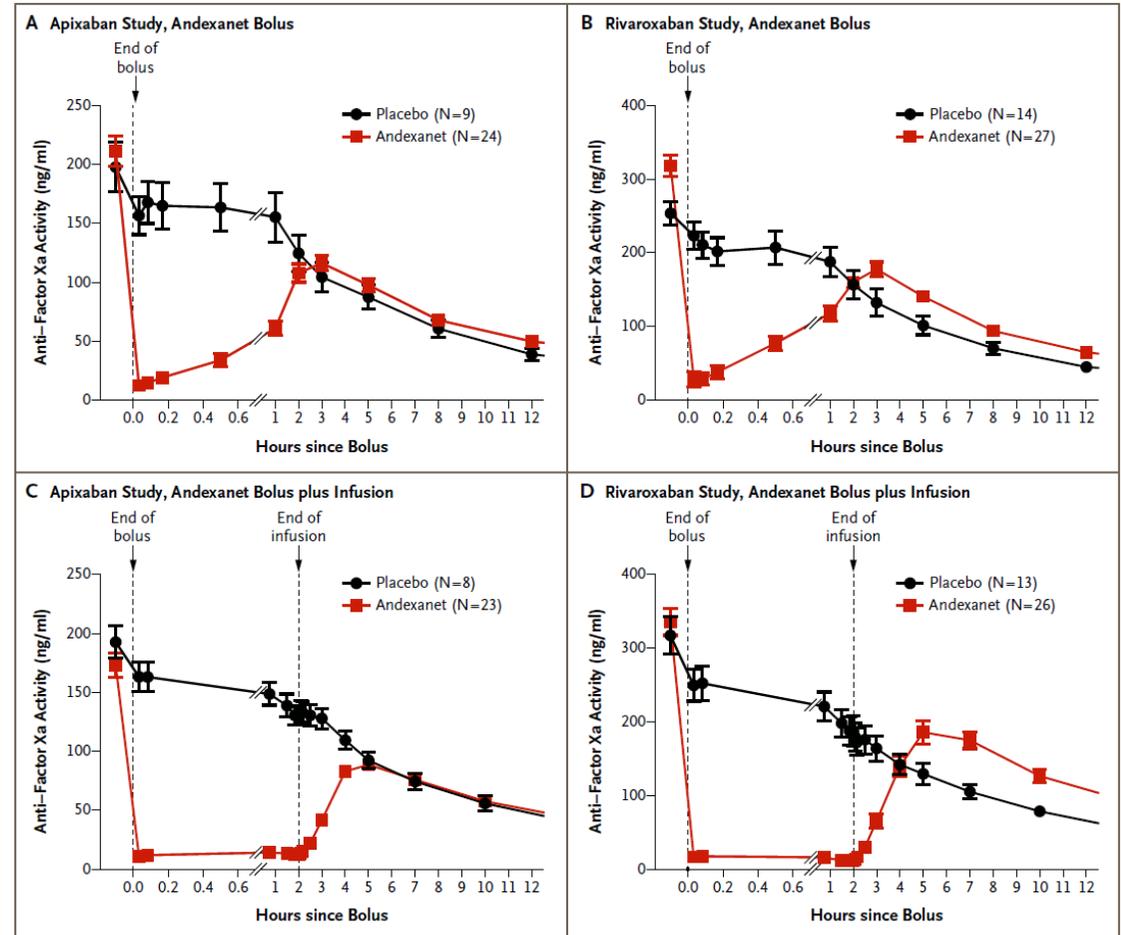
- **Andexanet alfa:**
- fattore Xa ricombinante umano inattivo
- modificato (sito catalitico e legame a membrane)
- alta affinità di legame con inibitori Xa, ratio 1:1, emivita 1h
- azione specifica vs inibitori diretti e indiretti Xa
- neutralizza attività anticoagulante degli inibitori Xa
- **ANNEXA-A** (apixaban 5 bid) e **ANNEXA-R** (rivaroxaban 20 od)
- trial randomizzati, doppio cieco, vs placebo
- 145 volontari sani: 101 andexanet (48 **A**, 53 **R**) vs 44 placebo (17 **A**, 27 **R**)
- bolo ev (**A** 400 mg, **R** 800 mg in 15') ± infusione **A** 4 mg/min, **R** 8 mg/min per 120' (→ **A** 480 mg, **R** 960 mg)



Antidoto Xa - Andexanet

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

- rapido reverse (2 - 5 minuti)
- riduzione attività anti-X:
 - apixaban $94 \pm 2\%$
 - rivaroxaban $92 \pm 11\%$
- durata azione: 2h dopo bolo
- infusione 2h prolunga effetto
- effetti collaterali (flushing, GI)
- Xa modificato: Ab vs **A** in 17 pz
- aumento transitorio D-Dimero e F1+2 nei giorni successivi
- **ANNEXA-4** (emorragia maggiore)



Antidoto - è sempre necessario?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIALS

Targeted Anti-Anticoagulants

Kenneth A. Bauer, M.D.

measures? Major bleeding events in patients taking anticoagulants originate from anatomical lesions, and anticoagulation can lead to a rapid loss of blood from these sites. Thus, the location and size of the lesion along with the coexisting conditions of the patient may have a greater effect on prognosis than the ability to rapidly neutralize an anticoagulant that the patient is taking.

results of one of these tests, the dilute thrombin time, were normal on study entry in nearly one quarter of the study population. This group of patients had little or no circulating anticoagulant in their blood and would not be expected to benefit from the administration of idarucizumab.

Thus, it will be useful to have activity measurements available for the various direct oral anticoagulants in real time to help guide the treatment of such patients and to prevent overutilization of what will surely be a costly medication.

Antidoti - prospettive

European Heart Journal Advance Access published December 24, 2015



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehv676

CURRENT OPINION

Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis

Alexander Niessner^{1*}, Juan Tamargo², João Morais³, Lorenz Koller¹, Sven Wassmann⁴, Steen Elkjær Husted⁵, Christian Torp-Pedersen⁶, Keld Kjeldsen^{7,8}, Basil S. Lewis⁹, Heinz Drexel¹⁰, Juan Carlos Kaski¹¹, Dan Atar^{12,13}, Robert F. Storey¹⁴, Gregory Y. H. Lip^{15,16}, Freek W. A. Verheugt^{17,18}, and Stefan Agewall^{12,13}

Antidoti - prospettive

Consensus statements

- ***Global coagulation tests are not appropriate*** for measuring NOAC effects. Specific coagulation tests should be used.
- The use of ***specific antidotes*** for NOACs should be ***restricted to life-threatening bleeding or emergency surgery***.
- ***CFCs*** should be ***used*** in case of life-threatening bleeding or emergency surgery ***when a specific reversal agent is not available or*** there are signs of ***systemic coagulopathy***.
- The ***effect of reversal agents*** on the clinical outcome in critically ill patients can only be ***assessed in controlled trials***.

Complicanze - Questioni aperte

- ✓ *protocolli validati di reverse*
- ✓ *disponibilità test specifici h24*
- ✓ *disponibilità e corretto utilizzo antidoto*
- ✓ *ruolo dei concentrati di fattori (PCC e aPCC)*
- ✓ *valutazione efficacia/sicurezza*
- ✓ *possibili effetti collaterali*

