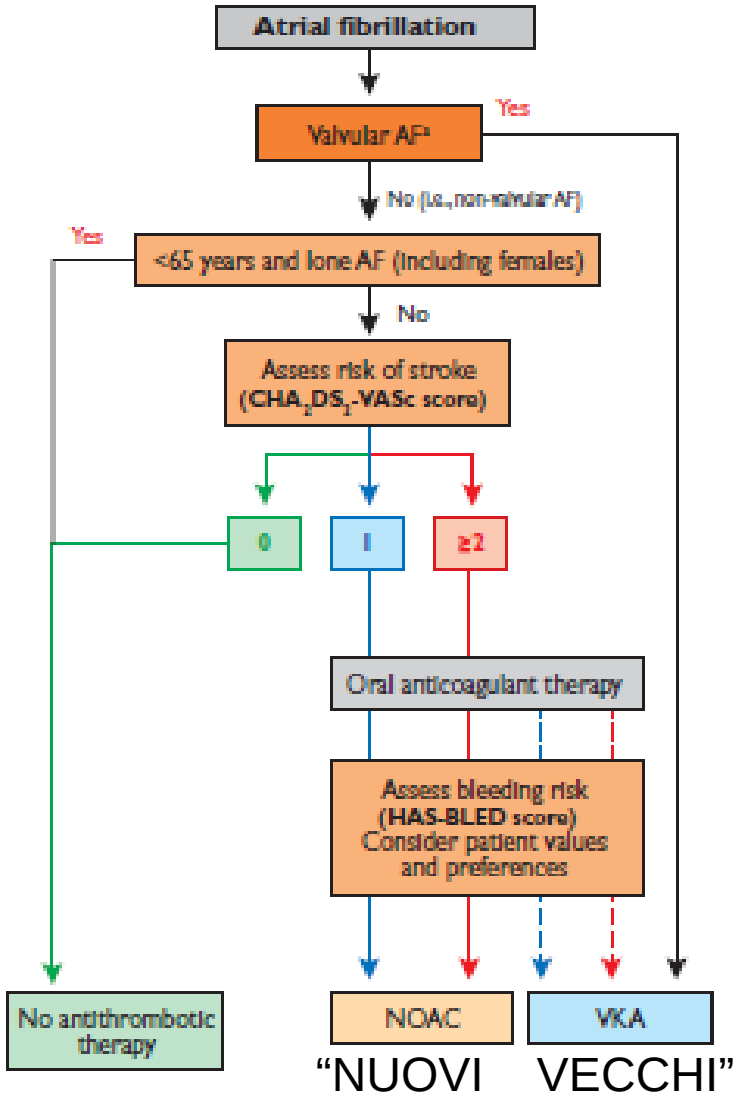


FARMACI ANTICOAGULANTI :
VECCHI E NUOVI FARMACI A CONFRONTO

Fabrizio Ammirati
UOC Cardiologia Asl Rm D

Scelta dell'anticoagulante- Linee guida **ESC 2012**



NOVITA' 2012

1) SCOMPARE L'ASA DALLE LINEE GUIDA

2) IL CHA_2DS_2VASC diventa lo score di riferimento

3) I pazienti con $CHA_2DS_2VASC = 1$ possono essere già trattati con gli Anticoagulanti orali

4) E' necessario valutare il rischio di sanguinamento mediante la scala HAS-BLED

1) I NUOVI anticoagulanti sono da preferire ai VKA



$CHADS_2$

Risk Factor	Score
Congestive Heart Failure	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	1
Diabetes Mellitus	1
Stroke/TIA/Thrombo-embolism	2
Maximum Score	6

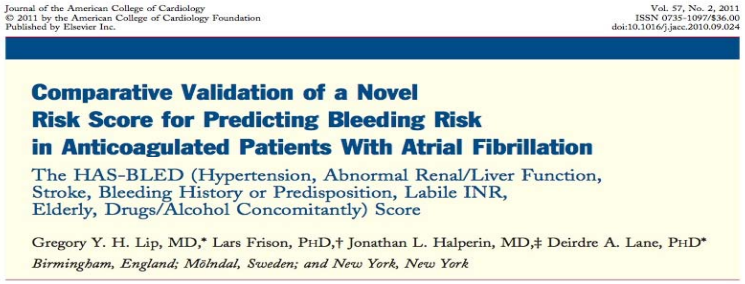
CHA_2DS_2-VASc

Risk Factor	Score
Congestive Heart Failure	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes Mellitus	1
Stroke/TIA/Thrombo-embolism	2
Vascular Disease	1
Age 65-74	1
Female	1
Maximum Score	9

Un paziente con $CHA_2DS_2VASC = 1$ è un paziente per esempio con FA + Ipertensione
oppure con FA + diabete

Una donna di 66 anni con solo la FA ha un punteggio già pari a 2 !!!

HAS-BLED



Journal of the American College of Cardiology
© 2011 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 57, No. 2, 2011
ISSN 0735-1097/$36.00
doi:10.1016/j.jacc.2010.09.024

Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation

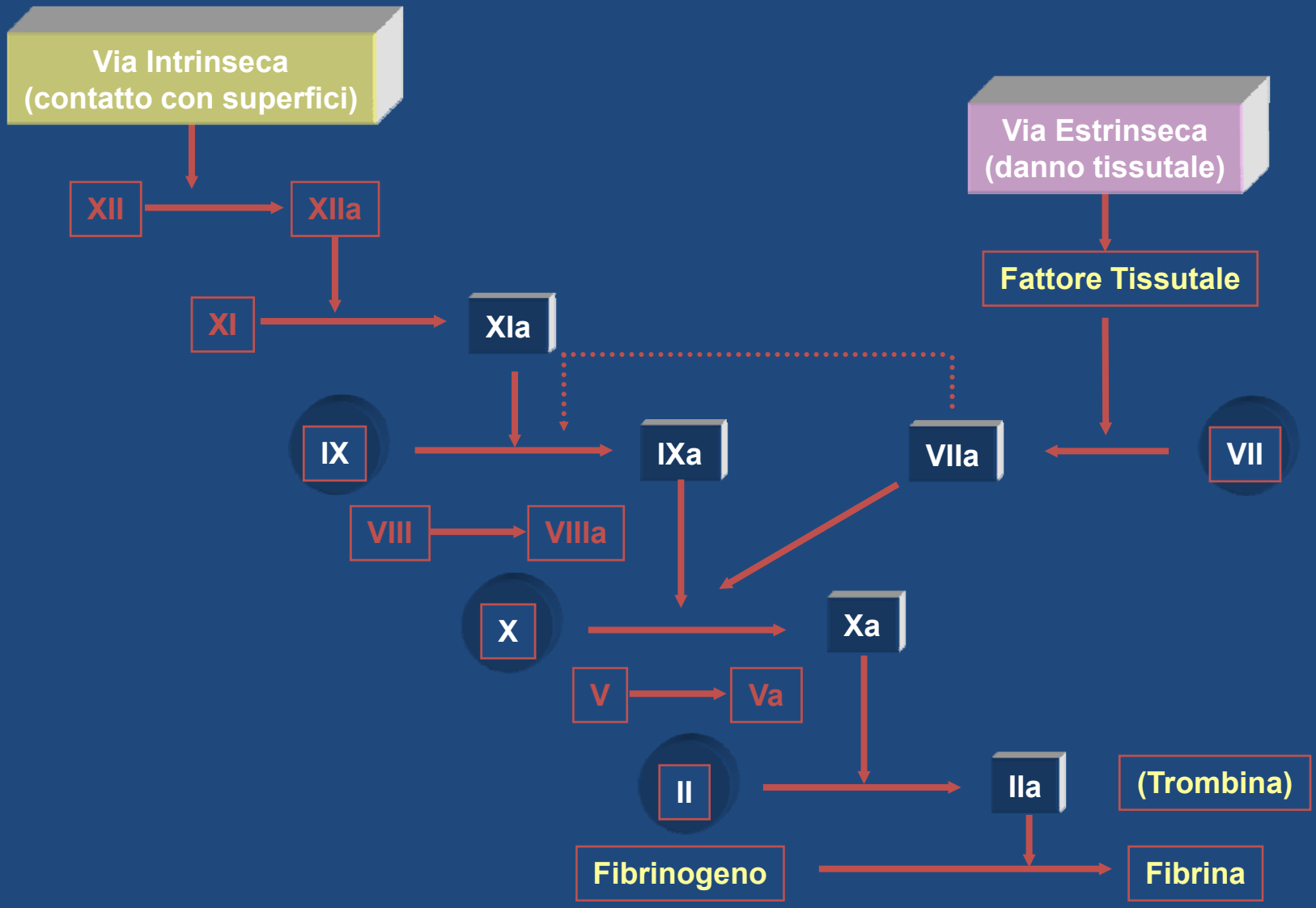
The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) Score

Gregory Y. H. Lip, MD,* Lars Frison, PHD,† Jonathan L. Halperin, MD,‡ Deirdre A. Lane, PHD*
Birmingham, England; Mölndal, Sweden; and New York, New York

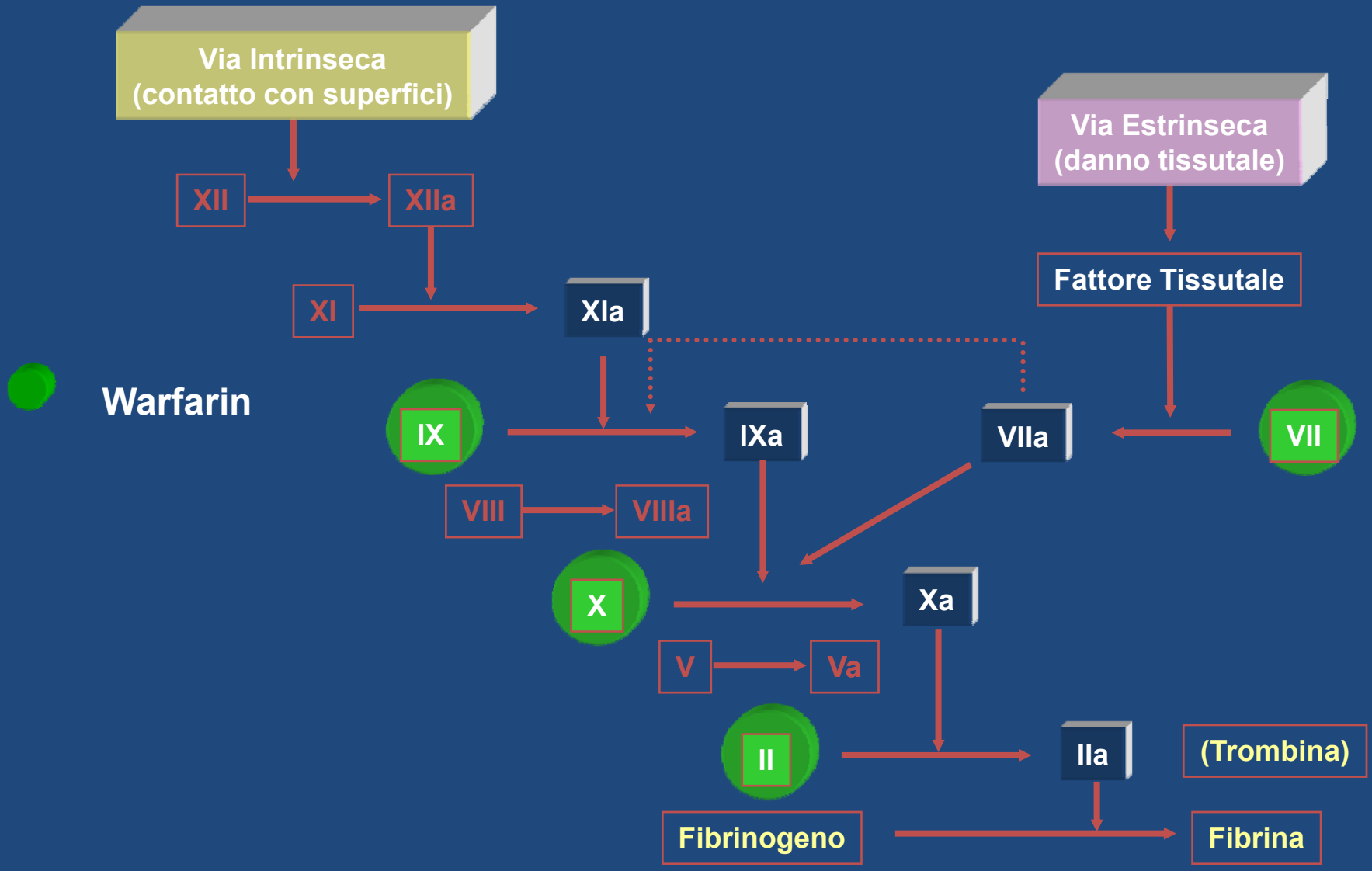
FATTORI DI RISCHIO		SCORE
H	HYPERTENSION >160mmHg systolic	1
A	ABNORMAL RENAL OR HEPATIC FUNCTION	1-2
S	STROKE	1
B	BLEEDING HISTORY OR ANEMIA	2
L	LABILE INR (TTR < 60%)	1
E	ELDERLY (AGE > 75 years)	1
D	DRUGS OR ALCOHOL	1-2

High risk (>4%/year) **≥ 4**
Moderate risk (2-4%/year)2-3
Low risk (<2%year) **0-1**

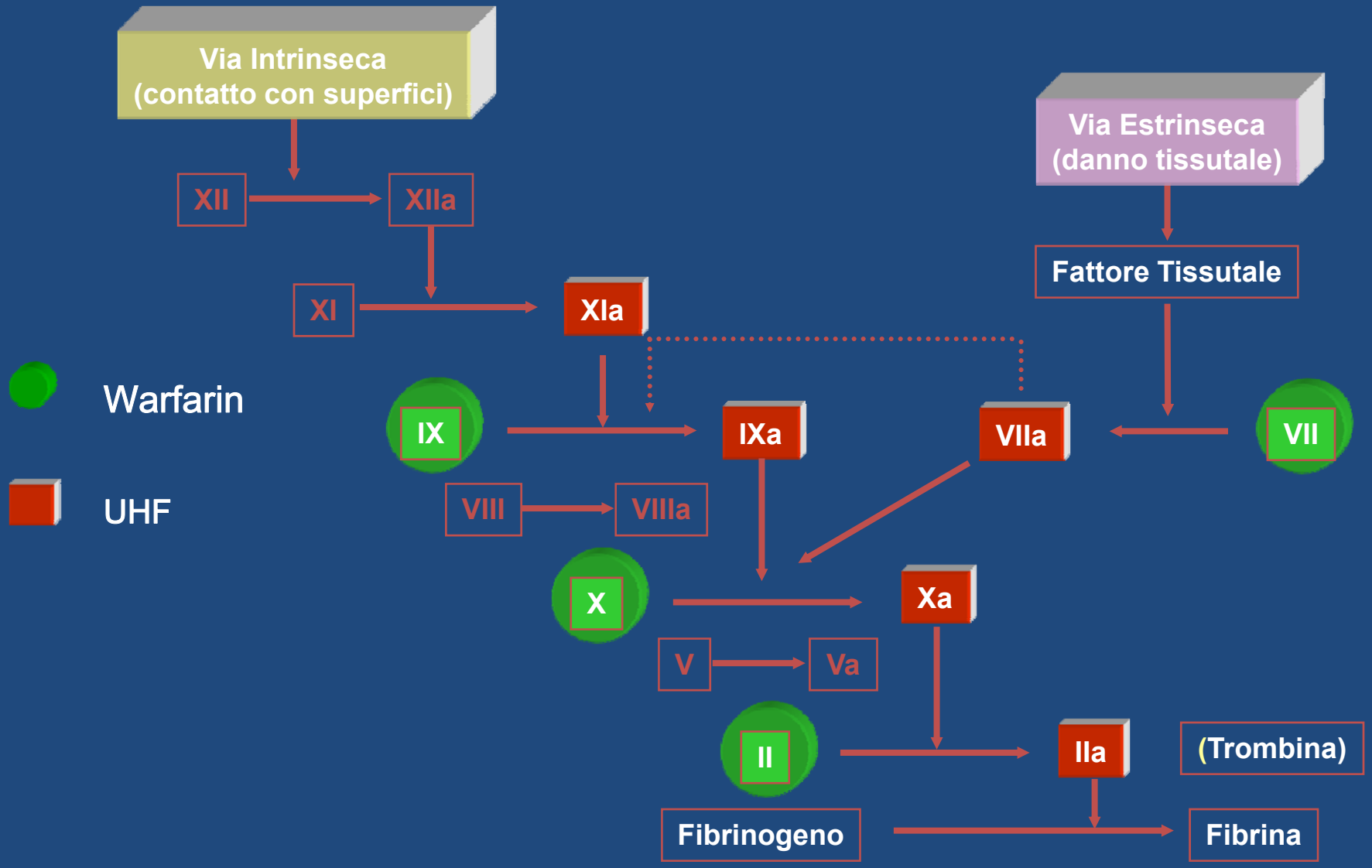
Dove agiscono i farmaci anticoagulanti



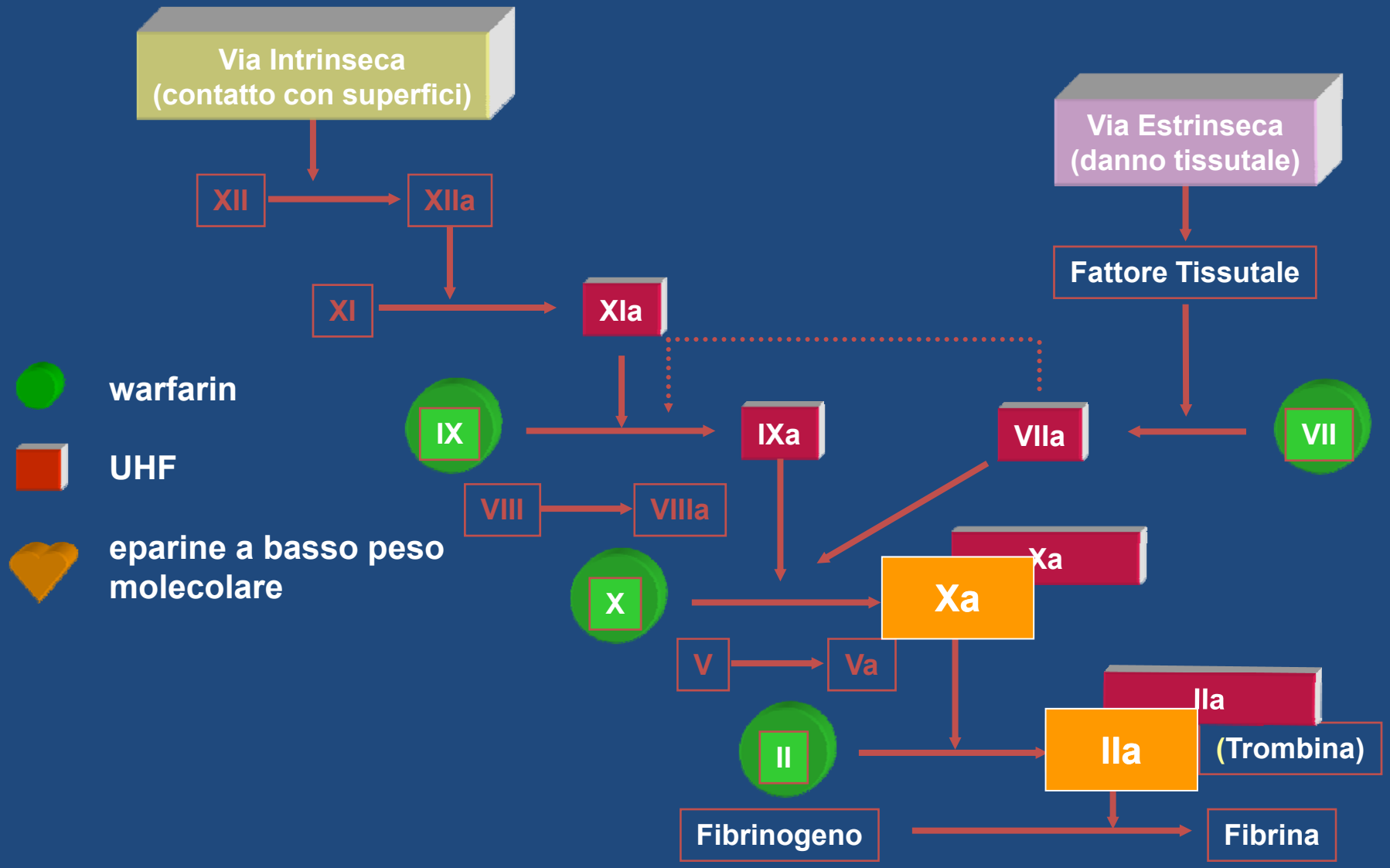
Dove agiscono i farmaci anticoagulanti



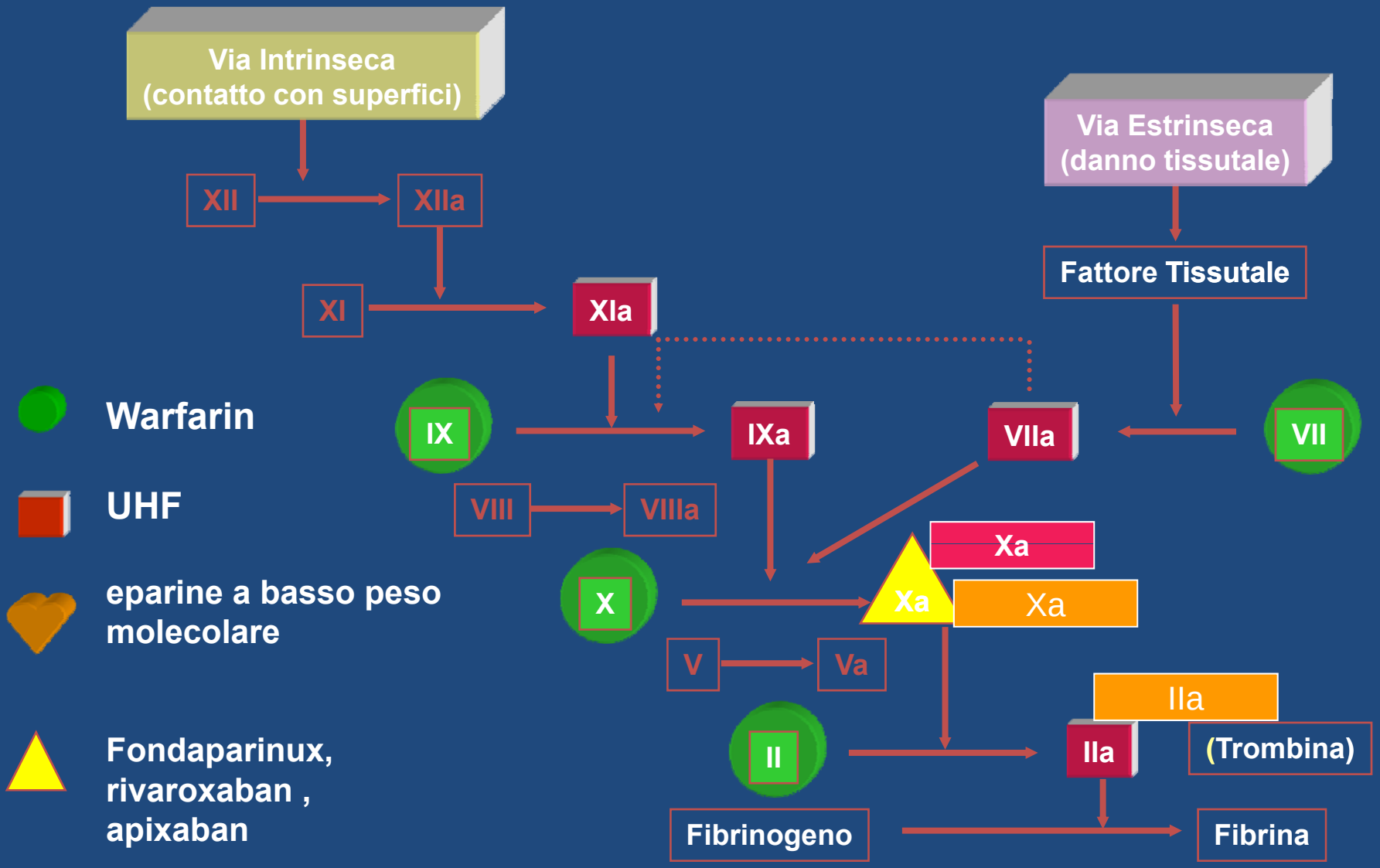
Dove agiscono i farmaci anticoagulanti



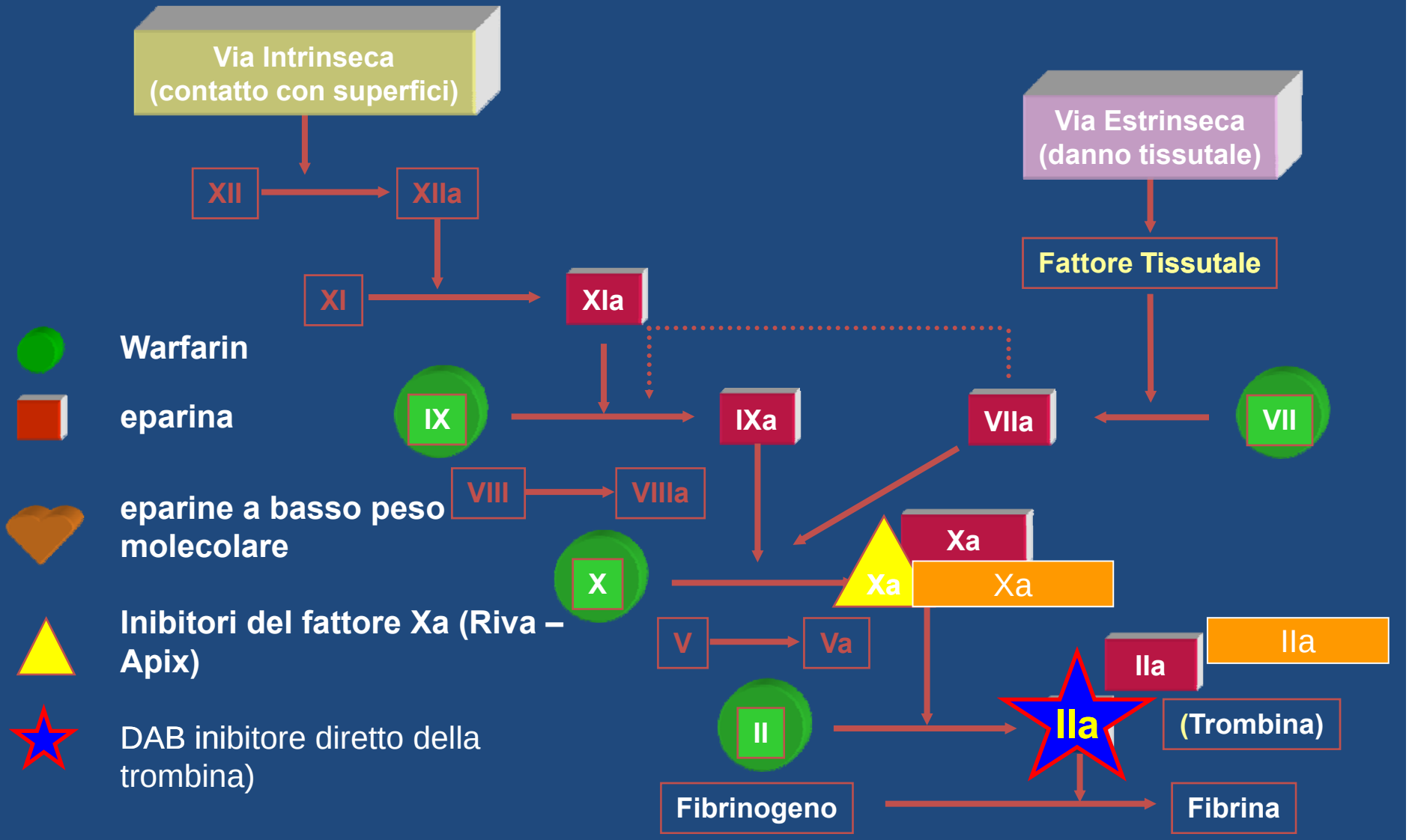
Dove agiscono i farmaci anticoagulanti



Dove agiscono i farmaci anticoagulanti



Dove agiscono i farmaci anticoagulanti



I VECCHI anticoagulanti:
gli inibitori della vit. K (VKA)

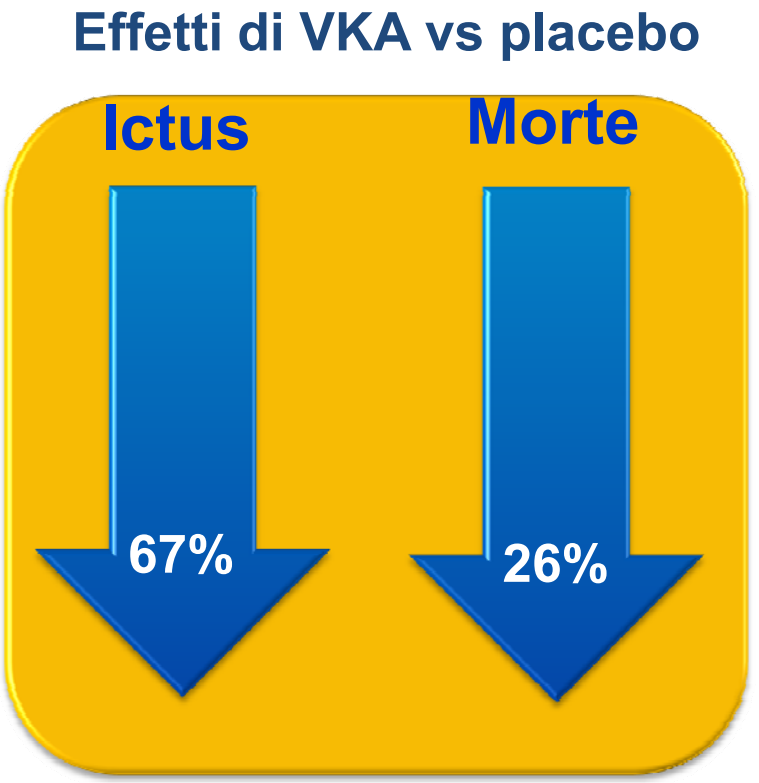
- **WARFARIN**
  (COUMADIN)
  Emivita plasmatica 32h

- **ACENOCUMAROLO**
  (SINTROM)
  Emivita plasmatica 12h

	VANTAGGI	SVANTAGGI
WARFARIN	Maggior tempo in range (> TTR)	Maggiori difficoltà nella gestione delle emergenze emorragiche (lunga emivita)
ACENOCUMAROLO	Minori complicazioni nella gestione delle emergenze emorragiche (breve emivita)	Minor tempo in range (< TTR)

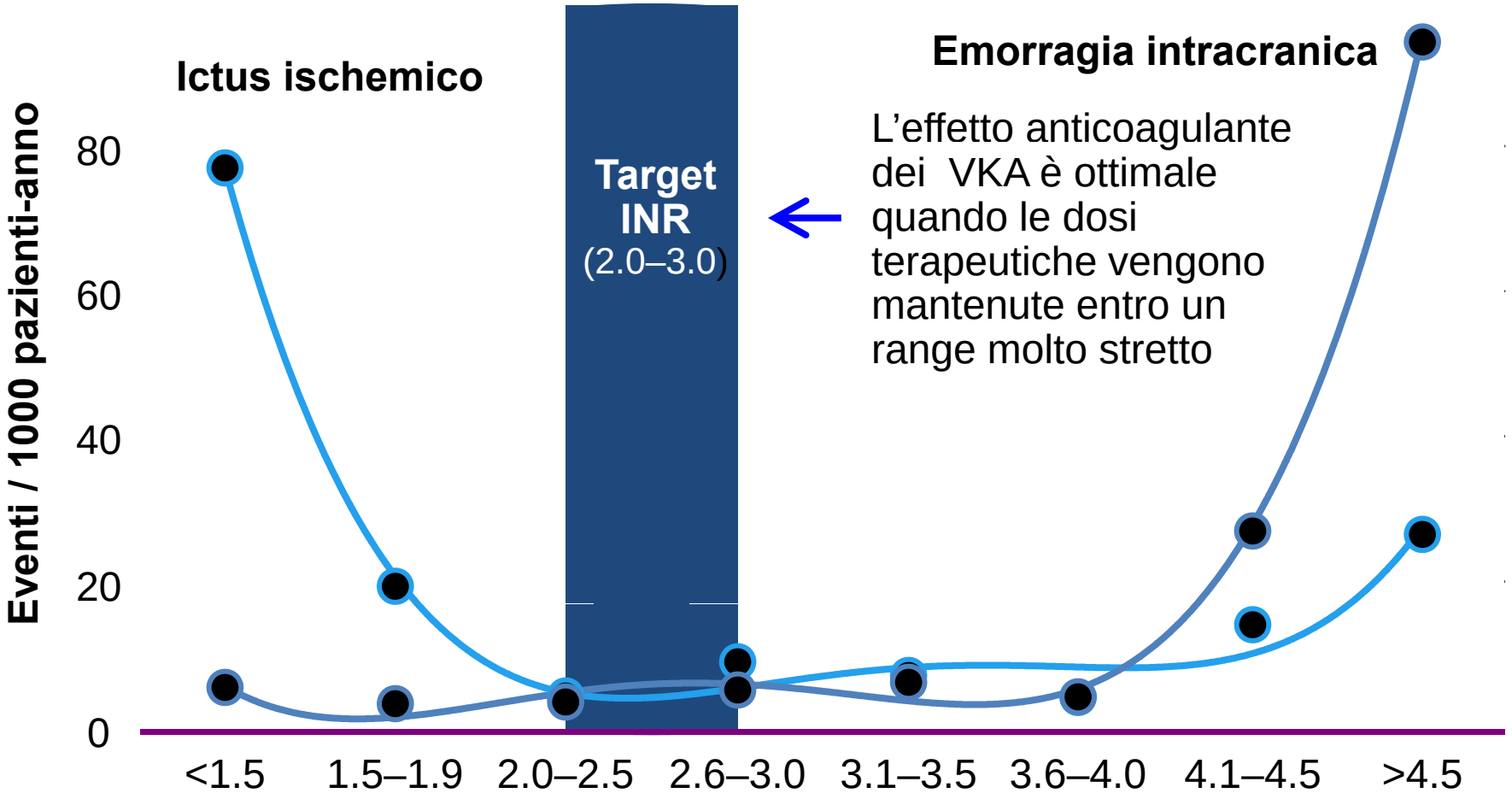
Terapia anticoagulante con VKA

- In una meta-analisi di 29 trials su 28.044 pazienti si è dimostrato che dosi ottimali di warfarin riducono lo stroke ischemico e tutte le cause di mortalità[1]
- 2/3 degli ictus dovuti a FA si possono evitare con appropriate terapie anticoagulanti con antagonisti della vitamina K (VKA)[1]



Hart RG et al. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867 2. Fuster V, et al. *JACC*. 2006; 48: 854-906

I **VKA** hanno un ristretto range terapeutico



Hylek EM, et al. *N Eng J Med* 2003;349:1019-1026.

TUTTI LIMITI DEI VKA

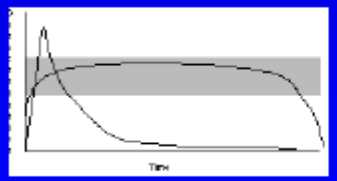
- Interazione con cibo e farmaci



- Variazioni genetiche nel metabolismo



- Stretta finestra terapeutica



- Inizio lento di azione



Frequenti aggiustamenti del dosaggio e stretto monitoraggio dell'INR



overlap con farmaci parenterali



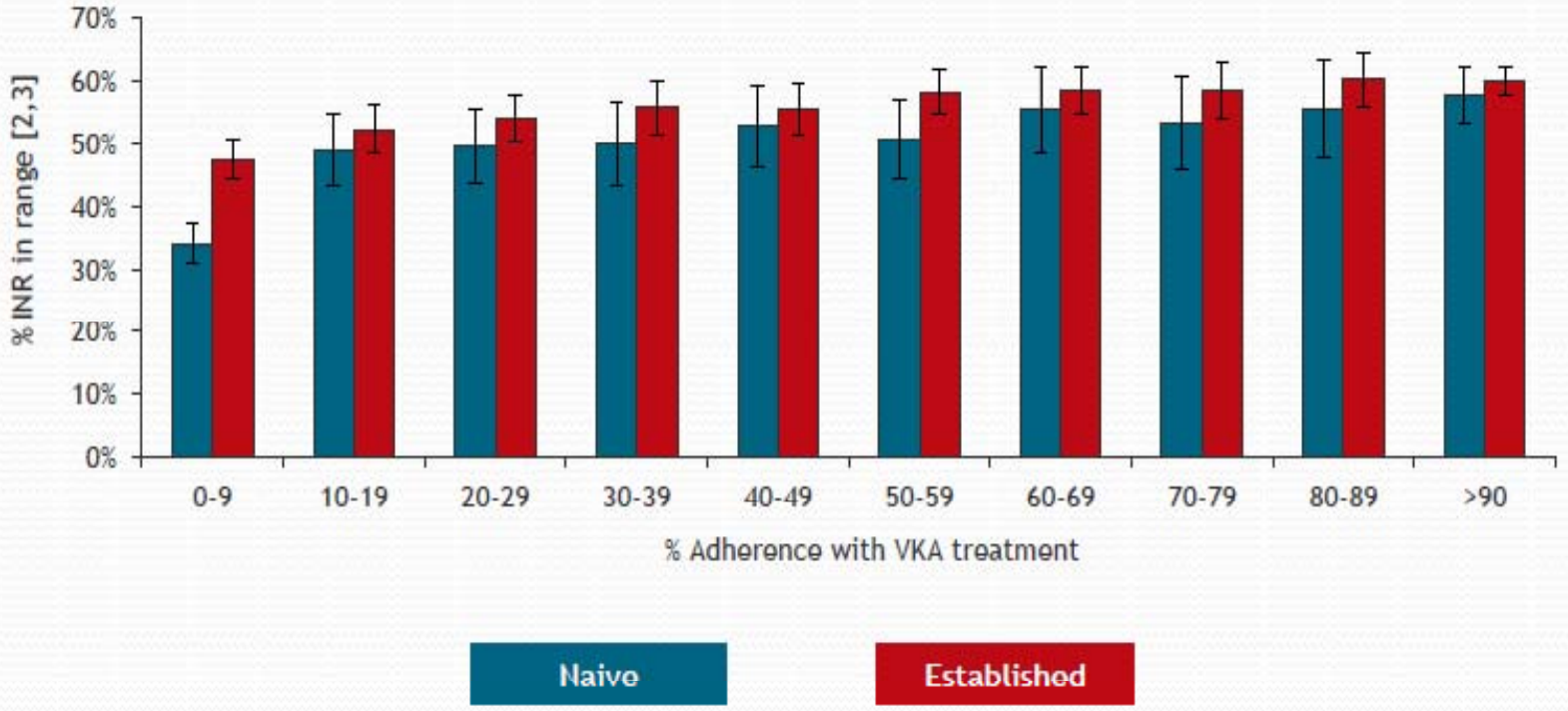
ESC 2012: VKA a quali pazienti ?

- Le più recenti evidenze sottolineano come la prevenzione dell'ictus con i VKA è efficace se il TTR ovvero tempo medio in range terapeutico (INR 2-3) individuale è **almeno >70%**

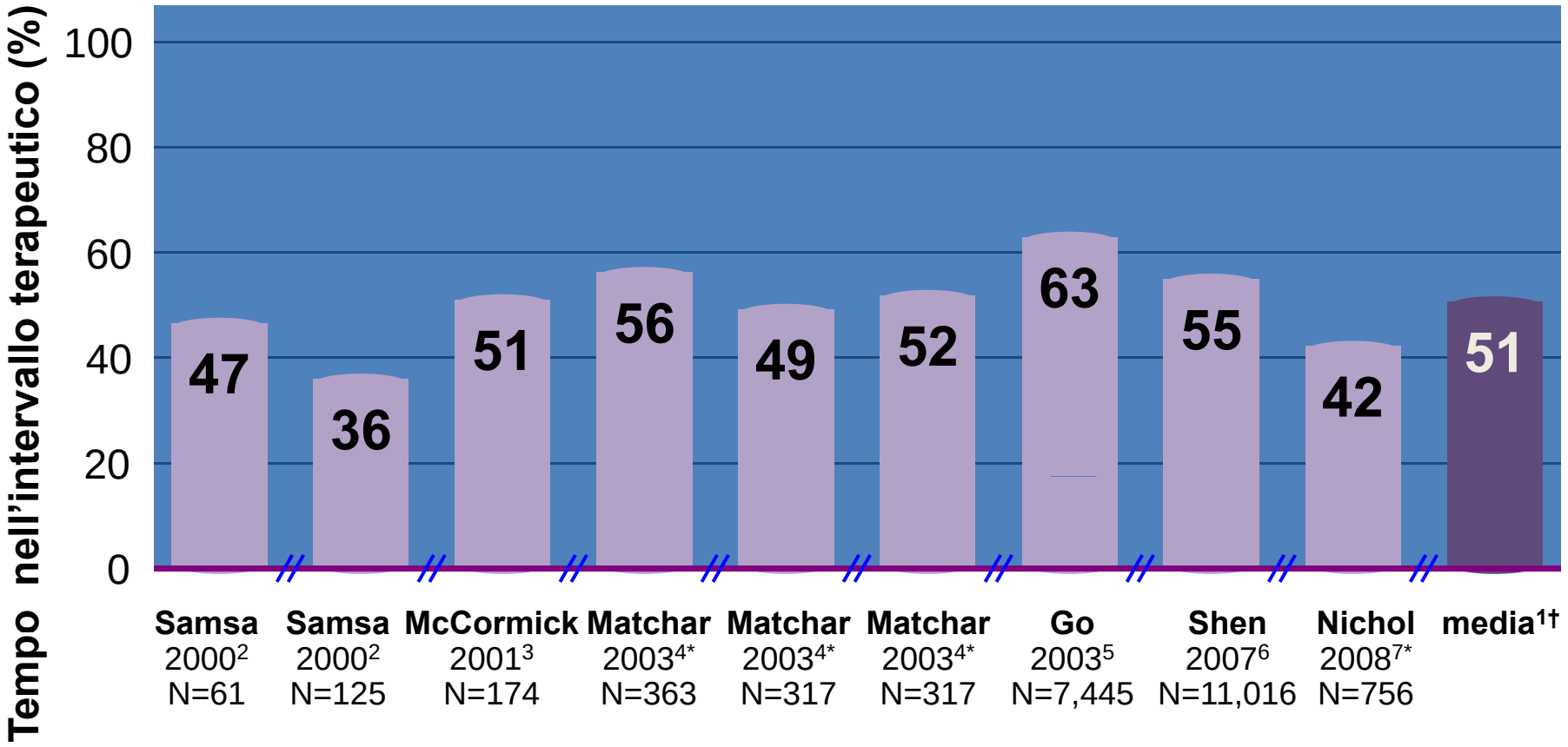
(secondo le ESC 2012)

Percentuale di permanenza in range INR nella "real life" in Italia in relazione all'aderenza al trattamento

LIMITE DEL 70% SUGGERITO DALLE LINEE GUIDA ESC



Tempo trascorso nell'intervallo terapeutico con l'uso di Warfarin nella pratica clinica



* Il Metodo dell'interpolazione lineare non è stato usato.
† Effetto globale = 0.55.

1. Baker WL, et al. *J Manag Care Pharm* 2009;15:244-252. 2. Samsa GP, et al. *Arch Intern Med* 2000;160:967-973.
3. McCormick D, et al. *Arch Intern Med* 2001;161:2458-2463. 4. Matchar DB. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:379-381.
5. Go AS, et al. *JAMA* 2003;290:2685-2692. 6. Shen AY, et al. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:309-315. 7. Nichol MB, et al. *Ann Pharmacother* 2008;42:62-70.

Cosa accade in Italia ?

	Pazienti persistenti *	%
TOTALE	**522.493**	**100%**
Warfarin*	**161.973**	**31%**
Sintrom*	**31.350**	**6%**
ASA*	**57.474**	**11%**
Antiaggreganti*	**15.675**	**3%**
Senza trattamento	**256.022**	**49%**

* Pazienti che non ricevono trattamento o che ricevono un trattamento non continuativo

SOURCE: IMS Health Date

I NUOVI ANTICOAGULANTI :
I trials clinici

	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Farmaco	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Dose (mg)	150 BID o 110 BID	20 (15) OD	5 (2,5) BID
Numero di pazienti	18.113	14.266	18.206
Disegno dello studio	PROBE*	Doppio cieco	Doppio cieco
Periodo valutazione efficacia	Tutta la durata dello studio	Tutta la durata dello studio + 30 giorni di follow-up	Tutta la durata dello studio
Outcome sicurezza	Emorragie maggiori	Emorragie maggiori e non-maggiori clinicamente rilevanti	Emorragie maggiori

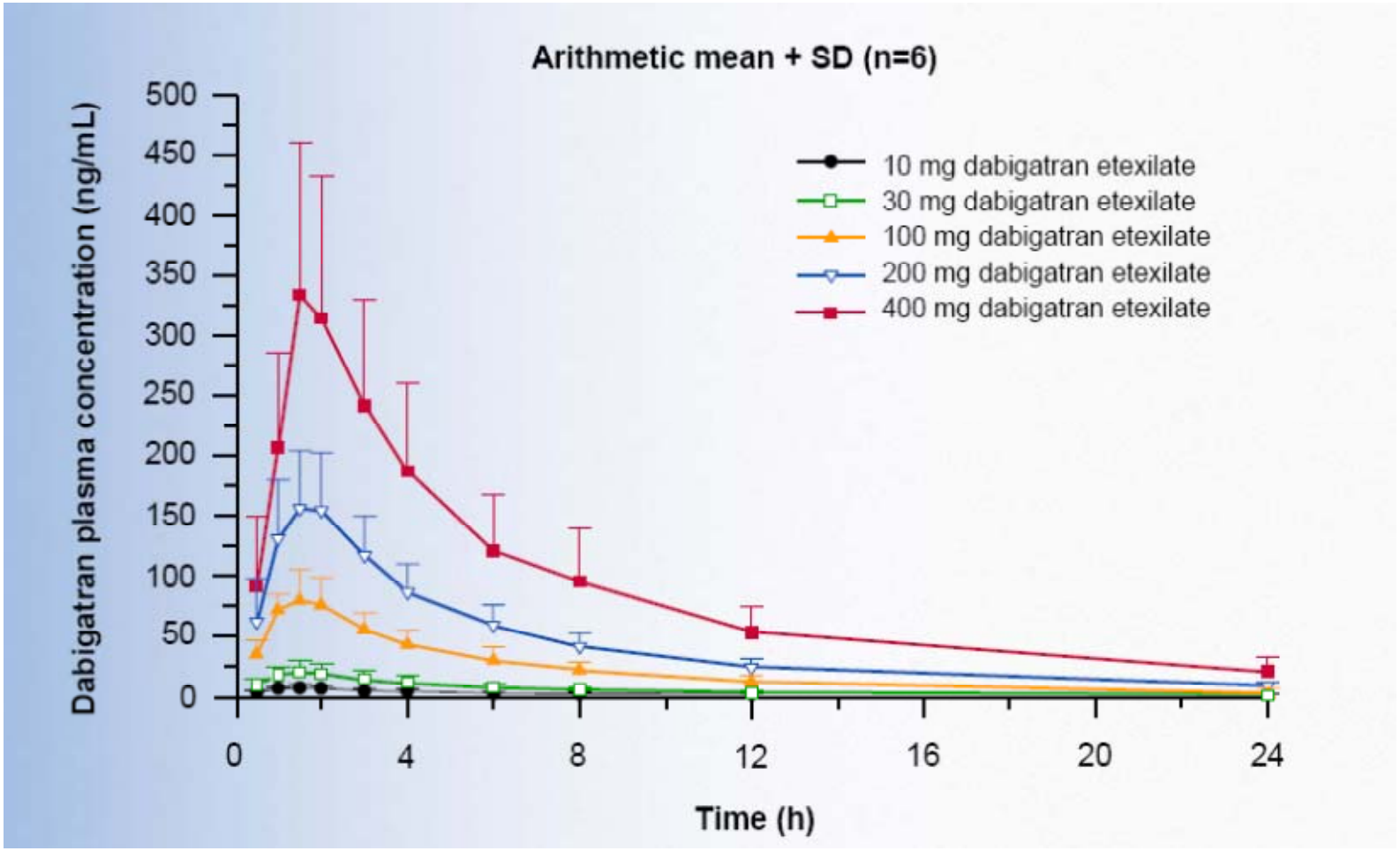
**** PROBE = prospective, randomized, open-label with blinded event adjudication***

I NUOVI NAO :
Caratteristiche farmacologiche

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Meccanismo d'azione	Inibitore diretto **Trombina**	Inibitore diretto **FXa**	Inibitore diretto **FXa**
Biodisponibilità	6,5%	80-100% (con cibo)	50%
Frequenza giornaliera	Due volte	Una volta	Due volte
Pro-farmaco	SI	NO	NO
Interazioni alimentari	NO	NO	NO
T_{max}	0,5-2 h	2-4 h	1-3 h
Emivita ($T_{1/2}$)	14-17 h	5-13 h	10-15 h
Clearance renale farmaco attivo	85%	33%	25%
controindicato con ClCr§	<30 mL/min	<15 mL/min	<15 mL/min

§ ClCr = clearance della creatinina;

PROFILO FARMACOCINETICO RIPRODUCIBILE (Dabigatran)



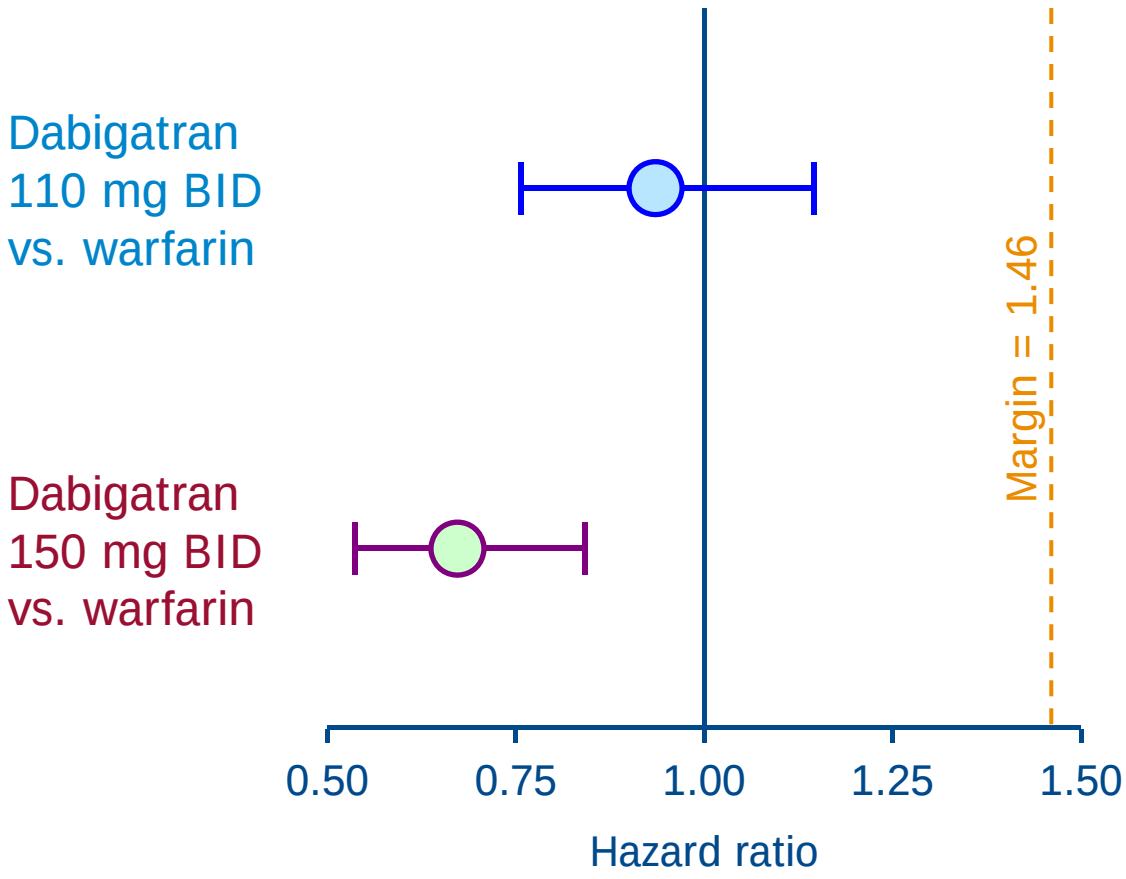
[1]Stangier et al. Br J Clin Pharmacol 2007:64:292-303
[2]Stangier Clin Pharmacokinet 2008;47:285-295

I NUOVI NAO :
Interazioni farmacologiche

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Interazioni Farmacologiche	P-gp inibitori/induttori	CYP3A4 inibitori/induttori P-gp inibitori	
Con cautela	Inibitori/induttori P-gp: •claritromicina •amiodarone •chinidina •verapamil	Inibitori/induttori di CYP o P-gp: •claritromicina •eritromicina •rifampicina •carbamazepina •fenobarbital •iperico	
Controindicati	forte inibitore/induttore P-gp •ketokonazolo •itraconazolo •posaconazolo •ciclosporina •carbamazepina •iperico •fenitoina •ritonavir	forte inibitore CYP3A4 e P-gp •ketoconazolo •itraconazolo •voriconazolo •posaconazolo •ritonavir	

EFFICACIA : RISCHIO DI ICTUS ED EMBOLIA SISTEMICA

RE-LY



	Non-inferiority P value	Superiority P value
Dabigatran 110 mg BID vs. warfarin	<0.001	0.30
Dabigatran 150 mg BID vs. warfarin	<0.001	<0.001

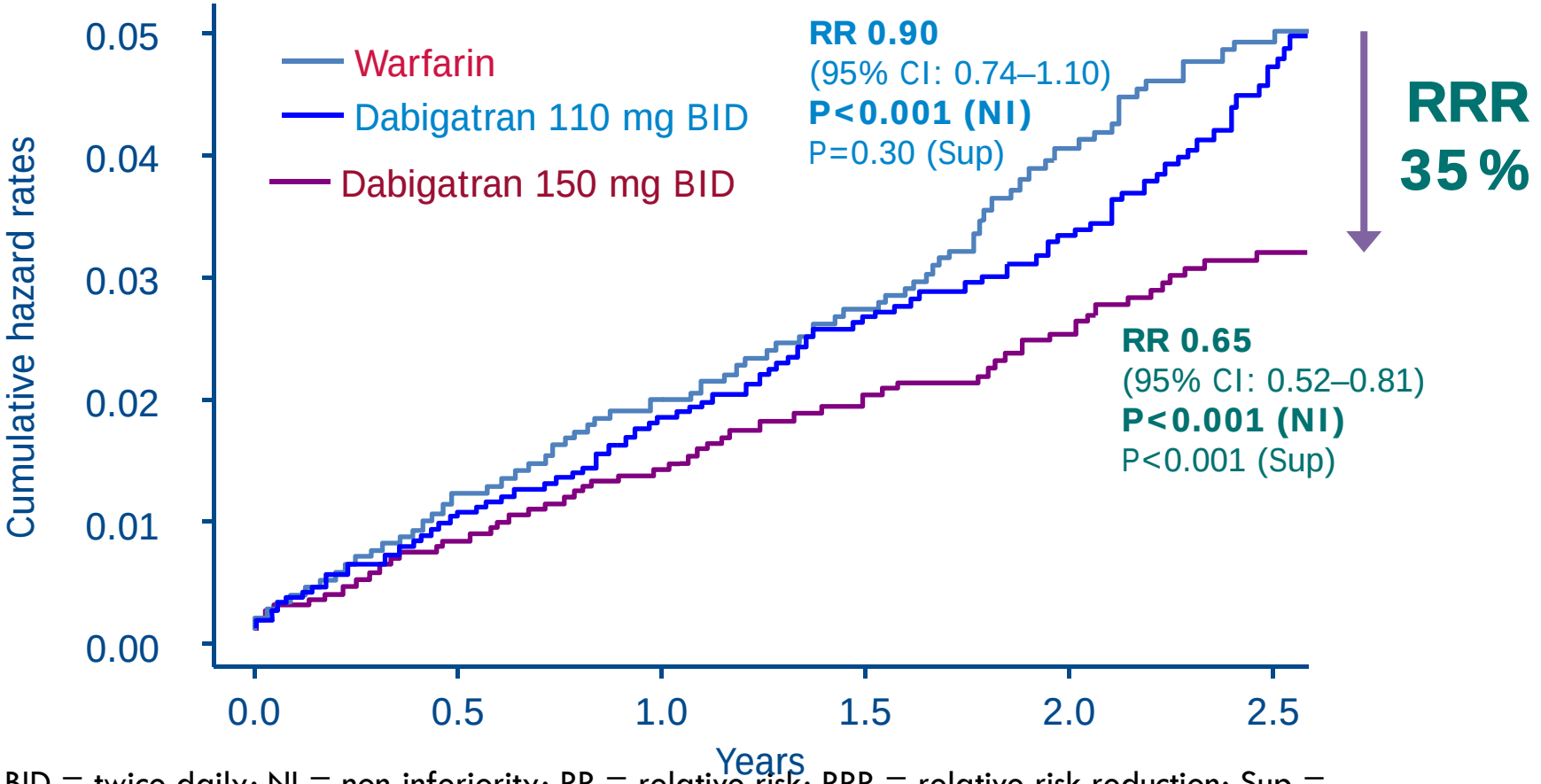
Error bars = 95% CI; BID = twice daily

Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6

Disclaimer: Dabigatran etexilate is now approved for clinical use in stroke prevention in atrial fibrillation in certain countries. Please check local prescribing information for further details

Time to first stroke or systemic embolism

RE-LY



BID = twice daily; NI = non-inferiority; RR = relative risk; RRR = relative risk reduction; Sup = superiority

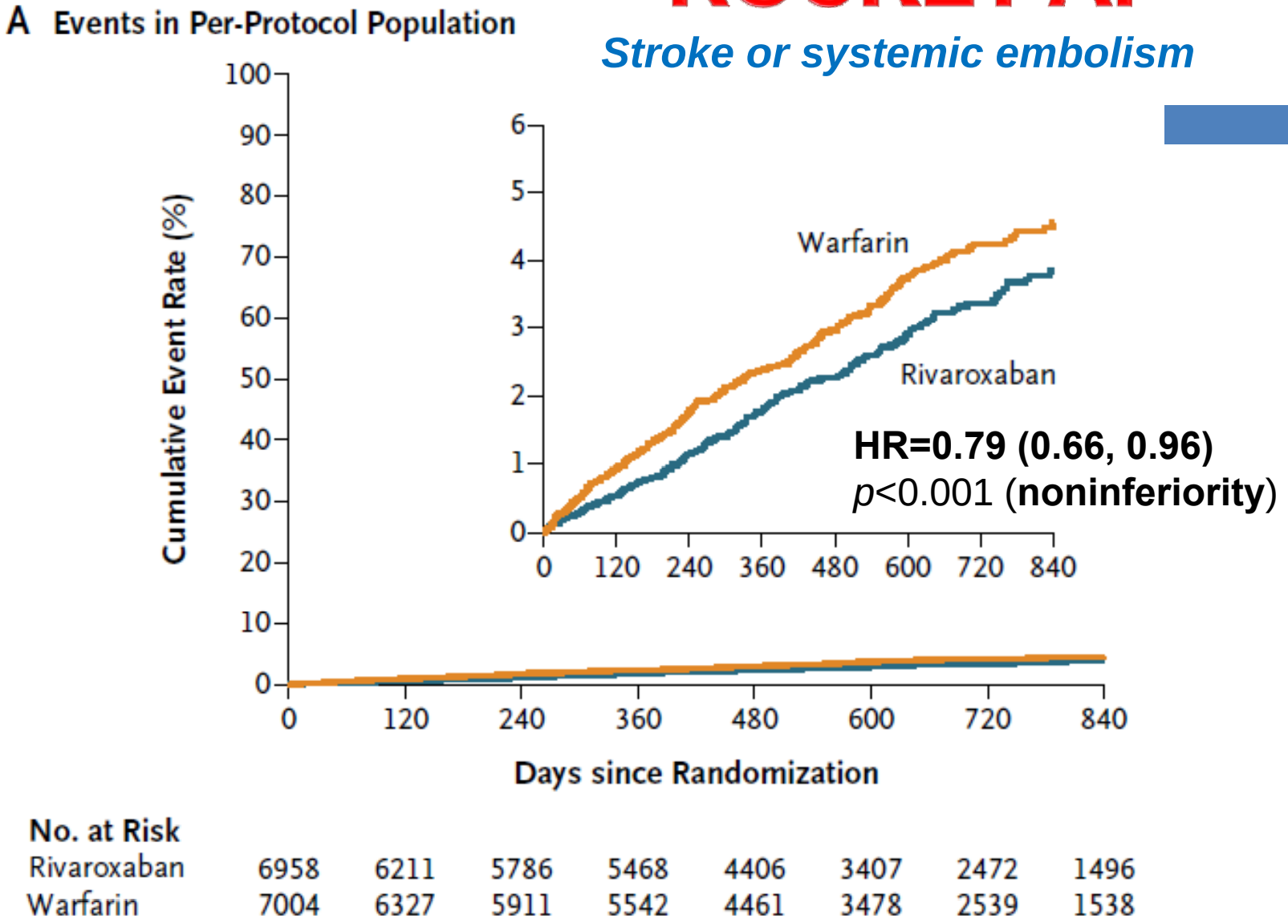
Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6

Disclaimer: Dabigatran etexilate is now approved for clinical use in stroke prevention in atrial fibrillation in certain countries. Please check local prescribing information for further details

Dec 2011

ROCKET AF

Stroke or systemic embolism

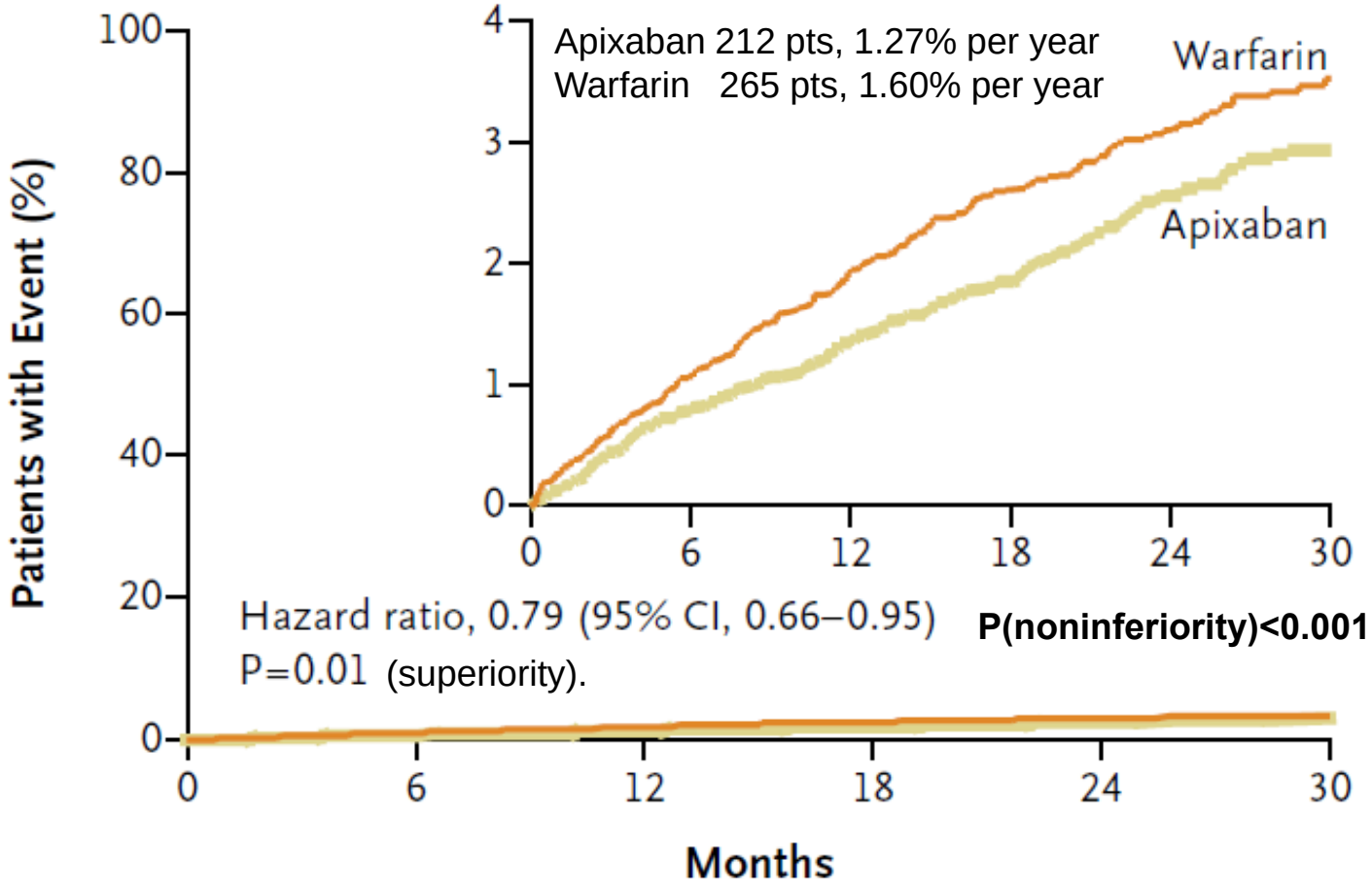


Patel MR et al: N Engl J Med 2011;365:883-91

ARISTOTLE

ITT: R to cutoff date

A Primary Outcome: Stroke or Systemic Embolism

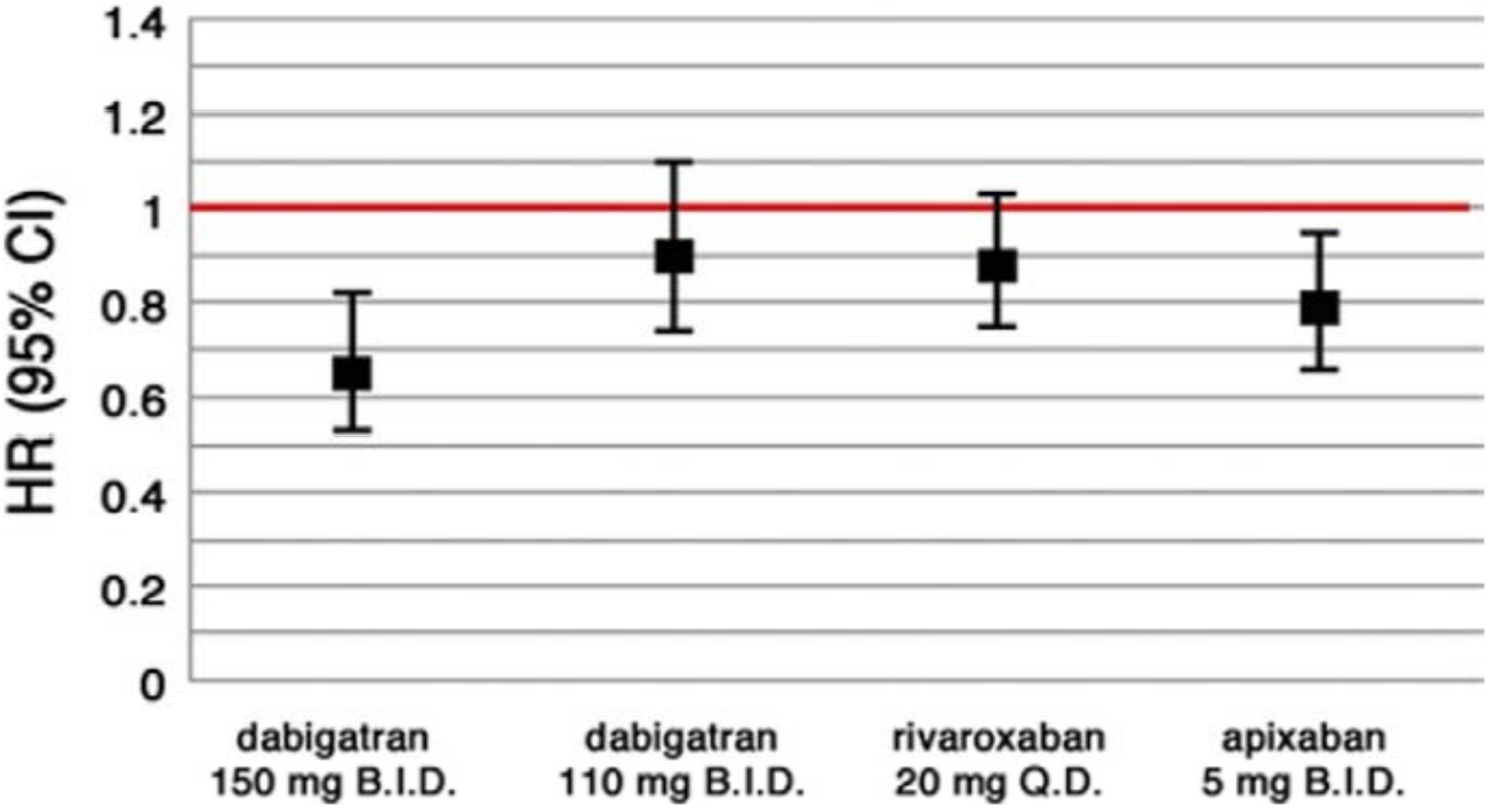


No. at Risk

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

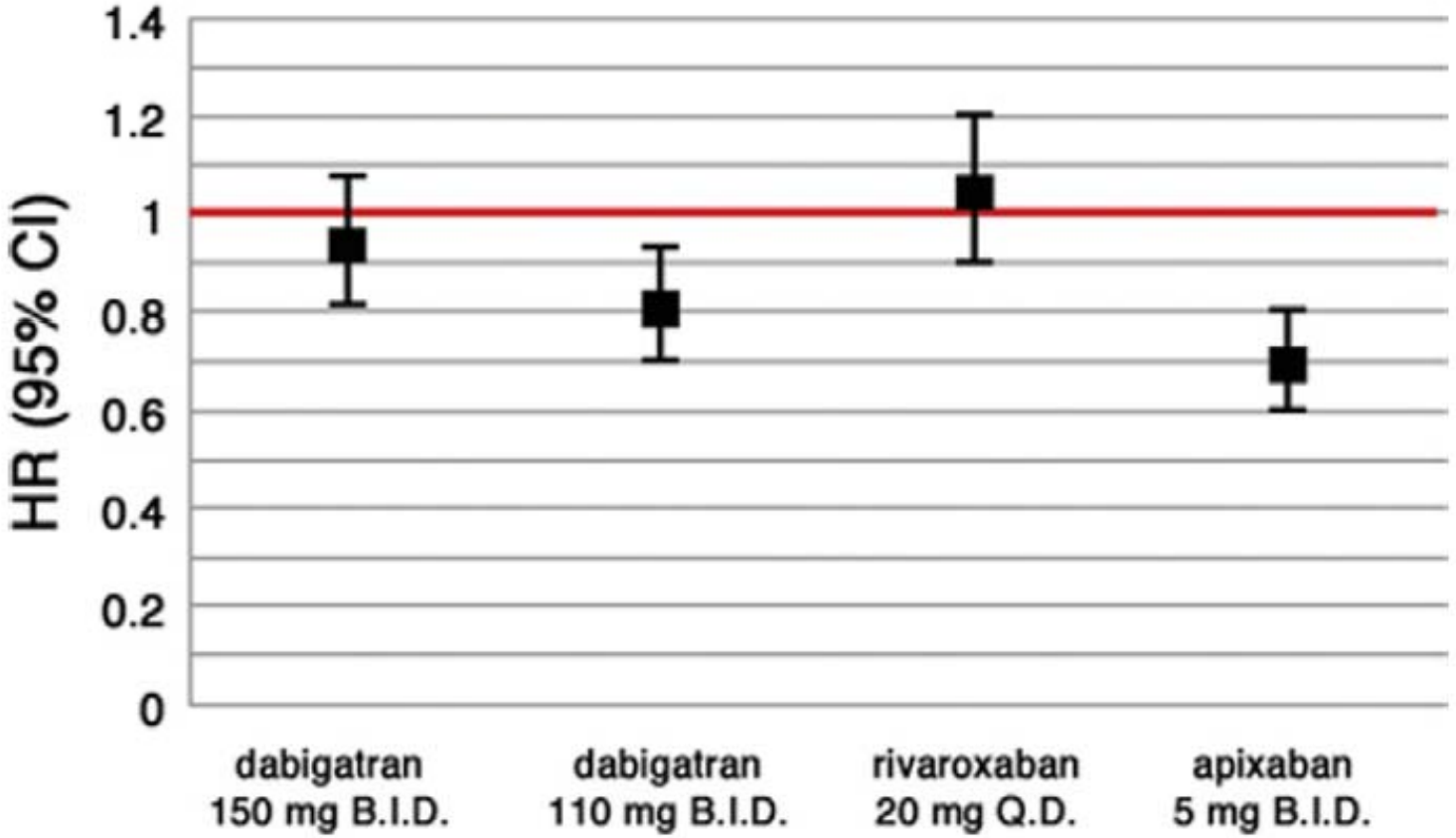
Granger CB et al: N Engl J Med 2011;365:981-92

EFFICACIA :Riduzione dell'ictus e dell'embolia sistemica



ESC Position Paper - De Caterina et al: JACC 2012

SICUREZZA : Riduzione del rischio di sanguinamenti maggiori



ESC Position Paper - De Caterina et al: JACC 2012

NUOVI ANTICOAGULANTI vs Warfarin

Effect on outcome event	DAB 150	DAB 110	RIVA	APIX
↓ ICTUS	si			si
↓ ICTUS EMORRAGICO	si	si	si	si
↓ ICTUS ISCHEMICO	si			
↓ MORTALITA'	si			si
↓ SANGUINAMENTI MAGG.		si		si
↑ SANGUINAMENTI GASTROINTESTINALI	si		si	

Limiti della terapia con VKA



Solo il 50% dei pazienti elegibili ricevono il Warfarin

1. Ansell J, et al. *Chest* 2008;133;160S-198S; 2. Umer Ushman MH, et al. *J Interv Card Electrophysiol* 2008; 22:129-137; Nutescu EA, et al. *Cardiol Clin* 2008; 26:169-187.

Limiti superati con I NOAC



TUTTI i pazienti con FA non valvolare e **CHA_2DS_2-VASc >= 1**
sono elegibili al trattamento

Cosa raccomandano le LINEE GUIDA ESC 2012 per i NUOVI NAO ?

In pazienti con CHA_2DS_2-VASc score >=2, è raccomandata salvo controindicazioni una terapia anticoagulante orale con: □ AVK ben controllato (INR 2-3); o □Un inibitore diretto della Trombina (Dabigatran); o □Un inibitore orale del fattore Xa (es. rivaroxaban, apixaban)	**I**	**A**
In pazienti con CHA_2DS_2-VASc score 1, una terapia anticoagulante orale **dovrebbe essere considerata,** sulla base di una valutazione del rischio di complicanze emorragiche e delle preferenze del paziente con: □ AVK ben controllato (INR 2-3); o □ Un inibitore diretto della Trombina (Dabigatran); o □ Un inibitore orale del fattore Xa (es. rivaroxaban, apixaban)	IIa	A

NAO –specifiche raccomandazioni

Dabigatran: 150mg BID dovrebbe essere considerata per la maggior parte dei pazienti. 110mg BID, eccetto per: □ pazienti anziani, età >= 80 anni □ interazione con farmaci (es. verapamil) □ elevato rischio di sanguinamento (HAS-BLED score >=3) □ insufficienza renale moderata (ClCr 30-49ml/min)	IIa	B
Rivaroxaban: 20mg OD dovrebbe essere considerata per la maggior parte dei pazienti 15mg OD, per: □ elevato rischio di sanguinamento (HAS-BLED score >=3) □ insufficienza renale moderata (ClCr 30-49ml/min) **Apixaban :** 5 mg BID. 2,5 mg BID almeno due delle seguenti caratteristiche: □età ≥80 anni, peso corporeo ≤ 60 kg, o creatinina sierica,≥ 1,5 mg/dl (133 micromoli/l).	IIa	C

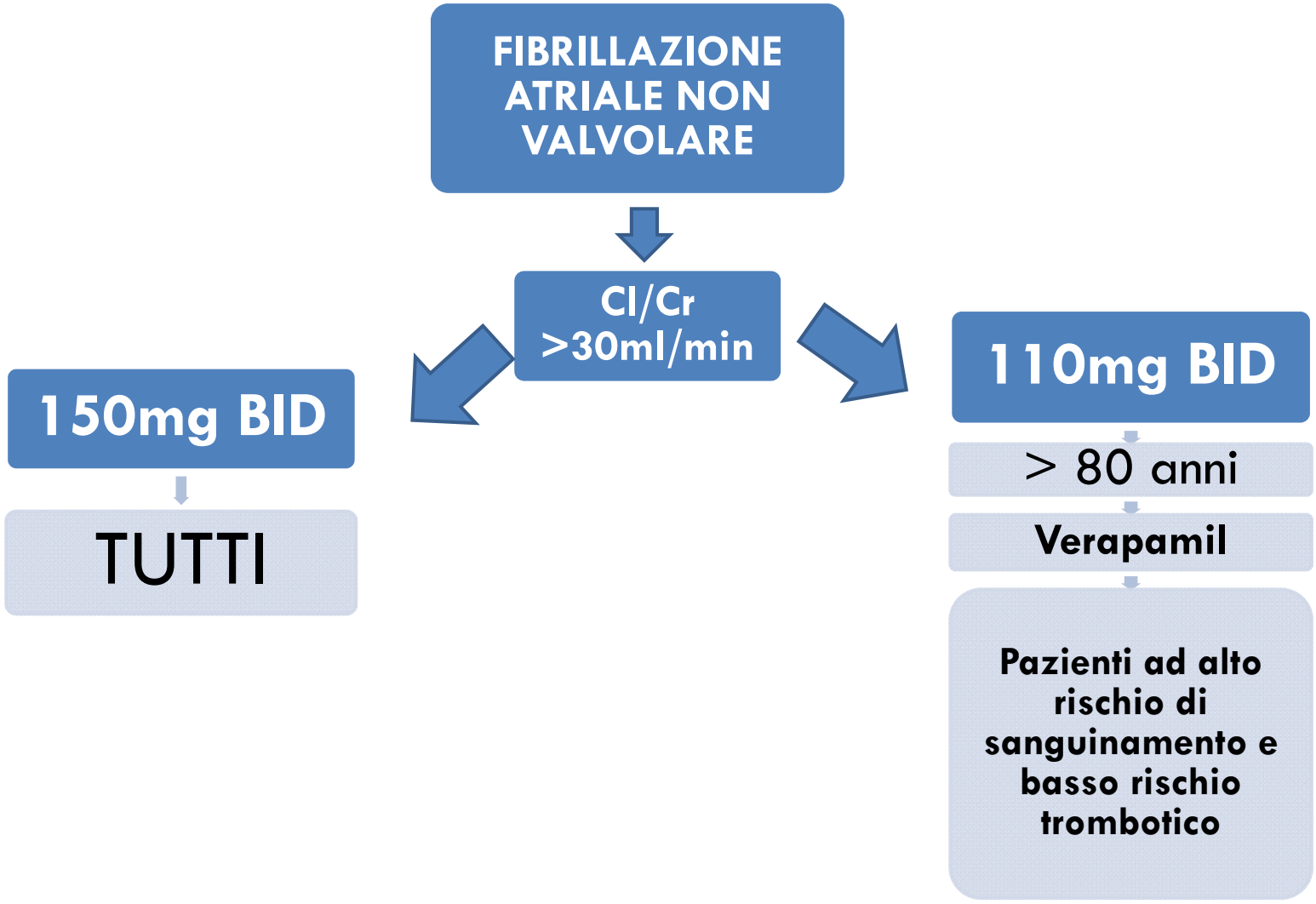
NAO – in pazienti con insufficienza renale

E' raccomandata la valutazione della funzionalità renale basale e periodica (per mezzo della ClCr) per i pazienti in trattamento con NAO; la valutazione dovrebbe essere effettuata annualmente eccetto che per i pazienti con insufficienza renale moderata, per i quali la ClCr dovrebbe essere valutata 2-3 volte all'anno	IIa	A
I nuovi anticoagulanti orali (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) non sono raccomandati nei pazienti con **insufficienza renale cronica** (ClCr<30 ml/min) Apixaban e rivaroxaban non sono raccomandati in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min anche a dosaggio ridotto	III	A

NAO e Cardioversione:raccomandazioni per Dabigatran

Nei pazienti con FA in corso da >= 48 ore o quando la durata di FA è sconosciuta, la terapia anticoagulante orale (es.AVK con INR 2-3 o Dabigatran) è raccomandata per >=3 settimane prima e per >= 4 settimane dopo cardioversione, indipendentemente dalla tipologia (elettrica o farmacologica orale/endovenosa)	I	B

COME UTILIZZARE Dabigatran



Take Home message
Nuovi Anticoagulanti Orali vs VKA Antagonisti

Vantaggi

- Dose – risposta prevedibile : dose fissa giornaliera
- Non necessità di monitoraggio dell'anticoagulazione
- Elevata efficacia e sicurezza
- Significativa riduzione del rischio emorragico
- Inizio e termine d'azione rapidi: non necessità di bridge con eparina
- Minime interazioni farmacologiche
- Assenza di interazioni alimentari

Svantaggi

- Aggiustamento empirico del dosaggio
- Necessità di nuovi test laboratoristici da eseguire in caso di eventi emorragici o trombotici
- Difficoltà di valutare l'aderenza del paziente alla terapia
- Mancanza di antidoto in caso di sovradosaggio o emorragie
- Inizio e termine d'azione rapidi: potenziale svantaggio nei pazienti con bassa aderenza terapeutica
- Possibile ridotta consapevolezza della terapia da parte del paziente
- Costo elevato

conclusioni

Quando AVK?

- *FA valvolare*
- TTR > 70%
- preferenza del paziente
- ClCr < 30 ml/min
- storia di emorragie digestive
- CAD/PCI

Quando i Nuovi?

- maggior protezione
- se INR instabile
- difficoltà logistiche per INR
- preferenza del paz.
- interazioni farmaci/cibo-AVK
- ClCr > 30 ml/min
- anziani

conclusioni

I nuovi NAO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) hanno dimostrato di essere sicuri, vantaggiosi ed efficaci in misura uguale o maggiore, rispetto agli AVK

Favoriscono un maggiore utilizzo clinico nella prevenzione dello stroke da FA (pazienti non trattati ma eligibili es anziani).

Minori interazioni con cibo (vit K) e farmaci rispetto al warfarin rendendo inutile il controllo INR

Non ci sono studi di confronto diretto tra i nuovi NAO testati nei trial clinici (non sovrapponibili) e , pertanto, le caratteristiche del paziente, il contesto clinico, la compliance e il costo possono guidare la scelta tra i 3.

Il dabigatran è stato approvato da FDA,EMA, AIFA e sarà prossimamente pescrivibile

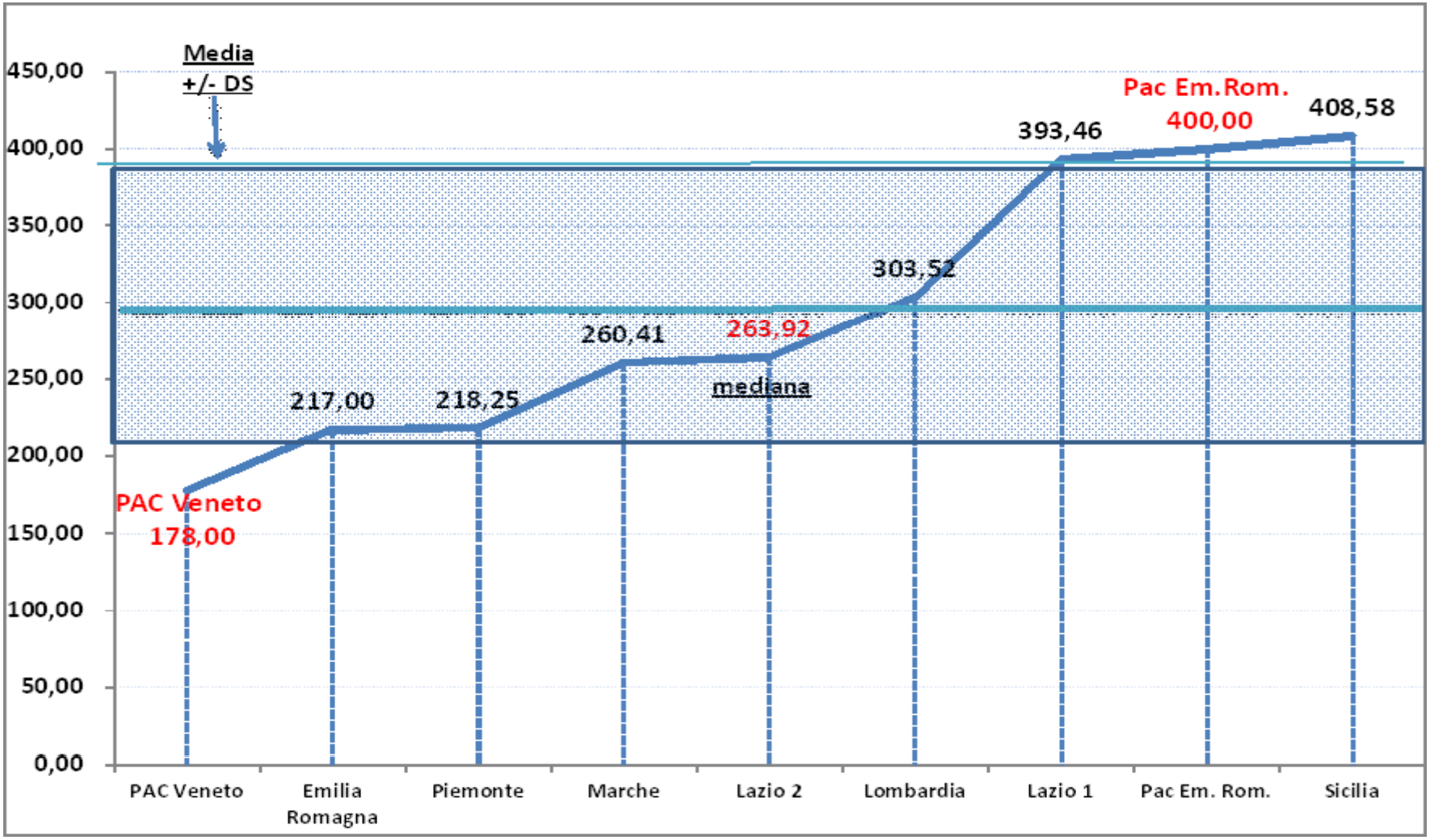
Il rivaroxaban e l'apixaban sono approvati da FDA e EMA

Costo degli eventi correlati alla FA

COSTI RELATIVI AD UN TRIMESTRE !!!

Evento	Costo/tariffa	Fonte
Ricovero, recupero e trattamento del paziente dalla dimissione alla fine del trimestre		Lucioni et al 2010
Ictus fatale	€ 4.000,00	
Ictus lieve	€ 9.350,00	
Ictus moderato	€ 14.500,00	
Ictus grave	€ 27.500,00	
Malattie cerebrovascolari specifiche eccetto attacco ischemico transitorio	€ 3.927,00	DRG 14
Interventi vascolari intracranici con diagnosi principale di emorragia	€ 10.401,00	DRG 1
Interventi vascolari extracranici	€ 4.736,00	DRG 5
Attacco ischemico transitorio e occlusioni precerebrali	€ 2.460,00	DRG 15
Malattie cardiovascolari con infarto miocardico acuto e complicanze cardiovascolari dimessi vivi	€ 4.884,00	DRG 121
Malattie cardiovascolari con infarto miocardico acuto senza complicanze cardiovascolari dimessi vivi	€ 3.889,00	DRG 122
Malattie cardiovascolari con infarto miocardico acuto, morti	€ 3.511,00	DRG 123
Embolia Polmonare	€ 4.297,00	DRG 78
Emorragia Gatrointestinale con cc	€ 3.612,00	DRG 174
Emorragia Gatrointestinale senza cc	€ 2.145,00	DRG 175

Costo annuo/paziente del monitoraggio per il trattamento con Warfarin



Fonte: Studio ANMDO, Tor Vergata, Gemelli 2012. Presentazione orale ANMDO nazionale Torino 2012

L'uso del Warfarin (7 centesimi/cpr/giorno) rappresenta un vero risparmio???

Prezzo per una terapia giornaliera con Dabigatran nei vari paesi Europei

Paese	Prezzo	La prescrizione di Dabigatran è limitata ad alcune categorie di specialisti?		I pazienti trattati con Dabigatran devono effettuare controlli o follow-up presso i centri TAO?	
		NO	SI	NO	SI
SPAGNA	€ 2,10	X	-	X	-
DANIMARCA	€ 2,30	X	-	X	-
UK	€ 2,70	X	-	X	-
GRECIA	€ 3,19	-	cardiologi, patologi, MMG and neurologi	X	-
PORTOGALLO	€ 3,36	X	-	X	-
GERMANIA	€ 2,50	X	-	X	-
AUSTRIA	€ 2,65	X	-	X	-

Per un anno di terapia con Dabigatran ad esempio in Germania si spendono **912**euro rispetto ai **14.500 euro** che si sarebbero spesi nei soli primi tre mesi se il paziente fosse andato incontro ad un ICTUS MODERATO .....

Gli antagonisti della vitamina K (COUMADIN E SINTROM) sono stati fino ad ora gli unici ANTICOAGULANTI ORALI disponibili e sono considerati i farmaci di riferimento per la prevenzione primaria e secondaria dello stroke in corso di fibrillazione atriale ma i nuovi hanno dimostrato efficacia e sicurezza.

IERI , OGGI



DOMANI !!

