

Centro TAO 227

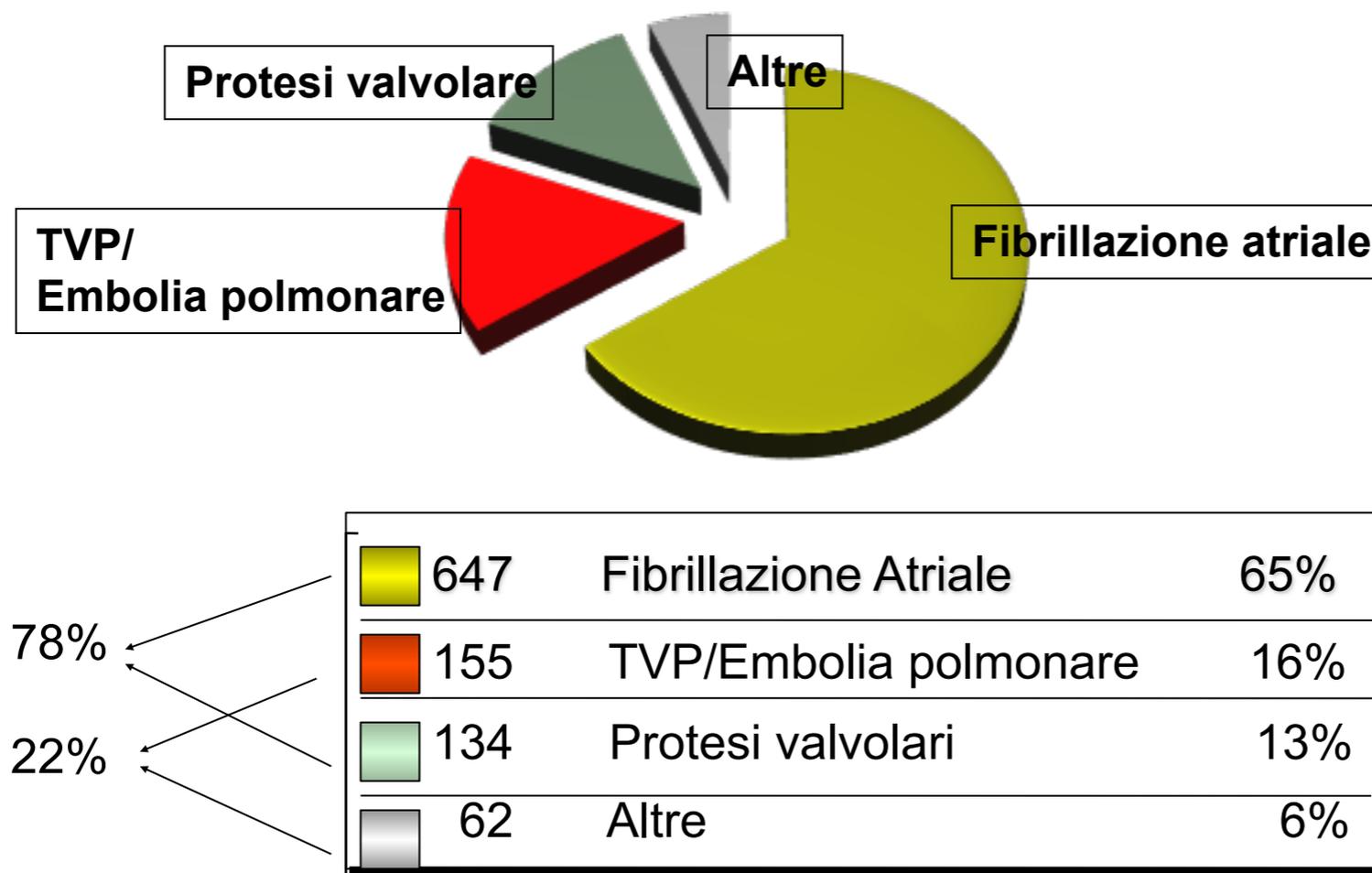
Indicazioni alla terapia anticoagulante

Bucherini





Centro 227 FCSA - Faenza (AUSL Ravenna)



Ottobre 2011

Indicazioni alla terapia anticoagulante orale

Considerazioni sulle indicazioni cliniche suddivise in sottogruppi

Indicazioni certe

Patologia cardiaca

Se rischio elevato (protesi valvolari meccaniche mitrale) INR range 3-4 con target 3.5;

Rischio intermedio (protesi valvolare aorta) INR range 2.5-3.5 con target 3;

Rischio basso protesi biologica (solo 3 mesi) e Fibrillazione atriale = INR range 2-3 con target 2.5

Altre indicazioni : Trombosi endovitaria, FA valvolare e non valvolare, cardioversione elettrica, ipertensione polmonare primitiva. Ictus acuto cardio embolico.

Indicazioni alla terapia anticoagulante orale

Considerazioni sulle indicazioni cliniche suddivise in sottogruppi

Indicazioni certe

Patologia venosa

Se rischio elevato: Trombosi Venosa Profonda (TVP con positività anticorpi antifosfolipide e/o patologia recidivante) INR range 2.5-3.5 con target 3;

Se rischio intermedio basso: TVP arti inferiori, siti inusuali ed embolia polmonare INR range 2-3 con target 2.5 (se secondaria durata 3-6 mesi se idiopatica durata di 6-12 mesi)

Indicazioni incerte

Patologia cardiaca

Valvulopatia mitralica in ritmo sinusale (RS) , cardiomiopatia dilatativa in RS stabile, cardiomiopatia post infartuale, By-pass aorto-coronarico e PTCA, Angina instabile, ictus acuto cardioembolico = INR range 2-3 con target 2.5

Patologia artero-venosa

Ictus acuto da sub occlusione vasi extra o intracranici, arteriopatía periferica con by-pass infrainguinale ad alto rischio di occlusione, LAC e tromboembolismo arterioso (?), arteriopatía organica degli arti inferiori cronica = INR range 2-3 con target 2.5

Controindicazioni alla terapia anticoagulante orale (warfarin)

Assolute: TAO gravidanza primo trimestre e ultime 4-6 settimane; recente emorragia maggiore etc

Relative: malattie psichiatriche, insuff. renale, malattie emorragiche GI (angiodislasia), alterazioni della emostasi, malattie epatiche, scompenso refrattario, ictus recente, ipertensione arteriosa etc

Manovre chirurgiche

Manovre chirurgiche semplici

(biopsie cutanee e mucose piccola chirurgia, estrazioni dentarie senza incisione, endoscopie senza biopsia, intervento di cataratta semplice) *non variare TAO (controllare valore in range)*

Intervento con rischio emorragico (con rischio tromboembolico basso FA o trombosi venosa da più di 3 mesi) *ridurre warfarin fino a INR 1,5-2* (Preferibile la **bridge therapy** in pazienti portatori di protesi o con trombosi atriale o ventricolare e in caso di interventi con rischio tromboembolico maggiore quali coronarografia, chirurgia addominale e ortopedica, neurochirurgia)

Chirurgia maggiore

(biopsie profonde, e attuare la “bridge therapy” anestesia peridurale toracentesi, rachicentesi, paracentesi) *sospendere warfarin alcuni giorni prima.*

Paziente a rischio trombotico elevato

Giorno -5: Stop anticoagulante orale 5 (cinque) giorni prima intervento;

Giorno -4: inizio EBPM **se il paziente era in acenocumarolo** e in range terapeutico al momento della sospensione

Giorno -3: inizia EBPM **se il paziente era in warfarin** e in range terapeutico al momento della sospensione NB. EBPM a dose piena (es. Enoxaparina: 80 U/kg x 2);

Giorno -2: Enoxaprina dosaggio 80 mgU/kg x2

Giorni -1 : Ultima somministrazione EBPM 24 prima dell'intervento. Controllo INR 24 ore prima dell'intervento

Intervento con INR <1.5

Giorni +1 - Riprendere EBPM alle stesse dosi la mattina successiva (almeno 12 ore dopo l'uscita dalla sala e se emostasi sicura), o dopo 48 se intervento ad alto rischio emorragico (valutare in quest'ultimo caso se somministrare EBPM a bassa dose nelle prime 24-48 ore);

Riprendere TAO ad una dose del 50% superiore a quella abituale (se emostasi sicura e se il paziente è in grado di assumere farmaci per os).

Giorno + 2: proseguire TAO ad una dose del 50% superiore a quella abituale

Giorno + 3: e successivi: proseguire TAO alla dose abituale

Sospendere l'EBPM dopo due giorni con INR superiore a 2 (o a 2.5 per pazienti a target 3).

Paziente a rischio trombotico basso

Giorno -5: sospensione TAO

Giorno -4: inizio EBPM se il paziente era in acenocumarolo ed in range terapeutico al momento della sospensione;

Giorno -3: inizio EBPM se il paziente era in warfarin ed in range terapeutico al momento della sospensione; Usare dosi di EBPM profilattiche ogni 24 ore: enoxaparina 4000 U sc o reviparina 4.200 sc;

Giorni -2: Enoxaprina dosaggio profilassi

Giorno -1 Ultima somministrazione 24 ore prima dell'intervento. Controllo INR 24 ore prima dell'intervento

Intervento con INR <1,5.

Riprendere EBPM a dosi profilattiche la mattina successiva (almeno 12 ore dopo l'uscita dalla sala e se emostasi sicura).

Giorno + 1: riprendere TAO ad una dose del 50% superiore a quella abituale (se emostasi sicura e se il paziente è in grado di assumere farmaci per os).

Giorno + 2: proseguire TAO ad una dose del 50% superiore a quella abituale

Giorno + 3 e successivi: proseguire TAO alla dose abituale

Sospendere l'eparina dopo due giorni con INR superiore a 2 (o a 2.5 per pazienti a target 3)

Scoagulare ? Non scoagulare ?

indicazioni

controindicazioni

condizioni a rischio emorragico

problemi di gestione



INDICAZIONI ALLA TERAPIA ANTICOAGULANTE

CONSOLIDATE* (condivise)

INDICAZIONI INCERTE

NON CONDIVISE

*accettate in modo uniforme dalla letteratura nazionale e internazionale e dalle diverse Società Scientifiche

CONDIVISE

TROMBOSI VENOSA PROFONDA DEGLI ARTI, TROMBOSI VENOSA DEI SITI INUSUALI ED EMBOLIA POLMONARE

Si raccomanda iniziale terapia eparinica seguita da TAO a target 2.5 per un periodo **variabile** dai tre mesi a tutta la vita in relazione a fattori di rischio di recidiva.

La durata della terapia è variabile **da 3 mesi** (TVP/EP secondarie a causa rimovibile) **a 6 mesi** o indefinita se TVP idiopatiche o con fattori di rischio persistenti.

Nei pazienti con **malattia recidivante**, trombofilie maggiori (deficit ATIII, omozigosi per il fattore V Leiden o II protrombina 20210, deficit multipli combinati), eventi in siti inusuali, ipertensione polmonare severa, espressione clinica particolarmente severa dell'embolia polmonare. *Le indicazioni sulla durata vengono date dal reparto o dal servizio che prende in carico il paziente (**tempo indefinito**).*

CONDIVISE

PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEL PAZIENTE CHIRURGICO O ORTOPEDICO

Si raccomanda la TAO a target INR 2 nei pazienti in cui è controindicata la profilassi eparinica.

IPERTENSIONE POLMONARE PRIMITIVA

Si raccomanda TAO con target INR 2.5 (la valutazione comunque va considerata da chi prende in carico il paziente).

SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Vi è indicazione a TAO in caso di TROMBOEMBOLISMO VENOSO con INR range 2-3 e target 2.5.

Si ricerca un INR target maggiore = 3.5 in caso di recidiva durante terapia ben condotta.

Nel caso di prima trombosi secondaria ad evento provocativo la terapia può essere sospesa dopo 6 mesi.

Nelle forme idiopatiche e/o ricorrenti andrà proseguita per tutta la vita .

ICTUS ACUTO CARDIOEMBOLICO

I pazienti con ictus cardioembolico con lesione piccola o moderata (< 30% di un emisfero) nei quali una TAC eseguita 48 ore dopo l'evento escluda una evoluzione emorragica, devono essere trattati con eparina seguita dalla TAO con target INR = 2.5.

Se focolaio ischemico esteso (> 30% di un emisfero) è bene attenersi alle indicazioni del servizio o reparto che prende in cura il paziente..

INDICAZIONI INCERTE

VALVULOPATIA MITRALICA REUMATICA IN RITMO SINUSALE STABILE

Deve essere valutata in base individuale considerando età, rischio emorragico dimensioni striali e entità stenosi

CARDIOMIOPATIA DILATATIVA IN RITMO SINUSALE STABILE

È indicata in caso di episodi embolici e trombosi endocavitaria con target INR 2.5. negli altri casi va considerata individualmente.

3) CARDIOPATIA POST-INFARTUALE IN RITMO SINUSALE STABILE

In caso di alto rischio tromboembolico (infarto Q anteriore, grave difetto della funzione elettiva, trombosi murale, storia di embolia sistemica) può essere considerato la TAO per almeno tre mesi a target INR 2.5 in associazione con ASA 100-325 mg die.

ICTUS ACUTO DA SUBOCCLUSIONE VASI EXTRA O INTRACRANICI (CEREBRALE MEDIA). TIA RIPETUTI NON CARDIOEMBOLICI DURANTE TERAPIA ANTIAGGREGANTE BEN CONDOTTA. DISSECAZIONE GROSSI TRONCHI ARTERIOSI.

Nel caso sia posta indicazione a TAO il target INR è 2.5

INCERTE

ARTERIOPATIA PERIFERICA CON BY-PASS INFRAINGUINALI AD ALTO RISCHIO DI OCCLUSIONE

Si raccomanda TAO a INR target 2.5 associata ad ASA 80-325 mg die.
LAC e TROMBOEMBOLISMO ARTERIOSO

L'indicazione a TAO viene stabilita su base individuale come alternativa a terapia antiaggregante. Anche l'intensità e la durata possono essere personalizzate in base alla gravità dell'evento e al rischio emorragico.

INDICAZIONI INCERTE O NON CONDIVISE

Prolasso mitrale, calcificazione dell'anulus mitralico, valvulopatia aortica e tricuspидali, forame ovale pervio e aneurisma setto interatriale, in ritmo sinusale stabile in assenza di sicuri episodi di tromboembolismo arterioso periferico e cerebrale.

BY-PASS A-C e PTCA

ANGINA INSTABILE

ICTUS ACUTO NON CARDIOEMBOLICO

ARTERIOPATIA ORGANICA DEGLI ARTI INFERIORI CRONICA

**Terapia anticoagulante gli inibitori diretti della
trombina e del fattore X attivato
NOAC**

Dott. Eugenio Bucherini

Come utilizzare al meglio i nuovi anticoagulanti orali

Riflessioni sulla ricerca clinica sistematica...

l'assenza di metodi sistematici per valutare i risultati della ricerca hanno ritardato per anni l'introduzione di terapie efficaci e perpetuato l'uso di trattamenti inutili, se non addirittura dannosi.

In cardiologia...

all'inizio degli anni 90 le terapie raccomandate nei pz. con IMA non erano in linea con la ricerca già pubblicata, proprio per la mancanza di metodi per sintetizzare le evidenze disponibili.

Infatti la trombolisi veniva ancora indicata come terapia sperimentale - anche se da oltre un decennio esistevano inconfutabili prove di efficacia - e gli antiaritmici continuavano ad essere raccomandati, nonostante la ricerca avesse dimostrato che aumentavano la mortalità.

Cartabellotta N. 2013

Limiti della terapia anticoagulante attuale

● Antagonisti della vitamina K (VKA)

- Azione iniziale lenta
- Finestra terapeutica ristretta / monitoraggio frequente
- Interazione con farmaci / alimenti
- Scarsa compliance
- Elevato rischio di emorragie (3.4% per anno)

● Eparina

- Uso parenterale

● Obiettivo dello sviluppo clinico

- Farmaco “ideale”



NAO: farmaco ideale?

La **ricerca farmacologica** si è proposta di ovviare agli inconvenienti degli AVK cercando di sviluppare farmaci orali NAO (nuovi anticoagulanti orali)

1. sostanze più potenti con caratteristiche di sicurezza almeno sovrapponibili AVK
2. meccanismo di azione che ne renda più semplice la gestione del dosaggio (anticoagulante più sicuro) “mission difficile” perchè un anticoagulante per essere tale deve essere efficace (!?!);
3. ridurre le interazioni farmacologiche e la variabilità inter ed intra individuale;
4. evitare il controllo di laboratorio e pertanto il peso del monitoraggio preferenza per il paziente di avere un farmaco più accessibile;
5. aumentare il numero di pz. che utilizzano gli anticoagulanti (oggi secondo alcuni il 30% circa dei pz. non fanno terapia, secondo altri 50% soprattutto per il peso di controlli di laboratorio);

NAO

(comune denominatore)

1. sono piccole molecole sintetiche che agiscono su un singolo fattore diretto ma reversibile di fattori coinvolti nella via comune della coagulazione;
2. hanno una emivita relativamente breve (8-15 ore) somministrazione bi-giornaliero o mono-giornaliero;
3. ottima disponibilità orale ed un rapido assorbimento (Cmax 2-4 ore)
4. eliminazione è renale soprattutto per il dabigatran (non così per apixaban e rivaroxaban)
5. effetto biologico altamente predicibile se dati a dose fissa (non lo è per il Warfarin);
6. non sono necessari controlli di laboratorio (oggi non c'è nessun test validato per avere controlli in situazioni critiche... ma nella routine non c'è bisogno di test)
7. non antidoti salvo per il betrixaban ma ancora non in commercio

Gatranici-Xabani dove agiscono...

Via intrinseca

(contatto con superficie non endoteliale)

Via estrinseca

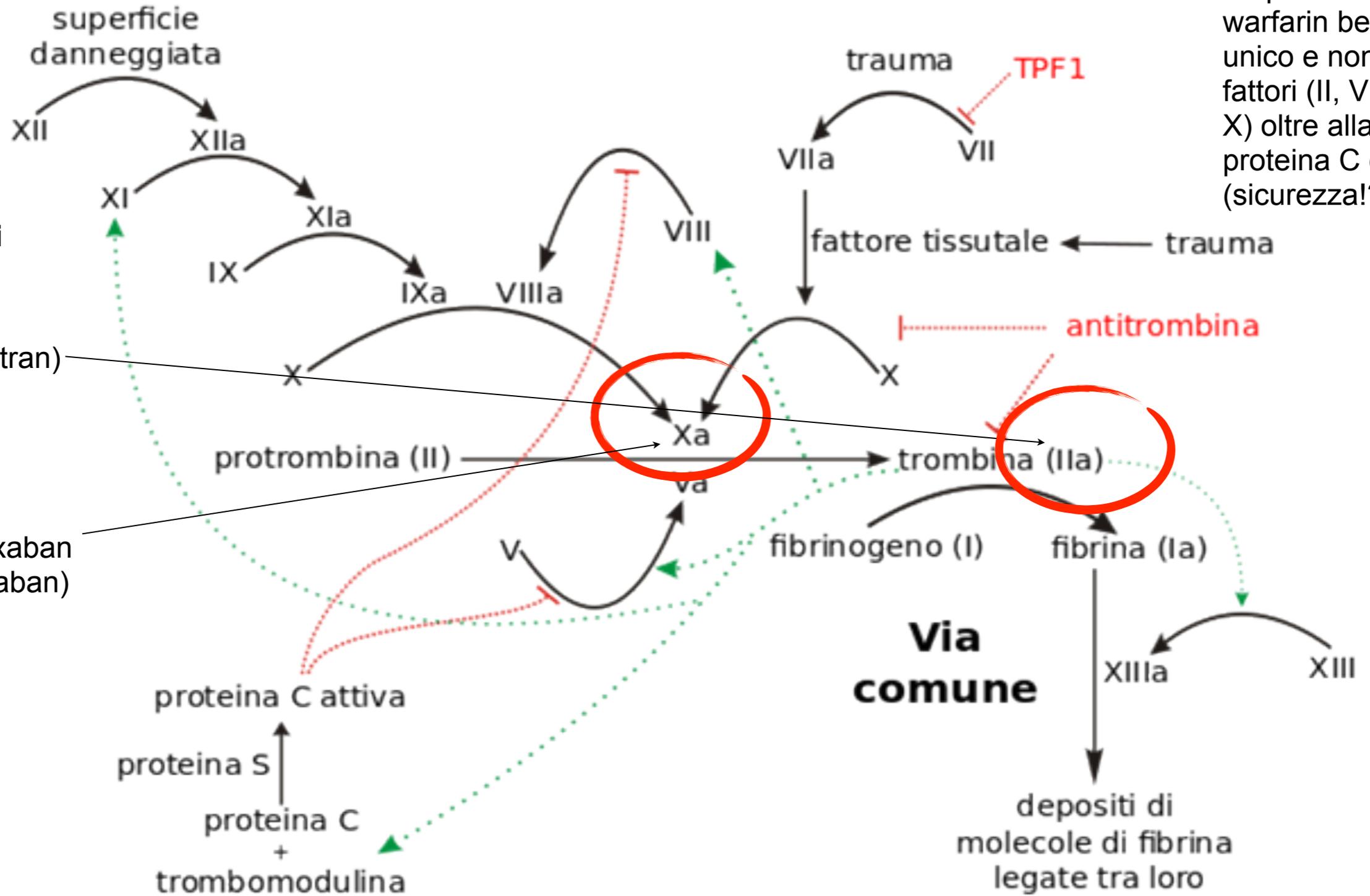
(trauma a livello tissutale)

Rispetto al warfarin bersaglio unico e non su più fattori (II, VII, IX, X) oltre alla proteina C ed S (sicurezza!?)

inibitori diretti

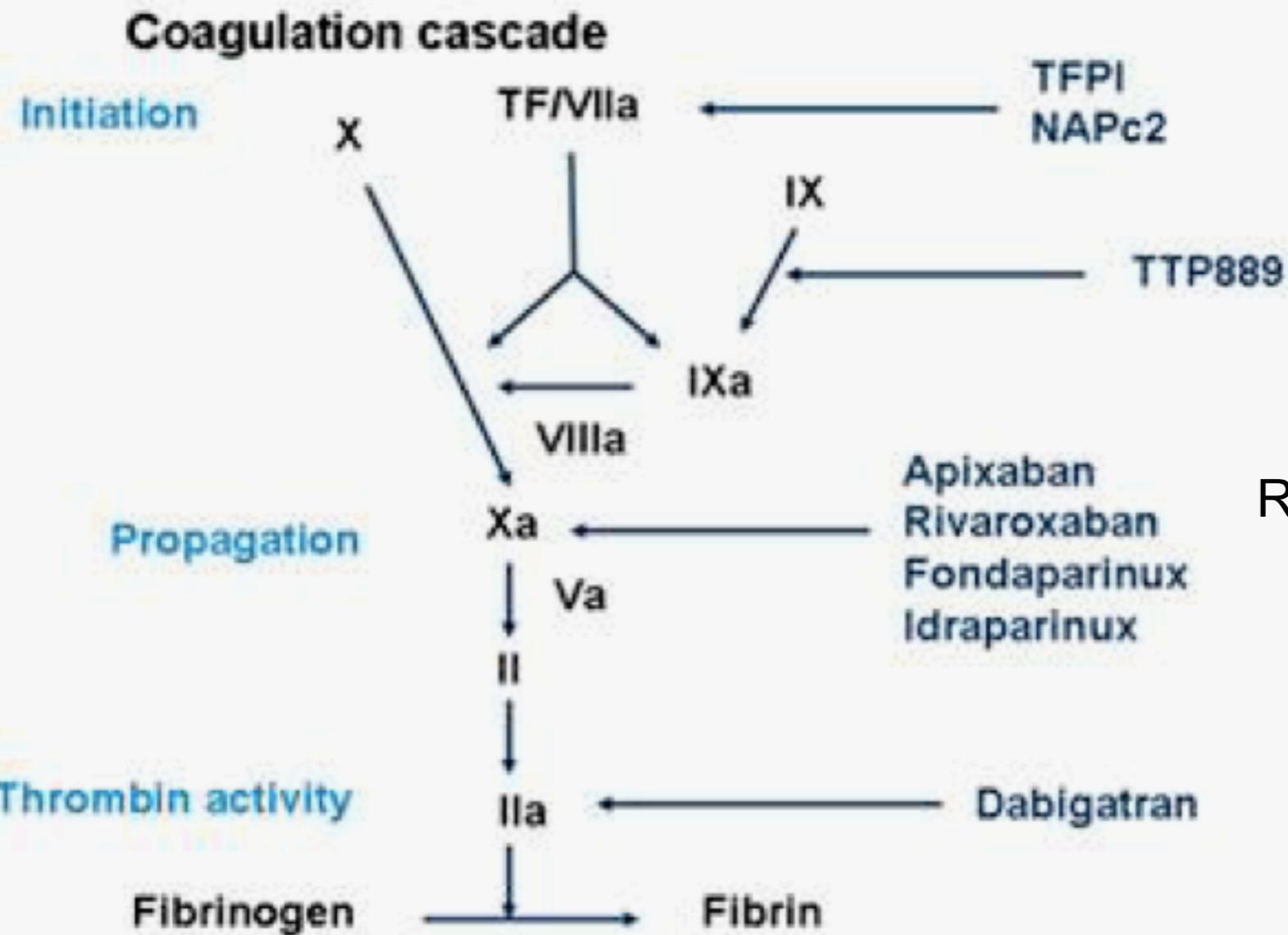
★ **fattore II**
(Dabi-gatran)

♣ **fattore X**
(Rivaroxaban ed Apixaban)



NAO o VAO ????

New Anticoagulants



ROCKET - ARISTOTLE
2011

RE-LY 2009

TF: Tissue factor
TFPI: Tissue factor pathway inhibitor

Medscape

Indicazioni cliniche in cui vengono (sono stati) studiati

- Profilassi primaria e secondaria in **chirurgia ortopedica maggiore**;
- Profilassi primaria e secondaria **Stroke cardioembolico della FA N.V.**
- **Trattamento DVT e/o EP** precoce, globale o post-fase eparinica (oggi viene focalizzato soprattutto il periodo estensivo soprattutto dopo il periodo prefissato di terapia anticoagulante, rischio di recidiva TEV idopatici, alto);
- **Trattamento SCA (???)** discussioni aperte sulla idoneità di questi tre farmaci, Rivaroxaban in america in corso di approvazione, ma con qualche remora o perplessità(ATLAS) EMA già approvato (aprile 2013), Apixaban (APPRAISE study (interrotto 14-15 mese) per eccessivi sanguinamenti).

PROFILASSI IN ORTOPEDIA



Esperienze recenti con NAO nella ns. AUSL

U.O.C di Ravenna, Lugo, Faenza
U.O.S. di Ortopedia Programmata

Negli ultimi 2 anni hanno trattato circa 400 protesi di anca e 150 di protesi di ginocchio utilizzando come profilassi: Xarelto 10 mg una cps die 6-8 ore dopo l'intervento chirurgico per 35 giorni (5 settimane).

Non riferiti episodi di intolleranza.

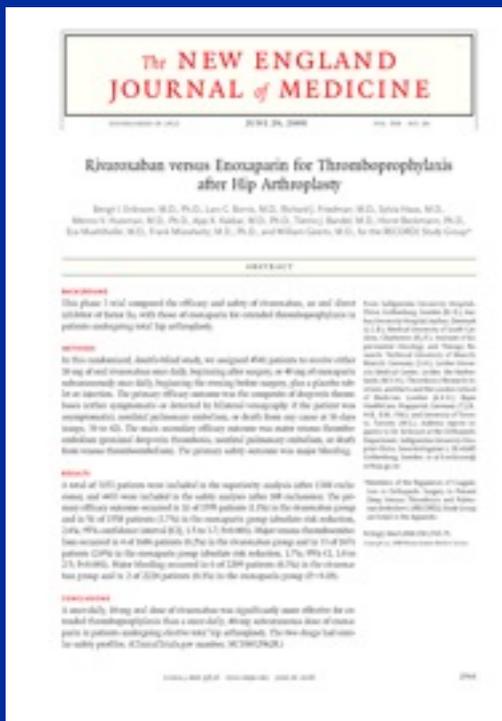
Non alterazioni specifiche emocogulative (4-5 ematomi svuotamento chirurgico).

Non difficoltà alla assunzione (nausea post-anestesia)

Studi RECORD: pubblicazioni

RECORD 1

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



RECORD 2

THE LANCET



RECORD 3

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



RECORD 4

THE LANCET



THR: Rivaroxaban superior to enoxaparin

Eriksson BI et al.
N Engl J Med 2008;
358:2765–2775

THR: Rivaroxaban long-term superior to enoxaparin short-term

Kakkar AK et al.
Lancet 2008;
372:31–39

TKR: Rivaroxaban superior to enoxaparin

Lassen MR et al.
N Engl J Med 2008;
358:2776–2786

TKR: Rivaroxaban superior to enoxaparin

Turpie AGG et al.
Lancet 2009;
373:1673–1680

RECORD: Fase III prevenzione VTE chirurgia ortopedica maggiore



*Followed by oral placebo for 3 weeks

Eriksson *et al.* *New Engl J Med* 2008; Kakkar *et al.* *Lancet* 2008; Lassen *et al.* *New Engl J Med* 2008;
Turpie *et al.* *Lancet* 2009

RECORD: Fase III prevenzione VTE chirurgia ortopedica maggiore



Study		Rivaroxaban therapy Dose	Rivaroxaban therapy Duration	Enoxaparin therapy Dose	Enoxaparin therapy Duration
RECORD 1	THR	10 mg od	5 weeks	40 mg od	5 weeks
RECORD 2	THR	10 mg od	5 weeks	40 mg od	2 weeks*
RECORD 3	TKR	10 mg od	2 weeks	40 mg od	2 weeks
RECORD 4	TKR	10 mg od	2 weeks	30 mg bid	2 weeks

*Followed by oral placebo for 3 weeks

Eriksson *et al.* *New Engl J Med* 2008; Kakkar *et al.* *Lancet* 2008; Lassen *et al.* *New Engl J Med* 2008;
Turpie *et al.* *Lancet* 2009

Orthopedic Surgery

Efficacy outcome of NOACs

	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
vs. Enoxaparin EU-Regimen: <ul style="list-style-type: none"> 1x 40mg Preop start 	RECORD 1 THR, N=4.541	RE-NOVATE THR, N=3.494	Advance 3 THR, N=5.407
	RECORD 2 THR, N=2.300	RE-MODEL TKR, N=2.076	Advance 2 TKR, N=3.057
	RECORD 3 TKR, N=2.531	RE-NOVATE II TKR, N=2.055	
vs. Enoxaparin US-Regime: <ul style="list-style-type: none"> 2x 30mg Postop start (12-24h) 	RECORD 4 TKR, N=2.300	RE-Mobilize N=2.715	Advance 1 TKR, N= 3.195

- superiority:**
Superior efficacy and comparable safety or comparable efficacy with superior safety
- Non-inferiority:**
Non-inferiority concerning efficacy and safety
- inferiority:**
Non-inferiority concerning efficacy not achieved

Riassunto risultati studi RECORD

Table 5

Rivaroxaban for thromboprophylaxis in major orthopaedic surgery.

Study (patients, n)	Indication	Study arms†	Main efficacy outcome*	NNT
RECORD 1 [9] (4541)	Total hip arthroplasty	Rivaroxaban 10 mg	1.1% (p <0.001)	38
		Enoxaparin 40 mg o.d.	3.7%	
RECORD 3 [10] (2531)	Total knee arthroplasty	Rivaroxaban 10 mg	9.6 % (p <0.001)	11
		Enoxaparin 40 mg o.d.	18.9%	
RECORD 4 [11] (2300)	Total knee arthroplasty	Rivaroxaban 10 mg	6.9% (p = 0.012)	31
		Enoxaparin 30 mg b.i.d.	10.1%	
RECORD 2 [12] (2509)	Total hip arthroplasty	Rivaroxaban 10 mg	2.0% (p <0.001)	14
		Placebo**	9.3%	

* Composite of total VTE (any DVT, non-fatal PE) and death from all causes up to the end of treatment period

** Following an initial 12-day period with enoxaparin 40 mg/day

† All studies double-blind, with independent outcomes adjudication committee

NNT stands for number needed to treat in order to avoid one event, compared to the control treatment

Valutazione pubblica di EMA

«Sussiste una **chiara superiorità di rivaroxaban 10 mg/die rispetto allo standard di confronto enoxaparina 40 mg/die** nella prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori.»

(EMA - RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE EUROPEA (EPAR) XARELTO, pag. 35)



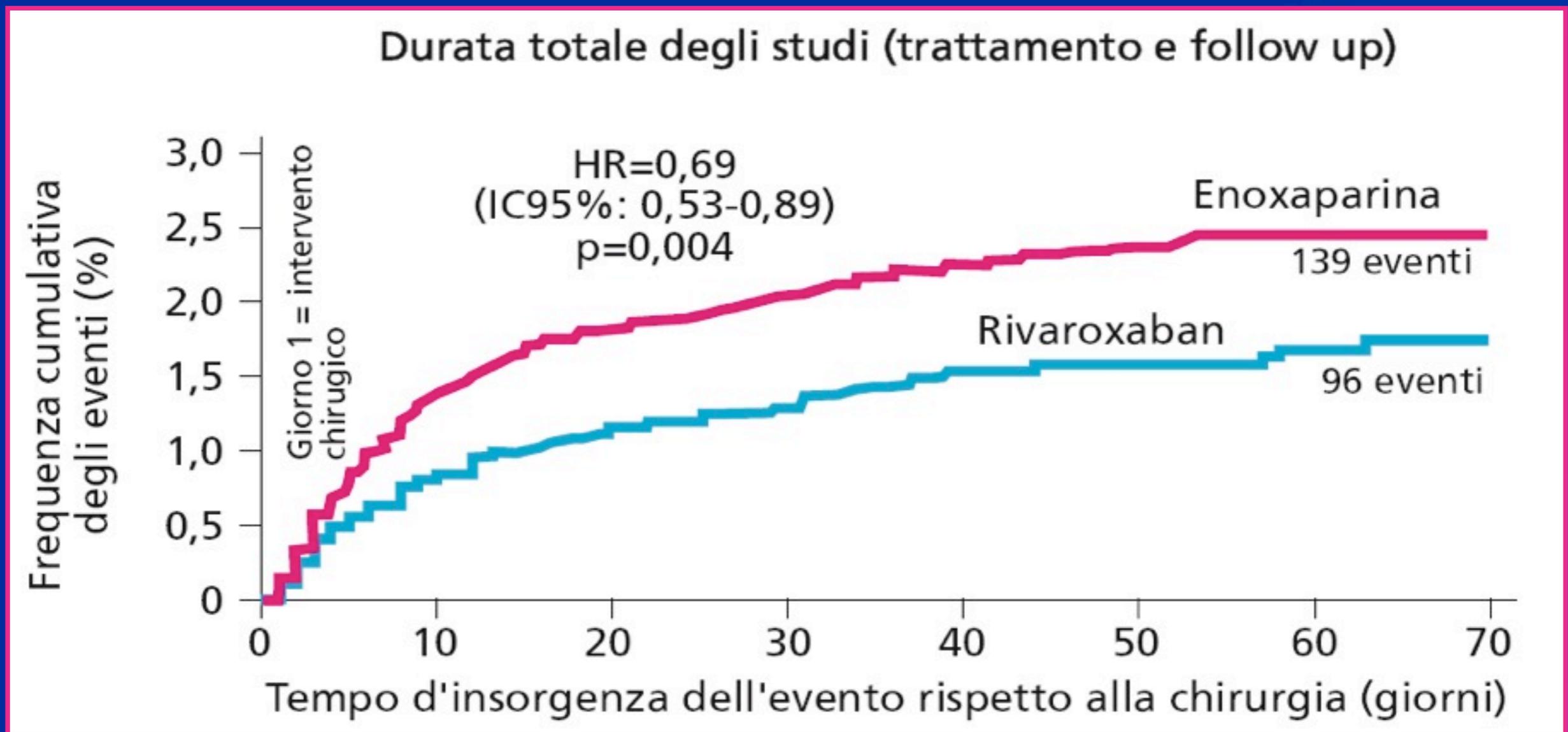
European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

Doc.Ref.: EMEA/543519/2008

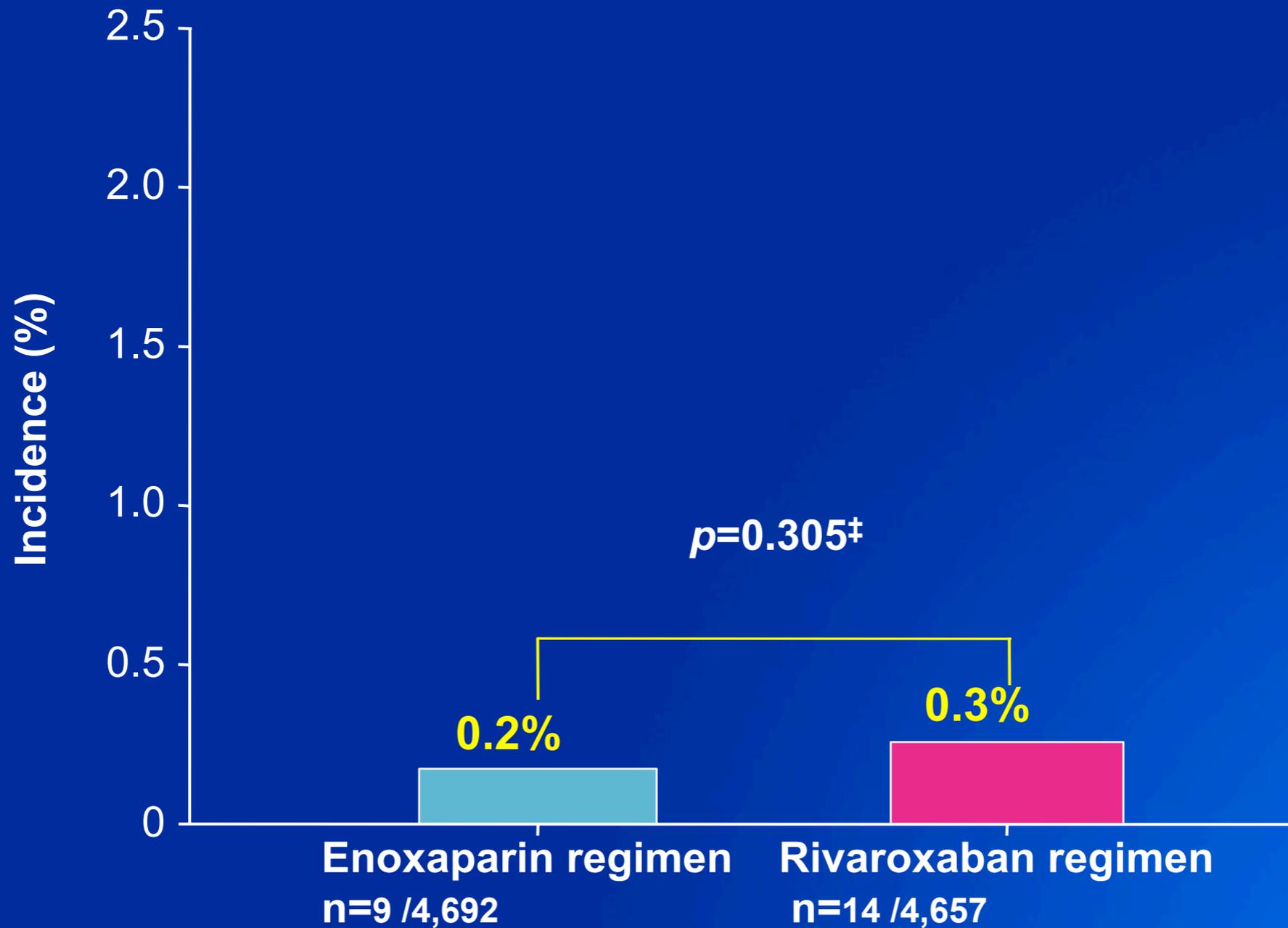
RIVAROxabAN - RECORD 1 - 4

Pooled analysis

BENEFICIO CLINICO NETTO : Composito di morte, IM, ictus, TEV sintomatico e sanguinamento maggiore



Sanguinamenti maggiori alla fine del periodo di trattamento



*5 weeks in RECORD1 and RECORD2 (includes placebo-controlled period in RECORD2) and 2 weeks in RECORD3; †Fisher's exact 2-sided p -value for the difference between the two groups; safety population, $n=9,349$
Eriksson B, et al. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91-B:636-644

Le caratteristiche ed i risultati dei tre studi più importanti nella FA us warfarin

- **RE-LY** (studio in aperto- 18.113 pz) due dosaggi
dabigatran 110 mg x 2 (6.015 pz)
150 mg x 2 (6076 pz)
- **ROCKET** (studio condotto in cieco con doppia finzione -double dummy- su 14.264 pz) unico dosaggio
rivaroxaban 20 mg (15 mg paz 7131paz con clearance creatinina 30-49 ml/min)
- **ARISTOTLE** (studio condotto in cieco con doppia finzione -double dummy) su 18.210
5mg x 2 volte die
2,5mg x 2 volte die (paz>80 aa peso < 60 kg o creatinina >1,5 mg/dl (9120 pz)

Risultati per l'efficacia si cercava un criterio di non inferiorità rispetto al Warfarin. End point: tutti gli ictus ed l'embolia sistemica. Conferma della non inferiorità per tutti e superiorità del 300 mg. Sicurezza in tutti riduzione delle emorragie intracraniche più evidente per Apixaban

NB: Studi diversi con trial non corretti paragonare perchè farmaci usati su categorie diverse di pz.per es.il Rivaroxaban aveva pz. più compromessi. In realtà più è alto il valore di CHADS₂, più difficile è mantenere il paziente a range terapeutico di INR! CHADS₂ score pari a 3.5 (il 90% dei pazienti ROCKET AF avevano uno score di rischio maggiore di 3) rispetto ad un CHADS₂ medio pari a 2.1.

NAO: coerenza fra gli studi

- Data l'estrema eterogeneità degli studi con NAO e l'inadeguatezza metodologica a confrontare gli studi con i NAO tra loro è più opportuno valutare se esistano caratteristiche comuni tra i NAO che li differenzino rispetto allo Standard of Care.
- Lo studio di Dentali F et al. afferma infatti che tutti i NAO agiscono in modo diretto sulla fase finale della cascata della coagulazione e quindi differiscono dal meccanismo d'azione dei VKA.

metanalisi

Dentali Circulation 2012

Adam SS Ann Int. Med. 2012)

Gestione dei NAO (al pz. giusto)

- paz. con caratteristiche simili allo studio eseguito per esempio in cardio (CHADS score medio che inizia un trattamento antiocagulante (naive));
- chi ha avuto una pregressa emorragia intracranica soprattutto se intra parenchimale, sappiamo che può recidivare facilmente (riduzione stroke emorragici);
- pz. instabili alla TAO;
- pz. che chiedono il nuovo farmaco;
- problemi logistici assistenza per domiciliare integrata;

NOACs for A. Fib: some differences

European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

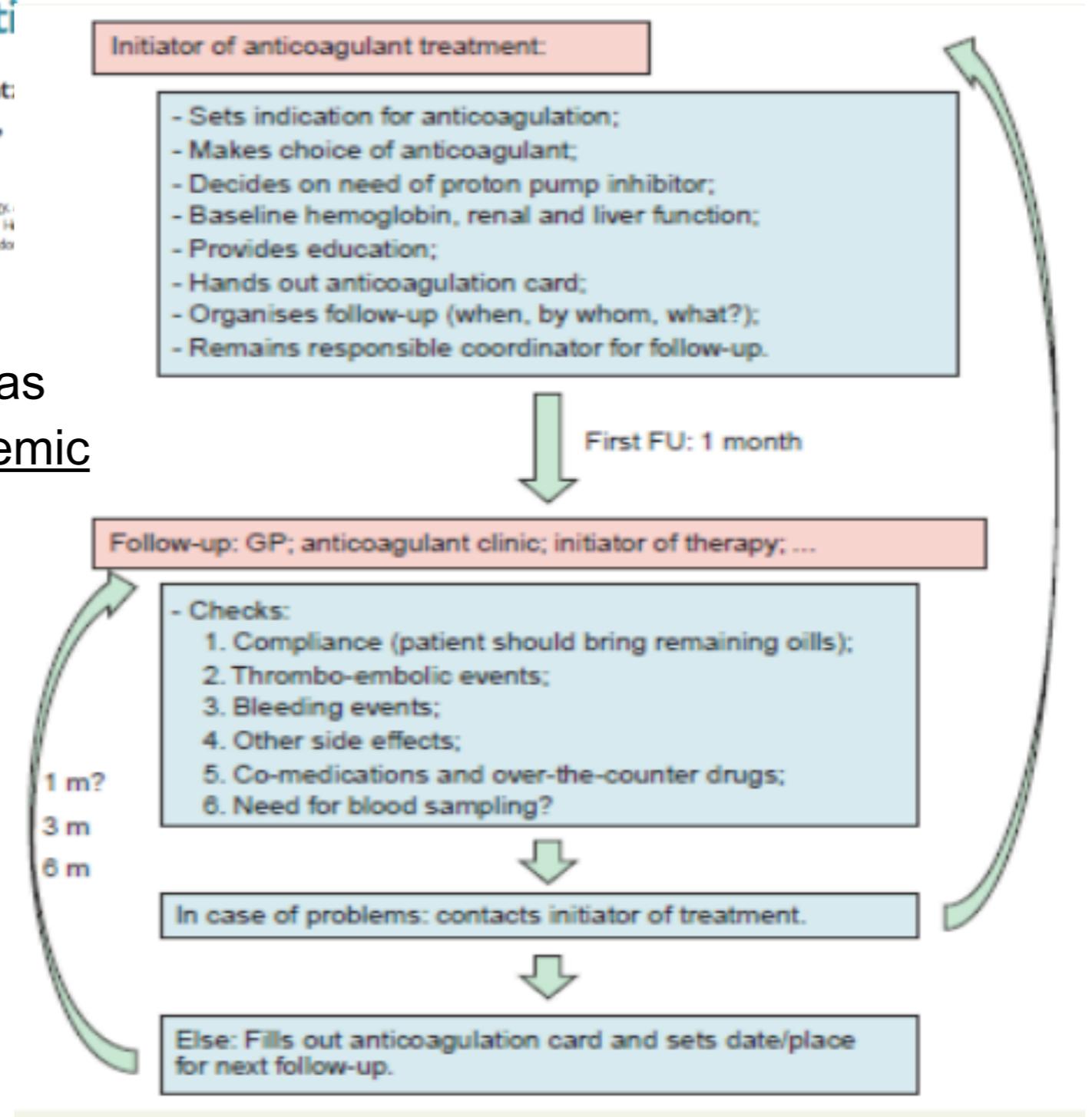
Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme¹, Marco Alings², Matthias Antz³, Werner Hacke⁴, Jonas Oldgren⁵, Peter Sinnaeve¹, A. John Camm⁶, and Paulus Kirchhof^{7,8}

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

Dabigatran at a dose of 150 mg was associated with a reduction in ischemic stroke

Rivaroxaban is a once a day drug associated with a lower rate of fatal bleeding

Apixaban was associated with a reduction in all cause mortality



Come passare da Warfarin o eparina ai NAO

(se TTR < 60% o se pz. con preferenza NAO ?!?!)

- come passare dalla warfarina ai NAO?
 - se INR sotto 2 si inizia subito i NA
 - se INR 2-3 si sospende warfain e si inizia quando INR sotto i 2 di solito dopo 48 ore dalla sospensione;
 - se INR >3 si sospende W controllo INR dopo 48 h
- come passsare da eparina a NAO
- in genere prima della dose successiva di EBPM o Fondaparinux,
- oppure dopo 90 min dalla sospensione di eparina ev.
- o quando aPTT rientrato nella norma.

Cosa fare prima di somministrare un NAO

- test coagulazione di base PT, aPTT, emocromo con piastrine,
- funzione epatica e renale
- Clearance della creatinina (sotto i 30 ml/min presentano limitazioni)
- anamnesi farmacologica per farmaci potenzialmente interferenti;
- spiegare bene al paziente la funzione del nuovo farmaco;
- dare al pz. indicazioni per riferire quale farmaco sta facendo;
- riferimento medico (specialista, centro o MMG)

Cosa fare durante trattamento con NAO...

- paz. con NAO va controllato clinicamente al 3, 6, 12 mese dall'inizio del trattamento poi annualmente;
- sapere chi può prescrivere il farmaco e come viene distribuito ma il prescrittore ha la responsabilità del follow-up del pz.;
- controllare la funzione renale almeno una volta anno ed ogni 6 mesi se clearance della creatina fra 30-50 ml/min o se età >75 anni;
- controllare aderenza (non è un antipertensivo, se non si prende per 2 gg conseguenze potenzialmente rilevanti);
- valutare persistenza al trattamento (es. dopo IMA a 6 mesi meno la metà dei paz. prende beta bloccanti e/o statine)

Linee Guida ESC per la gestione della FA



European Heart Journal (2010) 31, 2269–2409
doi:10.1093/eurheartj/ehq278

ESC GUIDELINES

Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)[†]

Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)*, Paulus Kirchhof (Germany), Gregory Y.H. Lip (UK), Ulrich Schotten (The Netherlands), Irene Savelieva (UK), Sabine Ernst (UK), Isabelle C. Van Gelder (The Netherlands), Nawwar Al-Attar (France), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Prendergast (UK), Hein Heidbuchel (Belgium), Ottavio Alfieri (Italy), Annalisa Angelini (Italy), Dan Atar (Norway), Paolo Colonna (Italy), Raffaele De Caterina (Italy), Johan De Sutter (Belgium), Andreas Goette (Germany), Bulent Gorenek (Turkey), Magnus Heidal (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Philippe Kolh (Belgium), Jean-Yves Le Heuzey (France), Piotr Ponikowski (Poland), Frans H. Rutten (The Netherlands).

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Alec Vahanian (Chairperson) (France), Angelo Auricchio (Switzerland), Jeroen Baer (The Netherlands), Claudio Cocconi (Italy), Verónica Dean (France), Gerassimos Filippatos (Greece), Christian Funck-Brentano (France), Richard Hobbs (UK), Peter Kearney (Ireland), Theresa McDonagh (UK), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Simons (Norway), Michał Tendera (Poland), Panos E. Vardas (Greece), Petr Widimsky (Czech Republic).

Document Reviewers: Panos E. Vardas (CPG Review Coordinator) (Greece), Vachta Agladze (Georgia), Etienne Aliot (France), Todor Balabanov (Bulgaria), Carina Blomstrom-Lundqvist (Sweden), Alessandro Capucci (Italy), Harry Crjffin (The Netherlands), Björn Dahlöf (Sweden), Thierry Fogliquet (France), Michael Gibson (Israel), Marnix Goethals (Belgium), Dietrich C. Gulba (Germany), Siow Yan Ho (UK), Robert J. M. Klautz (The Netherlands), Sedat Koca (Turkey), John McHurray (UK), Pasquale Perrone Filardi (Italy), Pekka Rautavaara (Finland), Maria Jesus Salvador (Spain), Marco J. Schalij (The Netherlands), Alexander Shpektor (Russian Federation), João Sousa (Portugal), Jarina Stopnicka (Poland), Hasso Uebers (Estonia), Jose Luis Zamorano (Spain), Igor Zupan (Slovenia).

The disclosures forms of the authors and reviewers are available on the ESC website www.escardio.org/guidelines

* Corresponding author: A. John Camm, St George's University of London, Cranmer Terrace, London SW17 0QS, UK. Tel: +44 20 8723 3474; Fax: +44 20 8723 3476; Email: jcam@sgul.ac.uk

The content of these European Society of Cardiology (ESC) Guidelines has been published for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of the ESC Guidelines may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC. Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of the European Heart Journal and its party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC.

[†] Other ESC entities having participated in the development of this document:

Association European Association of Echocardiography (ASE), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), Heart Failure Association (HFA), Working Group Cardiovascular Surgery, Development Anatomy and Pathology, Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Thrombosis, Acute Coronary Care, Vascular Heart Disease.

Councils: Cardiovascular Imaging, Cardiology Practice, Cardiovascular Primary Care.

Disclaimer: The ESC Guidelines represent the views of the ESC and were arrived at after careful consideration of the available evidence at the time they were written. Health professionals are encouraged to take full into account their own clinical judgment. The guidelines do not, however, override the individual responsibility of health professionals to make appropriate decisions in the circumstances of the individual patient, in consultation with that patient, and where appropriate and necessary the patient's guardian or carer. It is also the health professional's responsibility to verify the rules and regulations applicable to drugs and devices at the time of prescription.

© The European Society of Cardiology 2010. All rights reserved. For Permissions please email: permissions@oxfordjournals.org

2010

Downloaded from <http://eurheartj.aphapublications.org> by guest on October 18, 2010

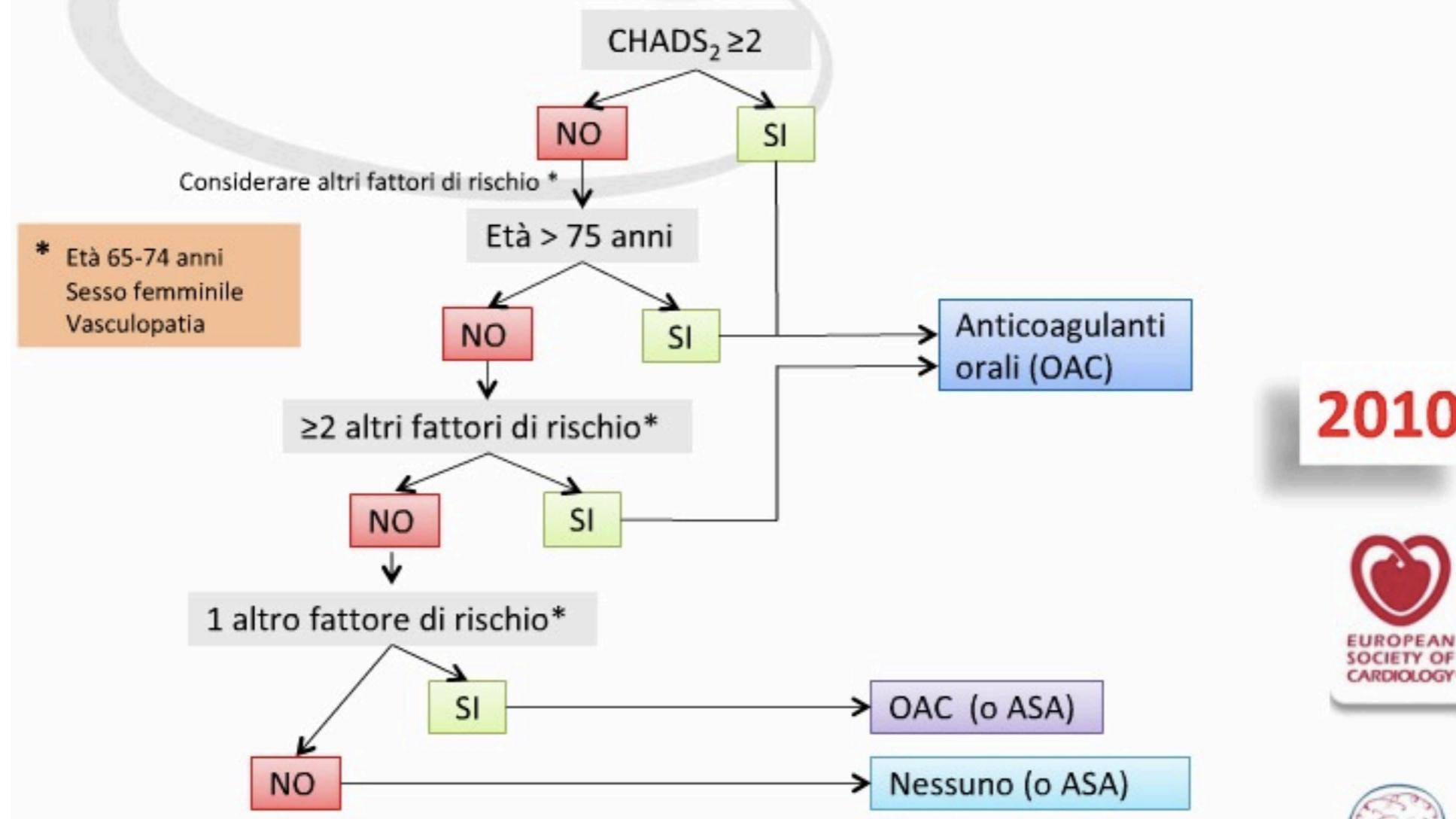
Validation of clinical classification schemes for predicting stroke

Results from the National Registry of Atrial Fibrillation

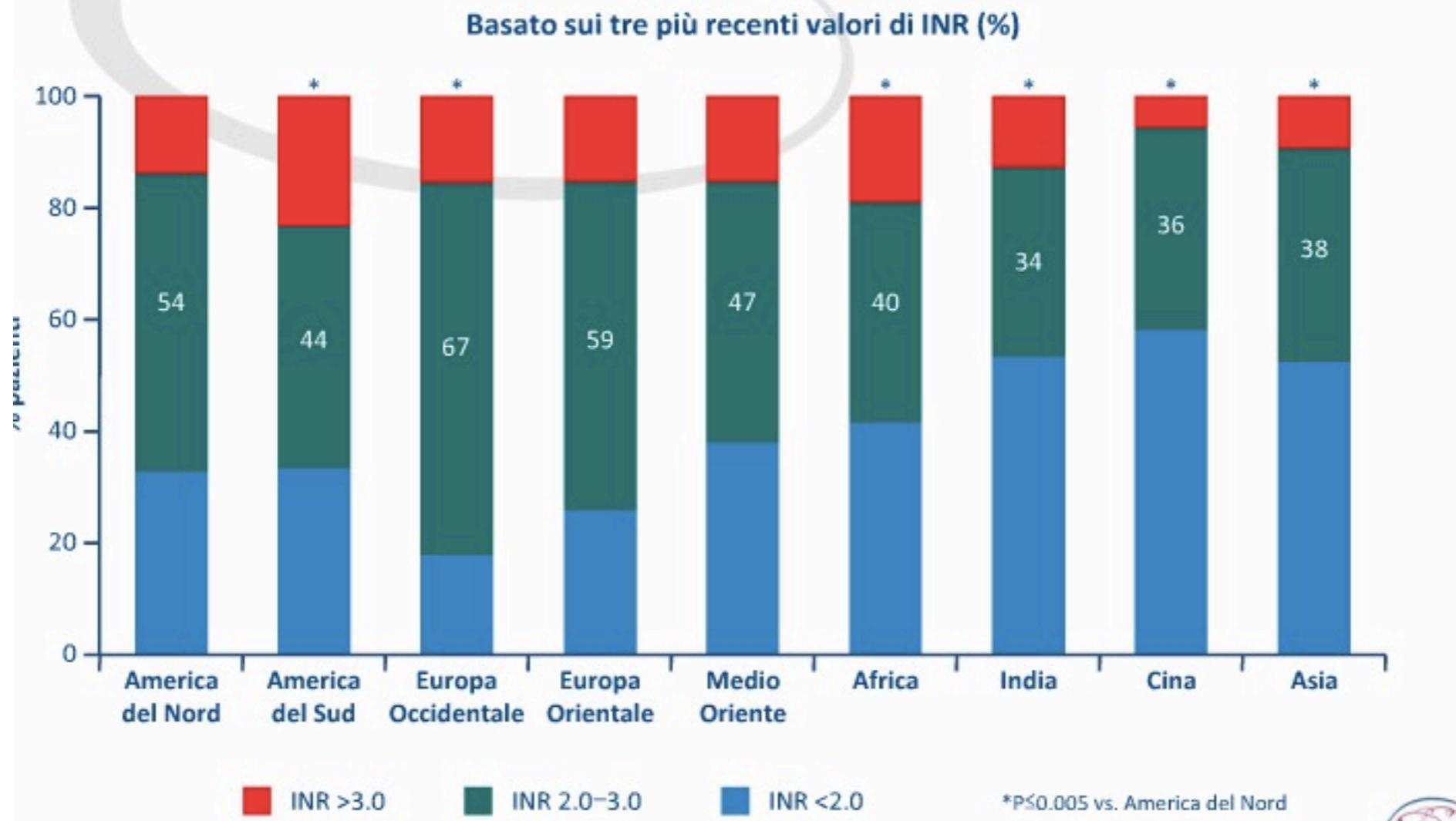
CHADS₂ Risk Stratification Scheme

Risk Factors	Score
C - recent <u>C</u> ongestive heart failure	1
H - <u>H</u> ypertension	1
A - <u>A</u> ge >75 years	1
D - <u>D</u> iabetes mellitus	1
S₂ - History of <u>S</u> troke or TIA	2

Algoritmo clinico per l'uso della terapia anticoagulante nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA



Global AF registry: il controllo dell'INR è modesto e varia fra i singoli paesi



Linee guida ESC per la gestione della FA

European Heart Journal (2013) 34, 2369–2429
doi:10.1093/eurheartj/ehs278

ESC GUIDELINES

Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)[†]

Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)*, Paulus Kirchhof (Germany), Gregory Y.H. Lip (UK), Ulrich Schotten (The Netherlands), Irene Savelieva (UK), Sabine Ernst (UK), Isabelle C. Van Gelder (The Netherlands), Nawwar Al-Attar (France), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Prendergast (UK), Hein Heidbuchel (Belgium), Ottavio Alfieri (Italy), Annalisa Angelini (Italy), Dan Atar (Norway), Paolo Colonna (Italy), Raffaele De Caterina (Italy), Johan De Sutter (Belgium), Andreas Goette (Germany), Bulent Gorenek (Turkey), Magnus Hjalda (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Philippe Kolh (Belgium), Jean-Yves Le Heuzey (France), Piotr Ponikowski (Poland), Frans H. Rutten (The Netherlands).

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Alec Vahanian (Chairperson) (France), Angelo Auricchio (Switzerland), Jeroen Bax (The Netherlands), Claudio Cocchi (Italy), Veronica Dean (France), Gerassimos Filippatos (Greece), Christian Funck-Brentano (France), Richard Hobbs (UK), Peter Kearney (Ireland), Theresa McDonagh (UK), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croatia), Udo Sechtum (Germany), Per Anton Simons (Norway), Michal Tendera (Poland), Panos E. Vardas (Greece), Petr Widimsky (Czech Republic).

Document Reviewers: Panos E. Vardas (CPG Review Coordinator) (Greece), Vazha Agladze (Georgia), Etienne Aliot (France), Tonko Balabanov (Bulgaria), Carina Blomstrom-Lundqvist (Sweden), Alessandro Capucci (Italy), Harry Crjto (The Netherlands), Björn Dahlöf (Sweden), Thierry Fogliquet (France), Michael Gillman (Israel), Marco Goethals (Belgium), Dietrich C. Gohlke (Germany), Siew Yan Ho (UK), Robert J. M. Klautz (The Netherlands), Sedat Koca (Turkey), John McMurray (UK), Pasquale Perrone Filardi (Italy), Pekka Rautavaara (Finland), Maria Jesus Salvador (Spain), Martin J. Schalij (The Netherlands), Alexander Shekter (Russian Federation), João Soares (Portugal), Jarina Stepinska (Poland), Hasso Ueberschär (Slovenia), Jose Luis Zamorano (Spain), Igor Zupan (Slovenia).

The disclosure forms of the authors and reviewers are available on the ESC website www.escardio.org/guidelines

*Corresponding author: A. John Camm, St George's University of London, Cranmer Terrace, London SW17 0QS, UK. Tel: +44 20 8725 3491; Fax: +44 20 8725 3476; Email: john@stgeorge.ac.uk
†Development of these European Society of Cardiology (ESC) Guidelines has been published for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of the ESC Guidelines may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC. Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of the European Heart Journal and the party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC.
‡Other ESC entities having participated in the development of this document: Association European Association of Echocardiography (ASE), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), Heart Failure Association (HFA), Working Group Cardiovascular Surgery, Development, Anatomy and Pathology, Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Transcatheter Aortic Valve Replacement, Acute Coronary Care, Vascular Heart Disease, Council Cardiovascular Imaging, Cardiology Practice, Cardiovascular Primary Care.
Disclaimer: The ESC Guidelines represent the views of the ESC and were created at the time they were written. Health professionals are encouraged to take them into account when exercising their clinical judgement. The guidelines do not, however, override the individual responsibility of health professionals to make appropriate decisions in the circumstances of the individual patient, in consultation with the patient and, where appropriate and necessary, the patient's guardian or carer. It is also the health professional's responsibility to verify the rules and regulations applicable to drugs and devices at the time of prescription.
© The European Society of Cardiology 2013. All rights reserved. For permissions please email: permissions@oxfordjournals.org

European Heart Journal (2012) 33, 2379–2387
doi:10.1093/eurheartj/ehs253

ESC GUIDELINES

2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association

Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)*, Gregory Y.H. Lip (UK), Raffaele De Caterina (Italy), Irene Savelieva (UK), Dan Atar (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Gerhard Hindricks (Germany), Paulus Kirchhof (UK).

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jeroen J. Bax (CPG Chairperson) (The Netherlands), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Cocchi (Italy), Veronica Dean (France), Christi Dastan (UK), Robert Fagard (Belgium), Christian Funck-Brentano (France), David Heald (Israel), Arno Hoes (The Netherlands), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Juhani Knuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croatia), Udo Sechtum (Germany), Per Anton Simons (Norway), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland).

Document Reviewers: Panos Vardas (Review Coordinator) (Greece), Nawwar Al-Attar (France), Ozavio Afilalo (Italy), Annalisa Angelini (Italy), Carina Blomstrom-Lundqvist (Sweden), Paolo Colonna (Italy), Johan De Sutter (Belgium), Sabine Ernst (UK), Andreas Goette (Germany), Bulent Gorenek (Turkey), Robert Hatala (Slovak Republic), Hein Heidbuchel (Belgium), Magnus Hjalda (Norway), Steen Dalby Kristensen (Denmark), Philippe Kolh (Belgium), Jean-Yves Le Heuzey (France), Hercules Marmaris (Greece), Lluis Mont (Spain), Pasquale Perrone Filardi (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Bernard Prendergast (UK), Frans H. Rutten (The Netherlands), Ulrich Schotten (The Netherlands), Isabelle C. Van Gelder (The Netherlands), Frank W.A. Verheugt (The Netherlands).

The disclosure forms of the authors and reviewers are available on the ESC website www.escardio.org/guidelines

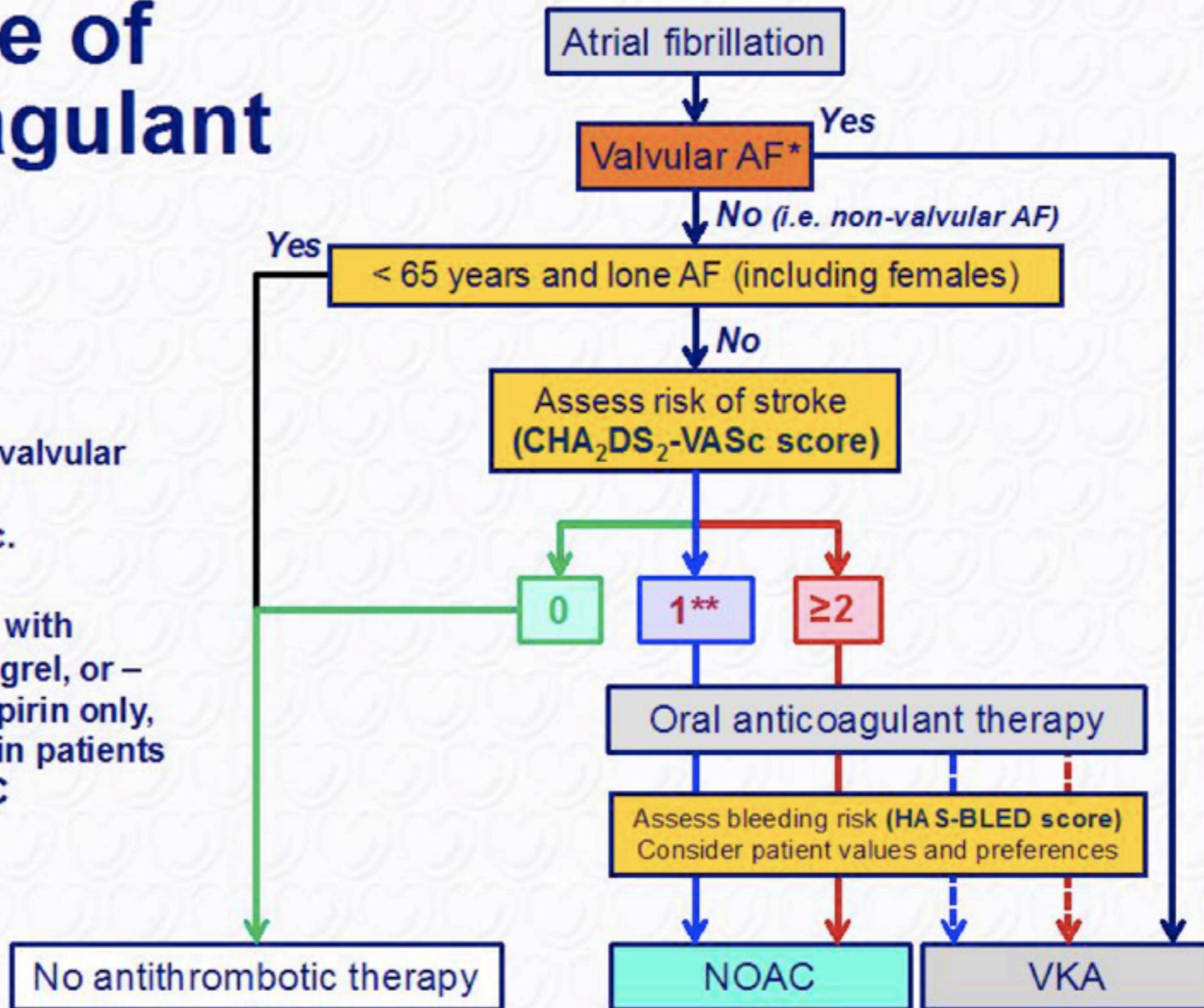
*Corresponding author: A. John Camm, Centre of Clinical Sciences, St George's University of London, Cranmer Terrace, London SW17 0QS, United Kingdom. Tel: +44 20 8725 3491; Fax: +44 20 8725 3476; Email: john@stgeorge.ac.uk
†Representing the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).
‡Other ESC entities having participated in the development of this document: Association European Association of Echocardiography (ASE), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), Heart Failure Association (HFA), Council Cardiovascular Practice, Council Primary Care and Cardiac Care, Working Group Acute Coronary Care, Cardiovascular Surgery, Development, Anatomy and Pathology, Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography, Pharmacology and Drug Therapy, Transcatheter Valve Heart Disease.
The content of these European Society of Cardiology (ESC) Guidelines has been published for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of the ESC Guidelines may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC. Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of the European Heart Journal and the party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC.
Disclaimer: The ESC Guidelines represent the views of the ESC and were created at the time they were written. Health professionals are encouraged to take them into account when exercising their clinical judgement. The Guidelines do not, however, override the individual responsibility of health professionals to make appropriate decisions in the circumstances of the individual patient, in consultation with the patient and, where appropriate and necessary, the patient's guardian or carer. It is also the health professional's responsibility to verify the rules and regulations applicable to drugs and devices at the time of prescription.
© The European Society of Cardiology 2012. All rights reserved. For permissions please email: permissions@oxfordjournals.org

2010

2012



Choice of Anti-coagulant



- Includes rheumatic valvular AF, hypertrophic cardiomyopathy, etc.

** Antiplatelet therapy with aspirin plus clopidogrel, or – less effectively – aspirin only, may be considered in patients who refuse any OAC

Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach

The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation

Lip, Chest, 2010

Stroke Risk Assessment in AF: the CHA₂DS₂-VASc Score

Stroke Risk Factor	Score
<u>C</u> ongestive Heart Failure / LV Dysfunction	1
<u>H</u> ypertension	1
Age ≥75 years	2
<u>D</u> iabetes mellitus	1
<u>S</u> troke / TIA / TE	2
<u>V</u> ascular Disease (MI, PAD, aortic plaque)	1
Age 65-74 years	1
<u>S</u> ex <u>c</u> ategory (female)	1

Maximum score = 9; Score >1 – OAC; Score = 1 – ASA (75-325 mg) or OAC (preferred); Score = 0 - ASA (75-325 mg) or None (preferred)



HAS-BLED e rischio di sanguinamento

Caratteristiche cliniche	Punti
(H)ipertensione (SBP >160 mmHg)	1
A nomala funzionalità renale + epatica	1 + 1
ictu S	1
B leeding (sanguinamento)	1
INR L abile	1
E tà avanzata (>65 anni)	1
D ipendenza/terapia con farmaci + alcool	1 + 1
Punteggio cumulativo	da 0 a 9

Xarelto

E	Paziente con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) permanente	Si	blocca	
		No		
Combinazione di tutti e due i seguenti criteri (CHA₂DS₂-VASc >3 AND HAS-BLED >3)				
C	Scompenso cardiaco/disfunzione ventricolare sinistra (Congestive heart failure)	..	combo con valori: 0 e 1	
H	Iperensione arteriosa (Hypertension)	..	combo con valori: 0 e 1	
A	Età ≥75 anni (Age)	..	combo con valori: 0 e 2	
D	Diabete mellito (Diabetes mellitus)	..	combo con valori: 0 e 1	
S	Pregresso ictus cerebrale/TIA/ Episodio trombo-embolico TE (Prior Stroke or TIA)	..	combo con valori: 0 e 2	
V	Malattie vascolari: precedente IM, malattia arteriosa periferica o placca aortica (Vascular disease)	..	combo con valori: 0 e 1	
A	Età 65-74 anni (Age)	..	combo con valori: 0 e 1	
Sc	Sesso femminile (Sex category: female gender)	..	combo con valori: 0 e 1	
Punteggio totale CHA₂DS₂-VASc		Σ	blocca se ≥3	
H	Iperensione arteriosa (Hypertension)	..	combo con valori: 0 e 1	
A	Alterata funzionalità renale (Abnormal renal function): dialisi, trapianto renale, creatinina sierica >200 µmol/L	..	combo con valori: 0 e 1	
	Alterata funzionalità epatica (Abnormal liver function): cirrosi epatica, evidenza di insufficienza epatica (livelli di bilirubina di 2 volte superiori la norma, livelli di AST/ALT di 3 volte superiori la norma)	..	combo con valori: 0 e 1	
S	Pregresso ictus cerebrale (Stroke in past)	..	combo con valori: 0 e 1	
B	Storia di sanguinamento o diatesi emorragica o anemia (Bleeding)	..	combo con valori: 0 e 1	
L	Labile controllo dell'INR (INR instabile con tempo in range terapeutico <60%)	..	combo con valori: 0 e 1	
E	Età >65 anni (Elderly)	..	combo con valori: 0 e 1	
D	Terapia farmacologica (Drug Therapy): terapia concomitante con antiaggreganti piastrinici, FANS	..	combo con valori: 0 e 1	
	Etilismo cronico (Alcohol intake)	..	combo con valori: 0 e 1	
Punteggio totale HAS-BLED		Σ	blocca se ≥3	
Q	Il paziente è in terapia con anticoagulanti (farmaci antagonisti della vitamina K)?	Si	blocca	
		No		
2	Se sì, indicare:			
	E	TTR negli ultimi 6 mesi (%)	..	blocca per TTR >60%
	O	INR >4 negli ultimi 6 mesi	..	valore numerico
	O	INR <2 negli ultimi 6 mesi	..	valore numerico
3	E	Si	blocca	
		No		

		Si	No		
E	Paziente con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) permanente	Si		blocca	
		No			
Combinazione di tutti e due i seguenti criteri (CHA₂DS₂-VASc >3 AND HAS-BLED >3)					
C	Scompenso cardiaco/disfunzione ventricolare sinistra (Congestive heart failure)	..		combo con valori: 0 e 1	
H	Ipertensione arteriosa (Hypertension)	..		combo con valori: 0 e 1	
A	Età ≥75 anni (Age)	..		combo con valori: 0 e 1	
D	Diabete mellito (Diabetes mellitus)	..		combo con valori: 0 e 1	
S	Pregresso ictus cerebrale/TIA/ Episodio trombo-embolico TE (Prior Stroke or TIA)	..		combo con valori: 0 e 1	
V	Malattie vascolari: precedente IM, malattia arteriosa periferica o placca aortica (Vascular disease)	..		combo con valori: 0 e 1	
A	Età 65-74 anni (Age)	..		combo con valori: 0 e 1	
Sc	Sesso femminile (Sex category: female gender)	..		combo con valori: 0 e 1	
Punteggio totale CHA₂DS₂-VASc		Σ		blocca se ≥3	
1	H	Ipertensione arteriosa (Hypertension)	..	combo con valori: 0 e 1	
	A	Alterata funzionalità renale (Abnormal renal function): dialisi, trapianto renale, creatinina sierica >200 µmol/L	..	combo con valori: 0 e 1	
		Alterata funzionalità epatica (Abnormal liver function): cirrosi epatica, evidenza di insufficienza epatica (livelli di bilirubina di 2 volte superiori la norma, livelli di AST/ALT di 3 volte superiori la norma)	..	combo con valori: 0 e 1	
	S	Pregresso ictus cerebrale (Stroke in past)	..	combo con valori: 0 e 1	
	B	Storia di sanguinamento o diatesi emorragica o anemia (Bleeding)	..	combo con valori: 0 e 1	
	L	Labile controllo dell'INR (INR instabile con tempo in range terapeutico <60%)	..	combo con valori: 0 e 1	
	E	Età >65 anni (Elderly)	..	combo con valori: 0 e 1	
	D	Terapia farmacologica (Drug Therapy): terapia concomitante con antiaggreganti piastrinici, FANS	..	combo con valori: 0 e 1	
		Etilismo cronico (Alcohol intake)	..	combo con valori: 0 e 1	
	Punteggio totale HAS-BLED		Σ		blocca se ≥3
2	O	Il paziente è in terapia con anticoagulanti (farmaci antagonisti della vitamina K)?	Si	blocca	
		No			
	Se sì, indicare:				
	E	TTR negli ultimi 6 mesi (%)	..	blocca per TTR >60%	
	O	INR >4 negli ultimi 6 mesi	..	valore numerico	
O	INR <2 negli ultimi 6 mesi	..	valore numerico		
3	E	Il trattamento anticoagulante non è attuabile per difficoltà oggettive ad eseguire i controlli di INR?	Si	blocca	
		No			

Considerazioni età e funzione renale (Dabigatran)

- **Età e funzione renale :**
 - se clearance meno del 30ml/min non va dato,
 - se (<75aa) 30-50% e rischio di sanguinamento alto 110 x2 die,
 - se (<75aa) non rischio di sanguinamento 150 x 2,
 - se buona funzione renale in base all'età:
 - se meno di 75 anni 150 x2
 - se 75-80 aa ed alto rischio di sanguinamento 110 x2,
 - se non rischio di sanguinamento 150 x 2 anche a questo paz.
 - se più di 80 aa 110 mg x2 comunque.
- rivisitazione (FCSA per AIFA)
 - <30ml/min dabigatran non va dato
 - se 30 -50 110X2
 - se buon funziona renale, ma età > 75 aa consigliare 110 mgx2 (anziano decremento veloce)
 - <75 ma con buona funzione renale 150 mg x2 volte die.

Che cosa dicono le LG ESC e il NICE

- Non ci sono evidenze sufficienti in favore di un NAO rispetto a un altro, ma la scelta può essere suggerita in base alle caratteristiche del paziente, alla compliance al trattamento, alla tollerabilità e all'impatto economico¹
- I NAO presentano migliore efficacia, sicurezza e convenienza rispetto ai VKA. Laddove è raccomandata una terapia anticoagulante nella FA si consiglia di utilizzare un NAO rispetto ai VKA (INR 2-3)¹
- Il NICE concorda sul fatto che la valutazione della stima dell'efficacia clinica di rivaroxaban rispetto a dabigatran, calcolata con una network metanalisi, sia inaffidabile²

1. ESC Guidelines on AF. Eur Heart J 2012; 33: 2719–2747.

2. NICE technology appraisal guidance 256, 2012

Gestione dei sanguinamenti

Raccomandazioni pratiche secondo un protocollo sequenziale:

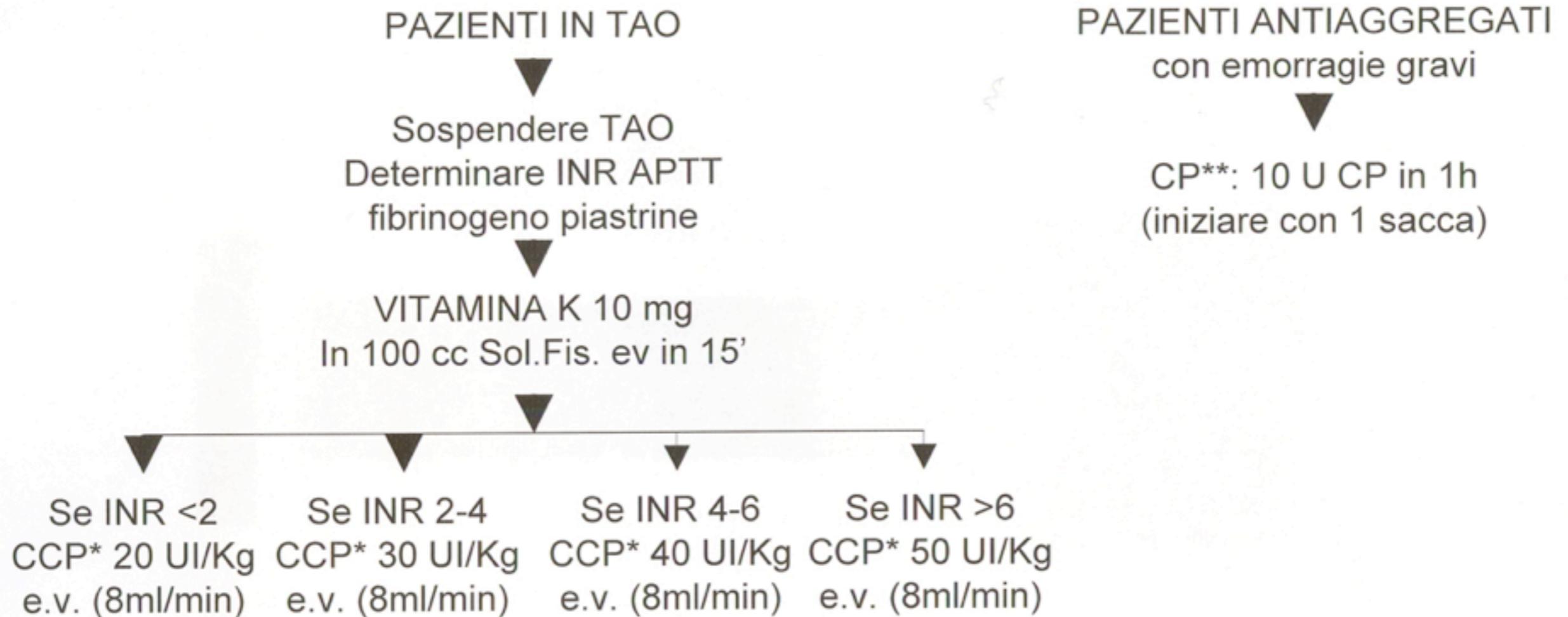
- ritardare la dose successiva o interrompere temporaneamente il trattamento (emivita di 5–13 h)
- individualizzare la gestione, in base a gravità e localizzazione del sanguinamento:
 - trattamento sintomatico: compressione meccanica, intervento chirurgico, ripristino dei liquidi
 - supporto emodinamico: trasfusioni o emoderivati
 - in caso di emergenza non controllata, considerare l'uso:
 - Complesso Protrombinico Concentrato (PCC)
 - Complesso Protrombinico Concentrato attivato (aPCC)
 - rFVIIa/eventuale nuova somministrazione e titolazione

Due molecole sono attualmente in sviluppo clinico (per gli xabani-xarelto):

BAY1110262 (Bayer), che ha dimostrato con test *in vitro* e *in vivo* (animale) di neutralizzare l'attività farmacodinamica di rivaroxaban sul FXa2

PRT064445 (Portola Pharmaceuticals), che ha dimostrato con test *in vitro* e *in vivo* (animale) di inibire l'attività degli inibitori del FXa (rivaroxaban, apixaban e betrixaban) e di neutralizzarne gli effetti PD (test coagulativi e sanguinamenti)3-5

RIPRISTINO COAGULAZIONE IN CASO DI EMORRAGIA MAGGIORE IN PAZIENTI SCOAGULATI e ANTIAGGREGATI



- Controllo INR immediatamente a fine infusione:
se INR < 1.5 +/- 0.1: STOP
se INR > 1.5 +/- 0.1: Infusione di CCP (dose correlata all'INR residuo)
- No Plasma Fresco né Fattore VII: non rilevanti in urgenza

- * CCP: Concentrati Protrombinici (Uman Complex) fattore II,IX,X
N.B. consenso informato paziente, familiare o stato di necessità
La dose complessiva può essere infusa in circa 15-20' (8ml/min)
Se non disponibile INR all'inizio: CCP 20 UI/kg
- **CP: Concentrati Piastrinici

Atlanta 20 Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism: A Pooled Analysis of the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies

Table. Subgroup analyses of the primary efficacy outcome and major bleeding

	Primary efficacy outcome			Major bleeding		
	Rivaroxaban n/N (%)	Enoxaparin/VKA n/N (%)	HR (95% CI)	Rivaroxaban n/N (%)	Enoxaparin/VKA n/N (%)	HR (95% CI)
Age, years						
<65	55/2606 (2.1)	53/2590 (2.0)	1.01 (0.69–1.47)	19/2592 (0.7)	24/2579 (0.9)	0.76 (0.41–1.38)
65–75	16/888 (1.8)	19/914 (2.1)	0.87 (0.45–1.69)	13/883 (1.5)	20/913 (2.2)	0.68 (0.34–1.37)
>75	15/656 (2.3)	23/627 (3.7)	0.61 (0.32–1.17)	8/655 (1.2)	28/624 (4.5)	0.26 (0.12–0.56)
Weight, kg						
≤70	29/1147 (2.5)	31/1145 (2.7)	0.92 (0.55–1.52)	17/1141 (1.5)	25/1140 (2.2)	0.65 (0.35–1.20)
>70–90	33/1821 (1.8)	43/1826 (2.4)	0.75 (0.47–1.18)	15/1811 (0.8)	32/1824 (1.8)	0.47 (0.26–0.87)
>90	24/1174 (2.0)	21/1158 (1.8)	1.14 (0.63–2.05)	8/1171 (0.7)	15/1151 (1.3)	0.49 (0.21–1.16)
Creatinine clearance, mL/min						
≥80	49/2748 (1.8)	52/2787 (1.9)	0.94 (0.64–1.39)	23/2739 (0.8)	29/2776 (1.0)	0.79 (0.46–1.37)
50–<80	24/1030 (2.3)	30/992 (3.0)	0.76 (0.44–1.30)	14/1024 (1.4)	30/993 (3.0)	0.44 (0.24–0.84)
<50	11/332 (3.3)	11/322 (3.4)	0.95 (0.41–2.20)	3/329 (0.9)	13/320 (4.1)	0.21 (0.06–0.73)

Program:  Oral and Poster Abstracts **Type:** Oral
Session: 332. Antithrombotic Therapy I **Saturday,**
December 8, 2012: 12:15 PM

Considerazioni...

La valutazione del rischio-beneficio fatta per lo studio EINSTEIN EXTENSION (quindi per il **trattamento prolungato fino a due anni**) si è tradotta in 15 pazienti da trattare per evitare la recidiva di un evento tromboembolico (NNT=15).

L'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata bassa (0.7%) e questo si traduce in un numero di pazienti da trattare per evitare un evento avverso (NNH) pari a circa 139.

Per quanto riguarda la pooled analysis dei sottogruppi, al momento abbiamo solo la presentazione fatta da Buller all'ASH. E' prevista una pubblicazione di altri dati su pazienti fragili (es. cancro attivo) in corso...

In termini di superiorità, invece, viene raggiunta nell'endpoint di sicurezza nel paziente con età >75 anni e nel paziente con insufficienza renale moderata.

Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding

Mary Ross Southworth, Pharm.D., Marsha E. Reichman, Ph.D., and Ellis F. Unger, M.D.

Intracranial and Gastrointestinal Bleeding Events in New Users of Dabigatran and Warfarin from the Mini-Sentinel Distributed Database, October 2010 through December 2011.*						
Analysis	No. of Patients	Dabigatran		Warfarin		
		No. of Events	Incidence <i>no. of events/ 100,000 days at risk</i>	No. of Patients	No. of Events	Incidence <i>no. of events/ 100,000 days at risk</i>
Gastrointestinal hemorrhage						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,599	16	1.6	43,541	160	3.5
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,195	19	1.6	119,940	338	3.1
Intracranial hemorrhage						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,587	8	0.8	43,594	109	2.4
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,182	10	0.9	120,020	204	1.9

* Patients were included in the cohorts if, in the 183 days before the index dispensing of dabigatran or warfarin, they were enrolled in plans for drug and medical coverage and had been given a diagnosis of atrial fibrillation in any care setting. Patients were excluded from the cohorts if, in the 183 days before the index dispensing, they had a claim for an event of interest in an inpatient or emergency department setting or a claim for dispensing of dabigatran or warfarin. Events were assessed during drug exposure, from inpatient or emergency department settings only.

Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism

ASA - NOAC (?????)

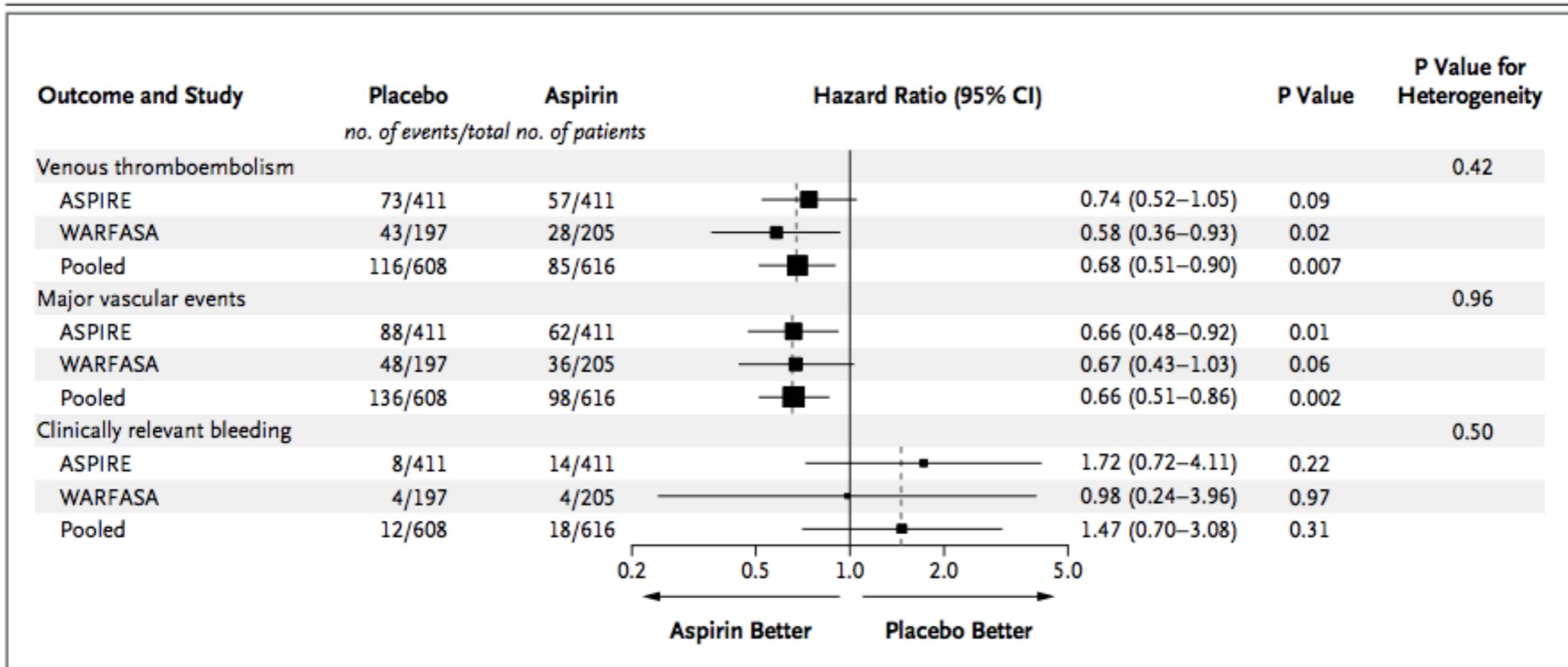


Figure 2. Hazard Ratios for Venous Thromboembolism, Major Vascular Events, and Clinically Relevant Bleeding.

The number of events of venous thromboembolism, major vascular events, and clinically relevant bleeding and the associated hazard ratios in the Aspirin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism (ASPIRE) study and the Warfarin and Aspirin (WARFASA) study are shown with data from each study separately and with pooled data. Venous thromboembolism refers to the first recurrence of symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism. The outcome of major vascular events is a composite of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death. Clinically relevant bleeding includes major or clinically relevant nonmajor bleeding.

Attuale Piano terapeutico regionale

**Prevenzione dell'ictus in un paziente con
fibrillazione atriale non valvolare**

**Piano Terapeutico Regionale
per la prescrizione di Dabigatran nella Fibrillazione Atriale non valvolare**

Centro prescrittore: _____
 Medico prescrittore (nome e cognome) : _____
 Tel. _____ e-mail _____

Paziente (nome e cognome) _____
 Data di nascita _____ sesso M F peso Kg _____ Codice Fiscale _____
 Residente a _____ Prov. _____ in Via _____ n. _____
 Tel. _____ AUSL di residenza _____ Regione _____
 Medico di Medicina generale e codice regionale _____

Il Dabigatran è a carico del SSR se il Piano Terapeutico Regionale è stato rilasciato dalle U.O. autorizzate dalla Regione Emilia-Romagna e se la prescrizione risponde ai criteri stabiliti nel documento di indirizzo regionale sulla terapia antitrombotica nella fibrillazione atriale non valvolare

- paziente già in trattamento con AVK *** Time in Therapeutic Range* (TTR):% o controlli in range**%
- difficoltà logistico organizzative
 - necessità di dosi di AVK < 8,25 mg/sett per warfarin e di 6 mg/sett per acenocumarolo
 - pregressa emorragia maggiore in corso di INR sovratrapeutico
 - pregressa emorragia intracranica
- nuovo trattamento con anticoagulanti orali**
- paz. in FA trattati solo con ASA
 - difficoltà logistico organizzative
 - condizioni cliniche che rendono gravosa o non accettabile la terapia con AVK
 - paz. ad alto rischio di interazioni farmacologiche con gli AVK
 - pregressa emorragia intracranica
 - FA di nuova diagnosi da sottoporre a cardioversione elettrica
- Trattamenti associati: ASA (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)
- pregressa emorragia maggiore gastrointestinale
- VFG < 30 ml/min VFG fra 30-50 ml/min

* per paziente già in trattamento con AVK si intende sia quello già in terapia da tempo, sia il nuovo che ha iniziato negli ultimi mesi una terapia con AVK,

** quando non è possibile rilevare il TTR si potrà utilizzare la percentuale dei controlli di INR in range. Sia per calcolare il TTR sia per la percentuale dei controlli in range la rilevazione dovrà essere fatta negli ultimi 6 mesi di trattamento con AVK

Dabigatran non deve essere utilizzato in caso di: emorragia grave in atto o recente (meno di un mese); ridotta funzionalità renale (CrCl < 30 ml/min); valori piastrinici < 100.000/mm³; pregressa emorragia gastrica; doppia terapia antiaggregante; uso concomitante di eparine o altri anticoagulanti; uso concomitante di farmaci interferenti (ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo e tacrolimus); potenti inibitori della P-gp, ad es. amiodarone, chinidina o verapamil; antidepressivi (SSRI) o antidepressivi (SNRI); rifampicina, Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum), carbamazepina o fenitoina)

Farmaco, dose e durata del trattamento prescritto:

_____ _____ _____ _____ Prima Prescrizione
 medicinale dosaggio della cp Dose/die Validità Piano Terapeutico Prosecuzione Cura

Il piano terapeutico ha la durata massima di 6 mesi.

Data _____ timbro e firma del Medico proscrittore

Da compilare da parte della Farmacia Ospedaliera in caso di distribuzione diretta

DATA	QUANTITA' CONSEGNA (unità posologiche)	QUANTITA' RESIDUA (unità posologiche)	TIMBRO E FIRMA DEL FARMACISTA

Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione del Dabigatran



Thromb Haemost. 1993 Mar 1;69(3):236-9.

A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy.

Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E.

Department of Clinical Epidemiology, University Hospital Leiden, The Netherlands.

Abstract

Oral anticoagulant therapy has been shown to be effective for several indications. The optimal intensity of anticoagulation for each indication, however, is largely unknown. To determine this optimal intensity, randomised clinical trials are conducted in which two target levels of anticoagulation are compared. This approach is inefficient, since the choice of the target levels will be arbitrary. Moreover, the achieved intensity is not taken into account. We propose a method to determine the optimal achieved intensity of anticoagulation. This method can be applied within a clinical trial as an "efficacy-analysis", but also on data gathered in day-to-day patient care. In this method, INR-specific incidence rates of events, either thromboembolic or hemorrhagic, are calculated. The numerator of the incidence rate is based on data on the INR at the time of the event. The denominator consists of the person-time at each INR value, summed over all patients, and is calculated from all INR measurements of all patients during the follow-up interval. This INR-specific person-time is calculated with the assumption of a linear increase or decrease between two consecutive INR determinations. Since the incidence rates may be substratified on covariates, efficient assessment of the effects of other factors (e.g. age, sex, comedication) by multivariate regression analysis becomes possible. This method allows the determination of the optimal pharmacological effects of anticoagulation, which can form a rational starting point for choosing the target levels in subsequent clinical trials.

NAO - AVK

(Gruppo di lavoro multidisciplinare Regione E. R.)

NAO

- ai pz con nuova diagnosi che dopo 9 mesi con AVK hanno un INR <60%;
- ai pz già in trattamento ma con un TTR <60% negli ultimi 6 mesi;

Trasferimento ai NAO

- pregressa emorragia cerebrale intracranica
- in pz in trattamento solo con ASA ma con FA
- in pz con difficoltà al trattamento aggiustamento dose settimanale (<8,25 mg warfarin o <6 mg acenocumarolo)
- in corso di emorragie maggiori con INR sovratrapeutico;
- in FA nuova diagnosi da sottoporre a cardioversione;
- impossibilità logistiche organizzative per monitoraggio adeguato o patologie o condizioni cliniche gravose per terapia AVK (percorso aziendale);

AVK

trattamento raccomandato pz > 80 aa con buon controllo terapeutico



www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE (**FCSA**)

PROGRAMMA DI CONTROLLO DELLA QUALITA' TERAPEUTICA

Periodo Gennaio 2012 - Dicembre 2012

RIASSUNTO DATI PER IL CENTRO FCSEA N. 227

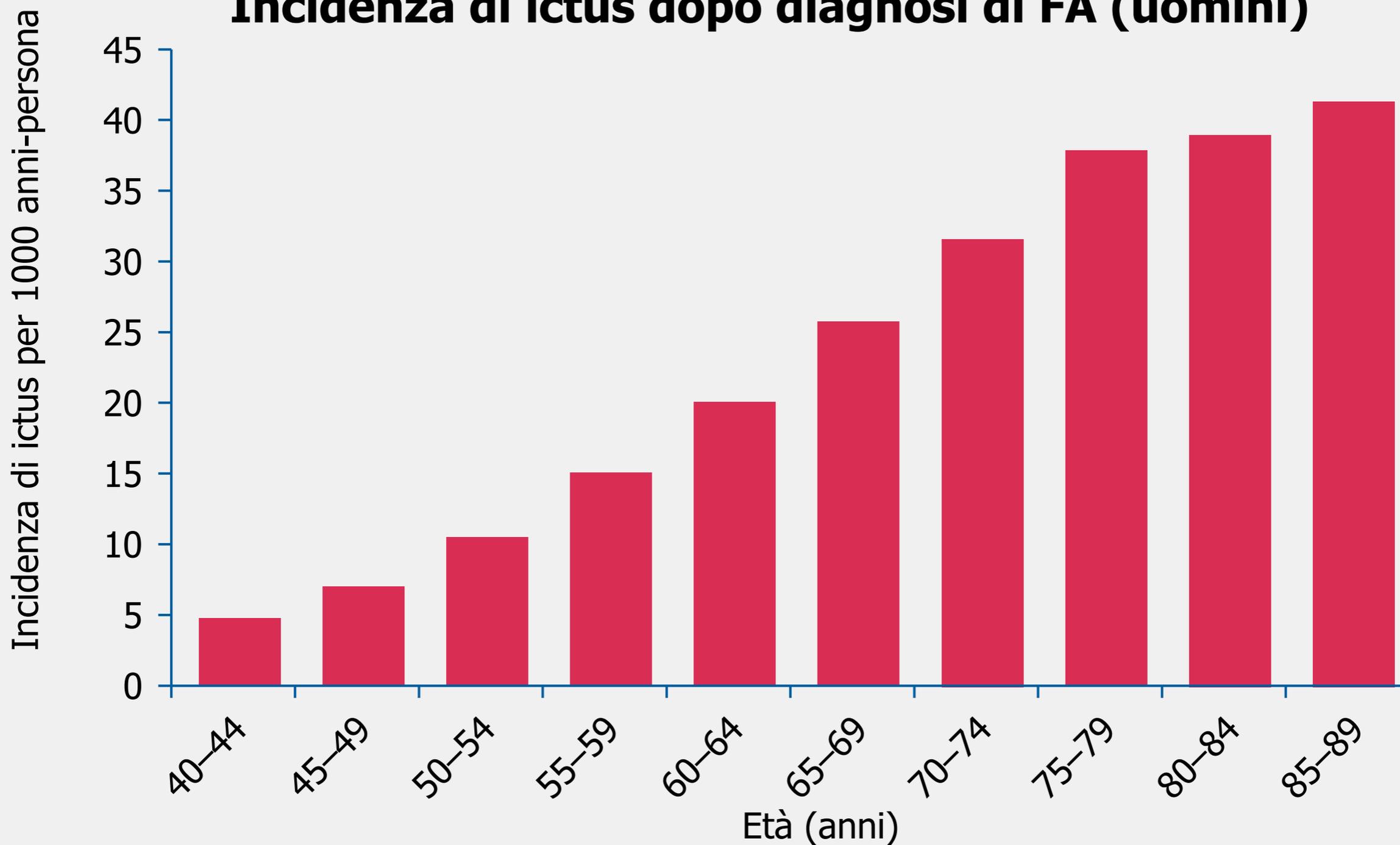
AMB. PER IL CONTROLLO DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE PRESIDIO
OSPEDALIERO DI FAENZA - AUSL DI RAVENNA - FAENZA

Software utilizzato: PARMA

7143	controlli	635	Pazienti	357,44	anni/paz.
------	-----------	-----	----------	--------	-----------

	Tutti i Centri	Vostro Centro	
INR medio:	2,48	2,33	
Intervallo medio (giorni):	18,68	19,44	
% in range:	57,79%	53,16%	z = -1,43
% tempo in range:	66,62%	63,56%	z = -0,99
% tempo in range pazienti con FA:	66,91%	64,26%	

Incidenza di ictus dopo diagnosi di FA (uomini)

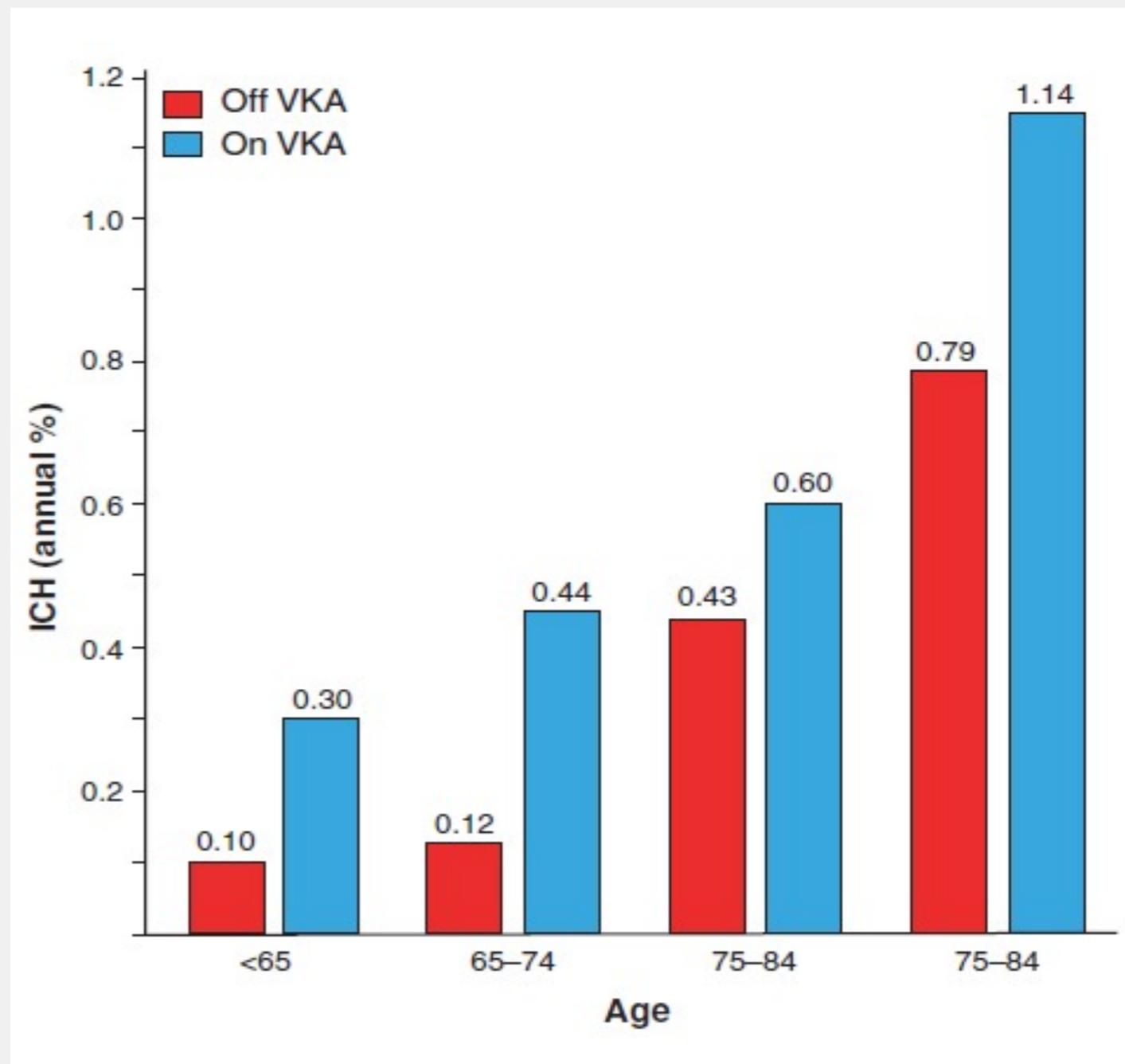


Registro Nazionale Danese - 75.126 pazienti uomini con 22 anni di follow-up

Frost L et al. Neuroepidemiology 2007;28:109-15

Razionale ed obiettivi

L'incidenza di emorragie intracraniche aumenta in relazione all'età dei pazienti



Chirurgia:

se:

CrCl > 50 ml/min

interrompere dabigatran 24 ore prima ma se il rischio di sanguinamento è più alto (o ch.maggiore) interrompere 2-4 giorni prima (48 ore prima)

CrCl 50 - 30 ml/min

stop 48 ore prima se rischio molto alto di sanguinamento sospendere sospendere 4 giorni prima;

CrCl < 30 ml/min

mantenere sospeso per 2-5 giorni se rischio di sanguinamento elevato > 5gg.

Riprendere il trattamento in rapporto al sanguinamento del sito chirurgico sapendo che sono sufficienti 1-3 ore per avere un effetto anticoagulante.

Passaggio Warfarin -Dabigatran

quando INR è inferiore a 2

Passaggio Dabigatran-warfarin

CrCl > 50 ml/min

iniziare warfarin 3 giorni prima della sospensione

CrCl 31 - 50 ml/min

iniziare Warfarin 2 giorni prima della sospensione

CrCl 15-30 ml/min

iniziare Warfarin 1 giorni prima della sospensione

CrCl <15 ml/min

nessuna raccomandazione può essere fatta...controllare parametri emocoagulativi sapendo che INR può essere elevato anche dal Dabigatran,

Passaggio Anticoagulante parenterale - Dabigatran

2 ore prima della dose successiva se EBPM

se eparina in infusione continua al tempo della sospensione della eparina

Passaggio Dabigatran - Anticoagulante parenterale

aspettare 12 ore (se CrCl > 30) o 24 ore (se CrCl < 30 mL/min)

Dabigatran etexilato: switch da altri trattamenti anticoagulanti¹

Da Warfarin a Dabigatran

Sospendere
warfarin



Attendere INR
< 2.0



Assumere
dabigatran

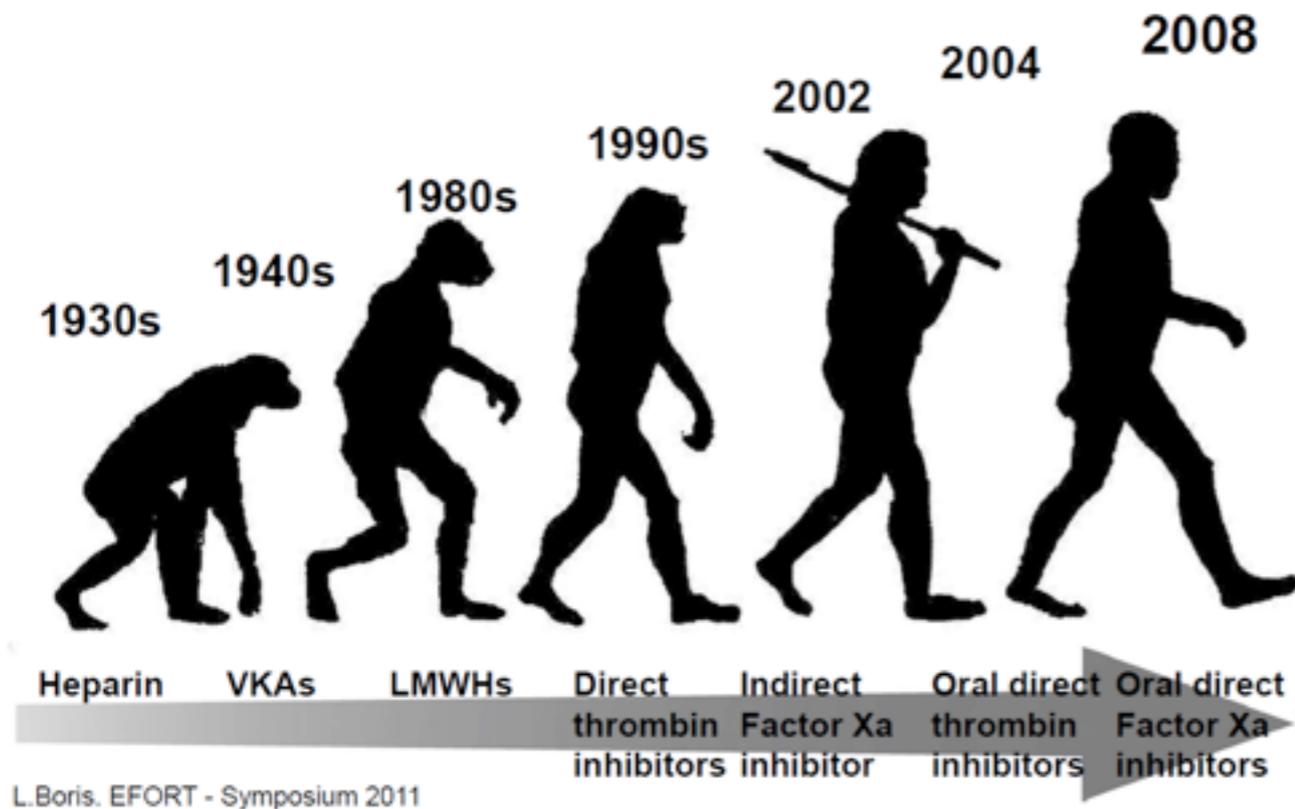
- Se $INR < 2.0$ il trattamento con dabigatran può essere iniziato immediatamente²;
- Se $2.0 < INR < 3.0$ il trattamento con dabigatran può essere iniziato nei due giorni successivi (Raccomandazioni degli Autori)²
- Se $INR > 3.0$ un ulteriore controllo del INR dovrebbe essere effettuato dopo due giorni e il trattamento con dabigatran iniziato non appena $INR < 2.0$ ²

INR = international normalized ratio

1. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf ; 2. Ferreira et al. Hindawi Publishing Corporation Thrombosis 2012, Article ID 867121, doi:10.1155/2012/867121

Riflessioni personali

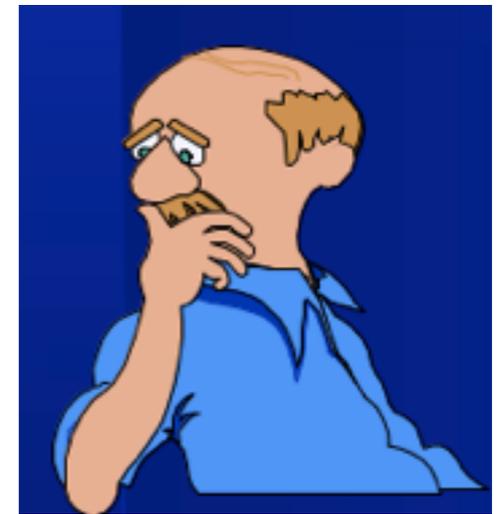
Gatrani = Xabani???



- L'enzima chiave della coagulazione è la trombina!
- La coagulazione attraverso la trombina rappresenta l'evoluzione del sistema del complemento e della risposta immunitaria.
- Molte delle caratteristiche che questa proteina mantiene sono peculiari dei fattori di crescita.

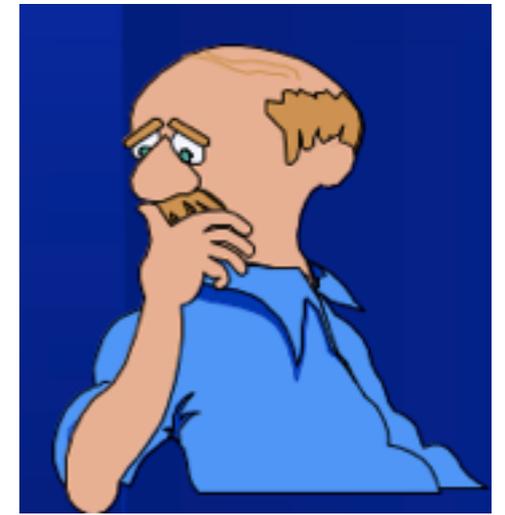
- ..agisce come potente mitogeno, influenzando le cellule muscolari lisce, i macrofagi e l'endotelio, essendo responsabile del rilascio di citochine ed altre componenti vasoattive;
- ...è coinvolta nell'angiogenesi, nella crescita di tumori (metastasi) e nella apoptosi cellulare, riassorbimento osseo...
- ...mentre nella coagulazione:
 - * azione anticoagulante in seguito al legame con la trombomodulina (TM) catalizza l'attivazione della proteina C (PC);
 - * azione antifibrinolitica il complesso trombina-TM attiva il *thrombin activated fibrinolysis inhibitor (TAFI)*.

“Before” ... cosa fare prima di somministrare un NAO



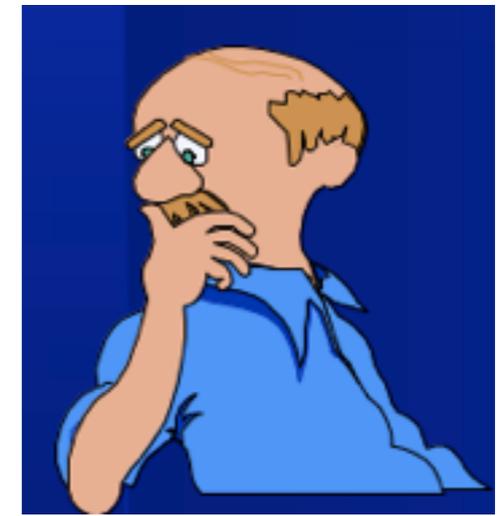
1. test coagulazione di base PT, aPTT, emocromo con piastrine,
2. funzione epatica e renale
3. Clearance della creatinina (sotto i 30 ml/min presentano limitazioni)
4. anamnesi farmacologica per farmaci potenzialmente interferenti;
5. spiegare bene al paziente la funzione del nuovo farmaco;
6. dare al pz. indicazioni per riferire quale farmaco sta facendo;
7. riferimento medico (specialista, centro o MMG)

“During” ... cosa fare durante trattamento con NAO...



1. paz. con NAO va controllato clinicamente al 3, 6, 12 mese dall'inizio del trattamento poi annualmente;
2. sapere chi può prescrivere il farmaco e come viene distribuito ma il prescrittore ha la responsabilità del follow-up del pz.;
3. controllare la funzione renale almeno una volta anno ed ogni 6 mesi se clearance della creatina fra 30-50 ml/min o se età >75 anni;
4. controllare aderenza (non è un antipertensivo, se non si prende per 2 gg conseguenze potenzialmente rilevanti);
5. valutare persistenza al trattamento (es. dopo IMA a 6 mesi meno la metà dei paz. prende beta bloccanti e/o statine)

“After” . . . quando necessario, conoscere il livello di anticoagulazione . . .



1. nel caso di un paziente incosciente ricoverato in ospedale dopo un trauma, un'emorragia o per un intervento chirurgico d'urgenza;
2. nel caso di trombosi o emorragia in corso di terapia anticoagulante, per valutare l'eventuale insuccesso o sovradosaggio terapeutico;
3. in soggetti selezionati per valutare l'aderenza del paziente alla terapia
4. in pazienti con insufficienza renale o epatica;
5. in soggetti obesi o con peso corporeo <50 Kg;
6. in pazienti in politerapia farmacologica o trattati con farmaci potenzialmente interferenti;
7. in pazienti molto anziani (>80 anni);

Cosa chiedere?

Corelab Ematologia Area Vasta Romagna



Poletti G. 2012

Quali esami? A chi? Quando?

Esami durante trattamento dei NAO

- Dosaggio **dabigatran**:
 - Test cromogenici per il dosaggio dell'attività anti II attivata
 - Tempo di Trombina diluito (dTT)*,
 - Tempo di ecarina (ECA in ng/ml)
- Dosaggio **rivaroxaban**:
 - metodo anti Xa in ng/ml
 - *tempo di protrombina (PT) con reagente/metodo adeguato;*
- Dosaggio **apixaban**:
 - metodo anti Xa in ng/ml
 - *PT e aPTT (allungati), dopo somministrazione del farmaco a dosi terapeutiche, sono di lieve entità con un alto grado di variabilità reagente-dipendente (non raccomandati);*

**La normalità del tempo di trombina (TT), per la sua altissima sensibilità, esprime l'assenza di molecola attiva circolante. Pertanto il tempo di trombina potrebbe essere utile per escludere un'attività anticoagulante residua plasmatica di dabigatran.*

*Un "Must" della
terapia
anticoagulante*



10th Anniversary RIETE Registry
2001-2011

System authentication

If you are a member of the Registry or wish to consult the Registry data, you can enter your private area previously identifying yourself in this box.

Username:

Password:

*. . . partecipare
attivamente alla
compilazione di
registri sul
tromboembolismo!!!*

ORIGINAL ARTICLE

Novità!!! 2013

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves

John W. Eikelboom, M.D., Stuart J. Connolly, M.D., Martina Brueckmann, M.D.,
Christopher B. Granger, M.D., Arie P. Kappetein, M.D., Ph.D.,
Michael J. Mack, M.D., Jon Blatchford, C.Stat., Kevin Devenny, B.Sc.,
Jeffrey Friedman, M.D., Kelly Guiver, M.Sc., Ruth Harper, Ph.D., Yasser Khder, M.D.,
Maximilian T. Lobmeyer, Ph.D., Hugo Maas, Ph.D., Jens-Uwe Voigt, M.D.,
Maarten L. Simoons, M.D., and Frans Van de Werf, M.D., Ph.D.,
for the RE-ALIGN Investigators*

Patients were randomly to receive either dabigatran or warfarin. The selection of the initial dabigatran dose (150, 220, or 300 mg twice daily) was based on kidney function. Doses were adjusted to obtain a trough plasma level of at least 50 ng per milliliter. The warfarin dose was adjusted to obtain an international normalized ratio of 2 to 3 or 2.5 to 3.5 on the basis of thromboembolic risk. The primary end point was the trough plasma level of dabigatran.....

The trial was terminated prematurely after the enrollment of 252 patients because of an excess of thromboembolic and bleeding events among patients in the dabigatran group.....

CONCLUSIONS

The use of dabigatran in patients with mechanical heart valves was associated with increased rates of thromboembolic and bleeding complications, as compared with warfarin, thus showing no benefit and an excess risk.

Novità!!!

Circulation-2013

Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial

Antonio L. Dans, MD, MSc; Stuart J. Connolly, MD; Lars Wallentin, MD, PhD; Sean Yang, MSc; Juliet Nakamya, PhD; Martina Brueckmann, MD; Michael Ezekowitz, MBChB, DPhil; Jonas Oldgren, MD, PhD; John W. Eikelboom, MD; Paul A. Reilly, PhD; Salim Yusuf, DPhil, FRCPC, FRSC

Background—The Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial showed that dabigatran etexilate 150 mg BID was superior and dabigatran etexilate 110 mg BID was noninferior to warfarin in preventing stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. In this subgroup analysis, we assess the efficacy and safety of dabigatran in patients who did and did not receive concomitant antiplatelets.

Methods and Results—All comparisons used a Cox proportional hazards model with adjustments made for risk factors for bleeding. A time-dependent analysis was performed when comparing patients with concomitant antiplatelets with those without. Of 18 113 patients, 6952 (38.4%) received concomitant aspirin or clopidogrel at some time during the study. Dabigatran etexilate 110 mg BID was noninferior to warfarin in reducing stroke and systemic embolism, whether patients received antiplatelets (hazard ratio [HR], 0.93; 95% confidence interval [95% CI], 0.70–1.25) or not (HR, 0.87; 95% CI, 0.66–1.15; interaction $P=0.738$). There were fewer major bleeds than warfarin in both subgroups (HR, 0.82; 95% CI, 0.67–1.00 for patients who used antiplatelets; HR, 0.79; 95% CI, 0.64–0.96 for patients who did not; interaction $P=0.794$). Dabigatran etexilate 150 mg BID reduced the primary outcome of stroke and systemic embolism in comparison with warfarin. This effect seemed attenuated among patients who used antiplatelets (HR, 0.80; 95% CI, 0.59–1.08) in comparison with those who did not (HR, 0.52; 95% CI, 0.38–0.72; P for interaction=0.058). Major bleeding was similar to warfarin regardless of antiplatelet use (HR, 0.93; 95% CI, 0.76–1.12 for patients who used antiplatelets; HR, 0.94; 95% CI, 0.78–1.15 for patients who did not; P for interaction=0.875). In the time-dependent analysis, concomitant use of a single antiplatelet seemed to increase the risk of major bleeding (HR, 1.60; 95% CI, 1.42–1.82). Dual antiplatelet seemed to increase this even more (HR, 2.31; 95% CI, 1.79–2.98). The absolute risks were lowest on dabigatran etexilate 110 mg BID in comparison with dabigatran etexilate 150 mg BID or warfarin.

Conclusions—Concomitant antiplatelet drugs appeared to increase the risk for major bleeding in RE-LY without affecting the advantages of dabigatran over warfarin. Choosing between dabigatran etexilate 110 mg BID and dabigatran etexilate 150 mg BID requires a careful assessment of characteristics that influence the balance between benefit and harm.

Dabigatran150 vs. WARFARIN

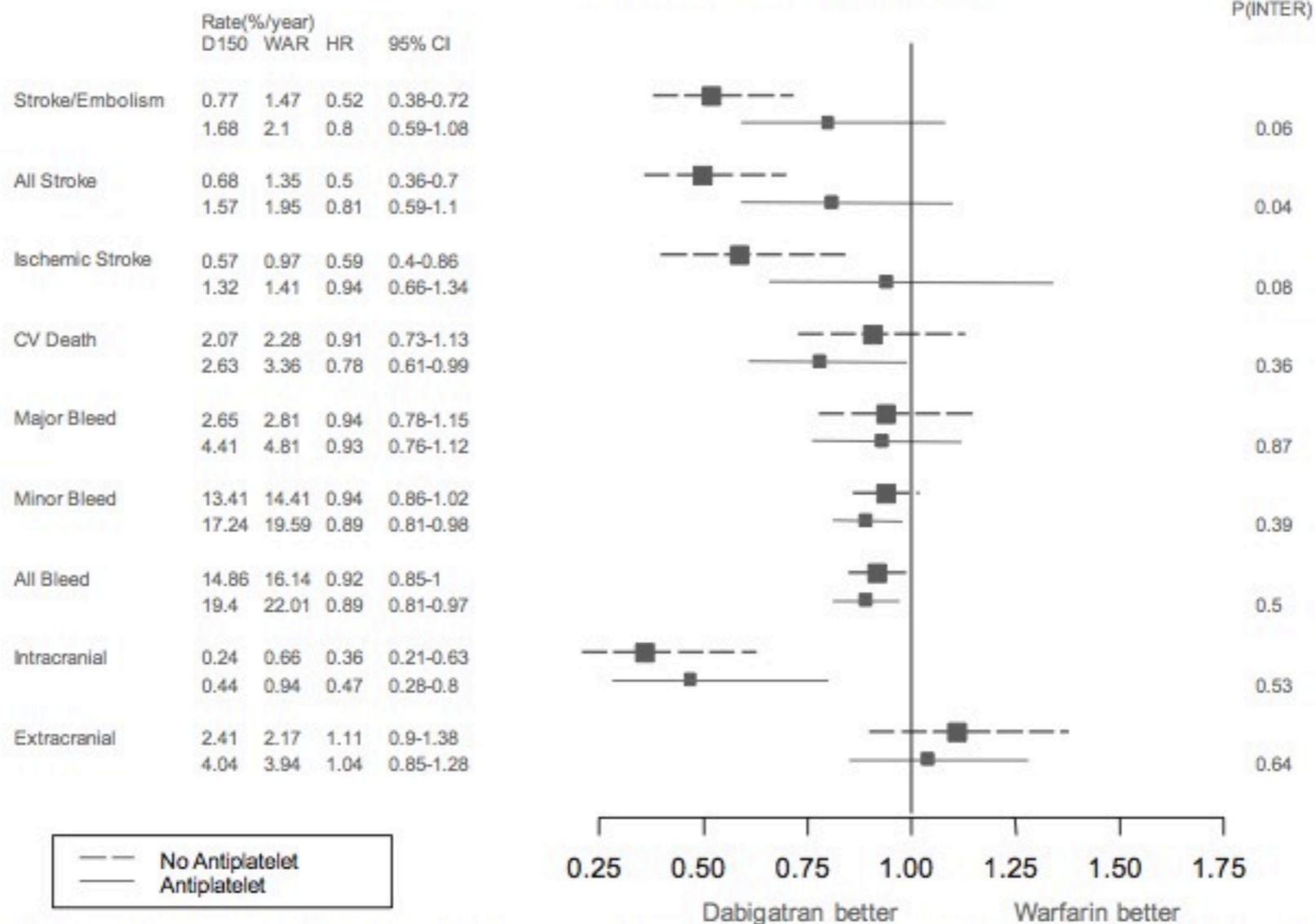
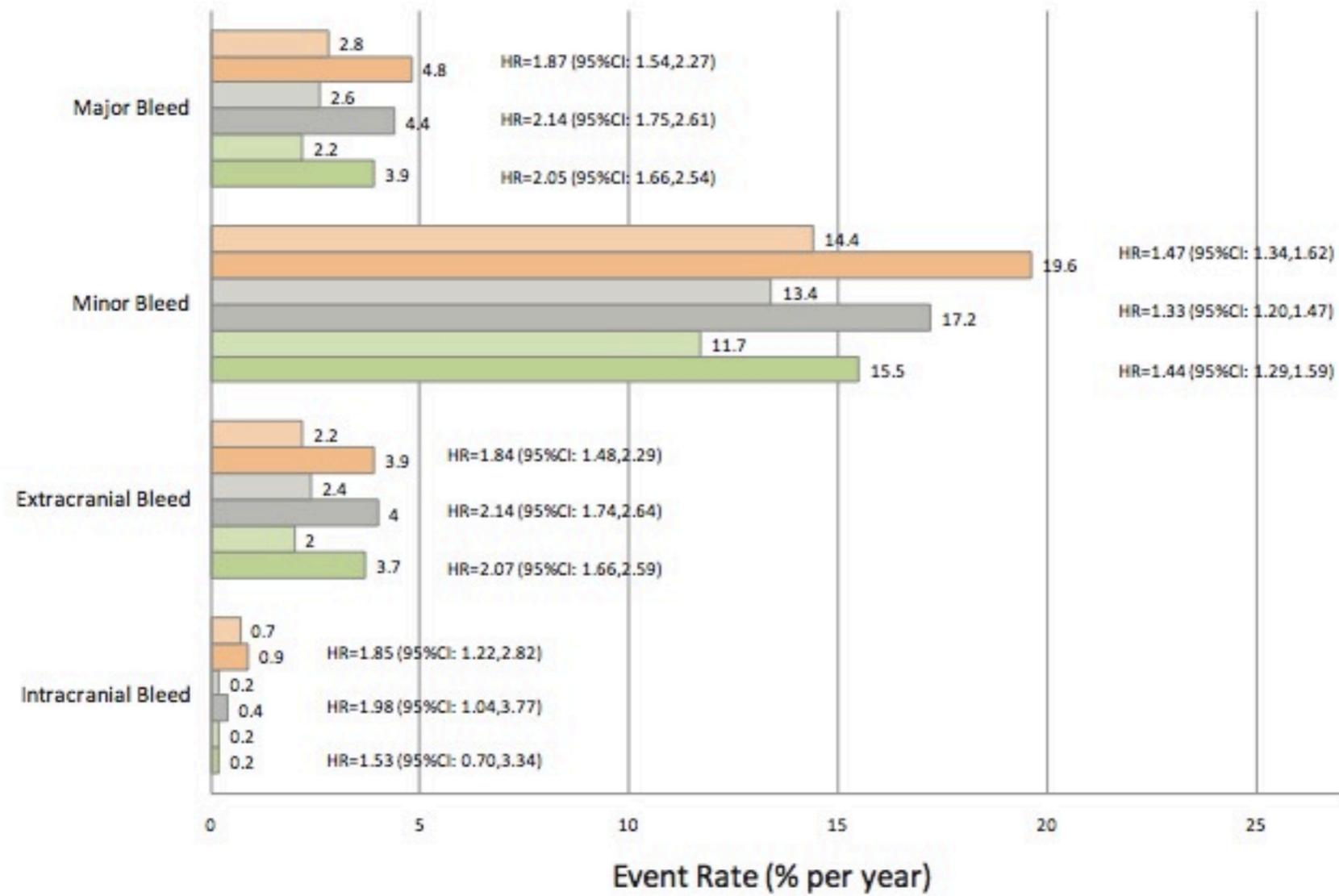


Figure 2. Hazard ratios for stroke and systemic embolism, major bleeding, and other outcomes (DE150 versus warfarin), in patients with concomitant antiplatelets (n=2304 for DE110, n=2326 for warfarin) or without concomitant antiplatelet medication (n=3772 for DE110, n=3696 for warfarin). CI indicates confidence interval; CV, cardiovascular; D150 and DE150, dabigatran etexilate 150 mg BID; HR, hazard ratio; P(INTER), P for interaction; and WAR, warfarin.



PATIENTS ON WARFARIN
 - CONCOMITANT ANTIPLATELET (n=3696) + CONCOMITANT ANTIPLATELET (n=2326)

PATIENTS ON DE 150
 - CONCOMITANT ANTIPLATELET (n=3772) + CONCOMITANT ANTIPLATELET (n=2304)

PATIENTS ON DE 110
 - CONCOMITANT ANTIPLATELET (n=3693) + CONCOMITANT ANTIPLATELET (n=2322)

Dabigatran110 vs. WARFARIN

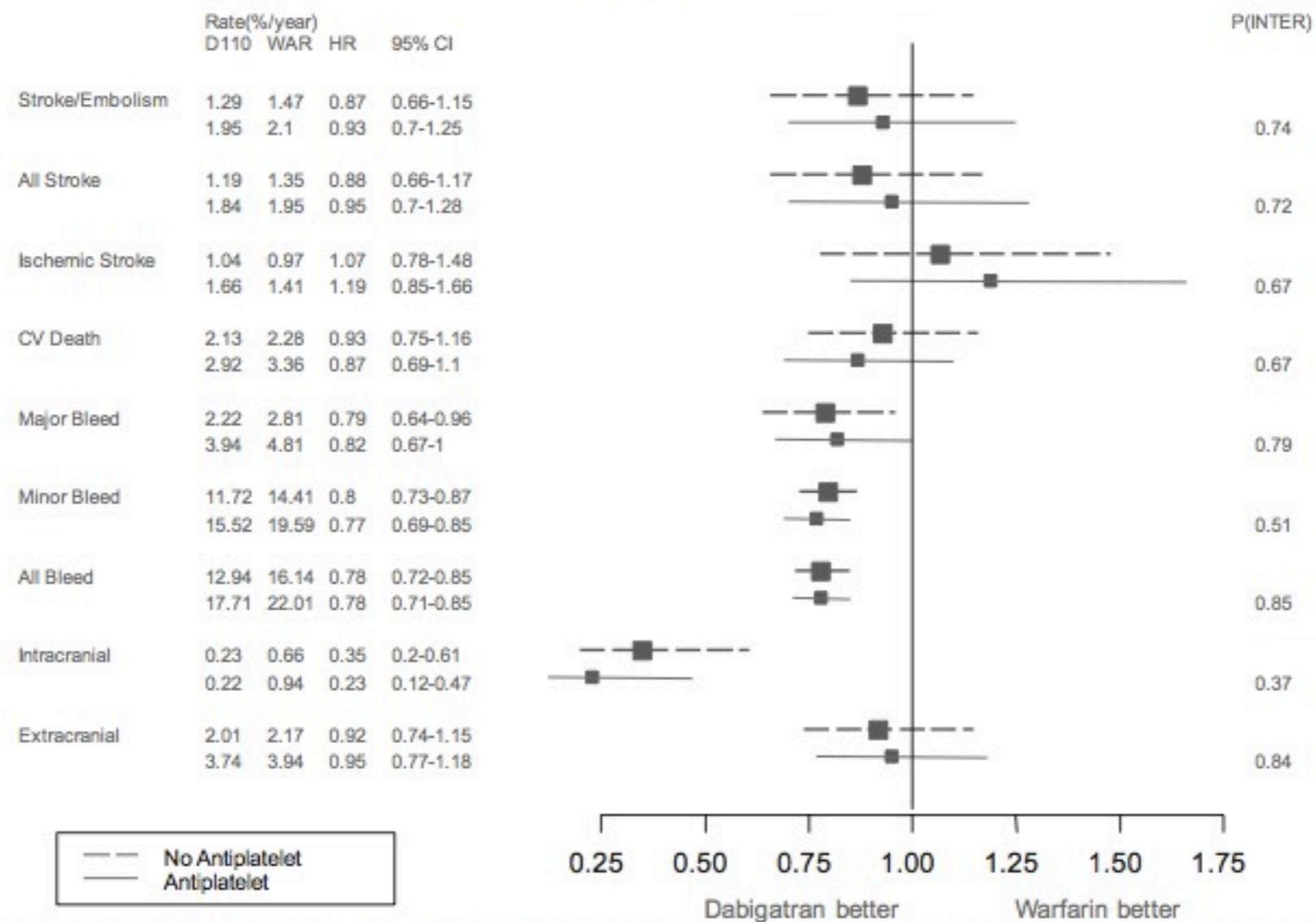


Figure 1. Hazard ratios for stroke and systemic embolism, major bleeding, and other outcomes (DE110 versus warfarin), in patients with concomitant antiplatelets (n=2322 for DE110, n=2326 for warfarin) or without concomitant antiplatelet medication (n=3693 for DE110, n=3696 for warfarin). CI indicates confidence interval; CV, cardiovascular; D110 and DE110, dabigatran etexilate 110 mg BID; HR, hazard ratio; P(INTER), *P* for interaction; and WAR, warfarin.