

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina - DIMED

U.O.C. Medicina Generale ad indirizzo trombotico-emorragico

Direttore: Prof. Paolo Simioni

## TESI DI LAUREA

**Andexanet alfa: studio retrospettivo sull'efficacia nella  
reversione della terapia anticoagulante in pazienti in trattamento  
con inibitori del fattore Xa**

Relatore: **Elena Campello**

Correlatore: **Vito Cianci**

Laureando: **Andrea Giorgianni**

Anno Accademico 2023-2024

## Sommario

<b>RIASSUNTO</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>1 INTRODUZIONE</b>	<b>6</b>
1.1 FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI (DOAC)	6
1.1.1 INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA PER USO ORALE	7
1.1.2 INIBITORI DIRETTI DEL FATTORE Xa PER USO ORALE	9
1.2 INDICAZIONI ALLA TERAPIA CON GLI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI	15
1.2.1 PROTESI VALVOLARI CARDIACHE	16
1.2.2 MALATTIE VALVOLARI CARDIACHE	16
1.2.3 TROMBOSI CARDIACA ENDOCAVITARIA	17
1.2.4 CARDIOMIOPATIA DILATATIVA	17
1.2.5. ICTUS ISCHEMICO, CARDIOEMBOLICO O CRIPTOGENETICO	17
1.2.6 CARDIOPATIA ISCHEMICA	18
1.2.7 ARTERIOPATIE OBLITERANTI	19
1.2.8 FIBRILLAZIONE ATRIALE VALVOLARE E NON VALVOLARE	19
1.2.9 TROMBOEMBOLISMO VENOSO	25
1.3 COMPLICANZE EMORRAGICHE DELLA TERAPIA CON GLI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI	28
1.3.1 CLASSIFICAZIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE	28
1.3.2 RISCHIO EMORRAGICO ASSOCIATO AI DOAC	30
1.3.3 GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON DOAC	30
<b>2 SCOPO DELLO STUDIO</b>	<b>35</b>
<b>3 MATERIALI E METODI</b>	<b>36</b>
<b>4 ANALISI STATISTICA</b>	<b>38</b>
<b>5 RISULTATI</b>	<b>39</b>
<b>6 DISCUSSIONE</b>	<b>46</b>
<b>7 CONCLUSIONI</b>	<b>49</b>
<b>8 BIBLIOGRAFIA</b>	<b>50</b>

## **RIASSUNTO**

### **CONTESTO E OBIETTIVI**

Il concentrato del complesso protrombinico a 4 fattori (4F-PCC) è stato utilizzato a lungo off-label nell'ambito dei sanguinamenti maggiori con lo scopo di revertire l' effetto anticoagulante degli inibitori del fattore X attivato. Andexanet alfa è stato recentemente introdotto nella pratica clinica come primo agente di reversal dell' anticoagulazione specifico i pazienti in trattamento con rivaroxaban o apixaban in caso di emorragia a rischio vita o incontrollata. Le revisioni sistematiche e le meta-analisi hanno concluso che attualmente gli studi non supportano inequivocabilmente la superiorità di andexanet alfa rispetto al concentrato di complesso protrombinico a 4 fattori in questo contesto. A ciò si aggiunge la mancanza di studi randomizzati che confrontino direttamente la sicurezza e l'efficacia di questi due farmaci. Infine, c'è anche un problema di sostenibilità economica vista la significativa differenza di costo tra i due farmaci.

Vista la miriade di indicazioni cliniche che presentano gli anticoagulanti orali diretti e le complicanze emorragiche ad essi associate, con il presente studio si vuole fare un' analisi osservazionale real-world della differenza tra efficacia e sicurezza di andexanet alfa e concentrato di complesso protrombinico a 4 fattori per il reversal dell' anticoagulazione in pazienti con sanguinamento maggiore acuto associato a rivaroxaban e apixaban.

### **METODI**

Questo lavoro si configura come un registro osservazionale monocentrico che ha considerato tutti i pazienti afferenti al Pronto Soccorso dell' Azienda Ospedaliera di Padova tra Ottobre 2021 e Luglio 2023 per emorragia maggiore spontanea o secondaria a trauma in corso di trattamento con rivaroxaban o apixaban.

La nostra analisi primaria ha valutato il raggiungimento dell'efficacia emostatica attraverso procedure radiologiche o endoscopiche. In particolare, è stata definita una buona emostasi per l'emorragia cerebrale aumento del  $\leq 35\%$  del volume dell'ematoma rispetto al basale in una seconda TAC eseguita entro 24 ore dalla prima. Nei restanti eventi emorragici maggiori essa è definita da un livello di emoglobina stabile senza necessità di ulteriori interventi trasfusionali o invasivi nelle successive 48 ore. Gli outcomes secondari hanno incluso la mortalità a 30 giorni, la disabilità, la durata della

degenza ospedaliera, l'incidenza di eventi tromboembolici e i costi.

I pazienti sono stati poi osservati per 30 giorni dopo la somministrazione della terapia.

## **RISULTATI**

La coorte di pazienti oggetto di studio è costituita da un totale di 43 pazienti di età compresa tra 34 anni e 96 anni. I dati hanno infatti evidenziato come la popolazione trattata con andexanet alfa fosse mediamente più giovane rispetto ai trattati con 4F-PCC (mediana 78 anni per andexanet alfa vs mediana 82 anni per 4F-PCC). Il genere maschile era similmente rappresentato nei due gruppi trattati (circa 60%).

Andexanet alfa ha dimostrato una buona efficacia emostatica sia nelle emorragie cerebrali che gastrointestinali e si è rivelato superiore a 4F-PCC (efficacia emostatica 80% vs 67% nelle emorragie cerebrali).

Per quanto riguarda la mortalità, la disabilità e la durata della degenza non ci sono state differenze significative e non si sono verificati eventi tromboembolici nei due gruppi trattati. I costi del trattamento con andexanet alfa sono stati nettamente superiori rispetto a 4F-PCC.

## **CONCLUSIONI**

I dati del mondo reale confermano l'efficacia di andexanet alfa come strategia di reversal nelle emorragie maggiori da anticoagulanti orali diretti rivaroxaban e apixaban, documentando un trend di miglior efficacia emostatica vs. 4F-PCC. Inoltre non sono stati documentati eventi avversi, in particolare eventi trombotici venosi o arteriosi, legati all'uso di andexanet alfa, confermando anche un buon profilo di sicurezza. Il costo dell'antidoto si conferma al momento attuale nettamente maggiore rispetto alle altre strategie di reversal.

## **ABSTRACT**

### **BACKGROUND AND AIMS**

The 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) has long been off-label used in major bleedings to reverse the anticoagulant effect of activated factor X inhibitors. Andexanet alfa has recently been introduced in clinical practice as the first specific reversal agent for patients treated with rivaroxaban or apixaban undergoing major or uncontrollable bleeding. Systematic reviews and meta-analyses concluded that current studies do not unequivocally support the superiority of andexanet alfa over 4F-PCC in this setting. Additionally, there is a lack of prospective randomized head-to-head studies comparing the safety and efficacy of andexanet alfa versus 4F-PCC for factor Xa inhibitor-associated major bleeding. Finally, there is an economic sustainability issue due to the significant cost difference between the two drugs. Given the innumerable clinical indications of direct oral anticoagulants and the associated hemorrhagic complications, this study aims to conduct a real-world observational analysis about the difference in efficacy and safety between andexanet alfa and 4F-PCC as anticoagulation reversal in patients with acute major bleeding associated with rivaroxaban and apixaban.

### **METHODS**

This is a single-center observational registry that considered all patients admitted to the Emergency Department of the Padova University Hospital between October 2021 and July 2023 for spontaneous or trauma-related major bleeding during treatment with rivaroxaban or apixaban. Our primary analysis assessed the achievement of hemostatic efficacy through radiological or endoscopic procedures. In particular, good hemostasis for cerebral bleeding was defined as a  $\leq 35\%$  increase in volume of the hematoma compared to baseline in a second CT scan performed within 24 hours of the first. In other major bleeding events, it was defined by a stable hemoglobin level without the need for additional transfusion or invasive interventions in the next 48 hours. Secondary outcomes included 30-day mortality, disability, duration of hospital stay, incidence of thromboembolic events and costs. Patients were observed for 30 days after therapy administration.

## **RESULTS**

The study's patient cohort consists of 43 patients aged between 34 and 96 years. The data highlighted that the population treated with andexanet alfa was, on average, younger than those treated with 4F-PCC (median age 78 years for andexanet alfa vs. median age 82 years for 4F-PCC). Gender representation was similar in the two treated groups (60% male). Andexanet alfa demonstrated good hemostatic efficacy in both cerebral and gastrointestinal bleedings and proved to be superior to 4F-PCC (hemostatic efficacy 80% vs. 67%) in cerebral bleedings. About mortality, disability, and duration of hospital stay, there were no significant differences. No thromboembolic events occurred in the two treated groups. Treatment costs with andexanet alfa were significantly higher than with 4F-PCC.

## **CONCLUSIONS**

Real-world data confirm the efficacy of andexanet alfa as a reversal strategy in major bleedings from direct oral anticoagulants rivaroxaban and apixaban, documenting a trend of better hemostatic efficacy compared to 4F-PCC. Moreover, no adverse events, particularly arterial or venous thrombotic events, related to the use of andexanet alfa were documented, confirming a good safety profile. Actually, the cost of the antidote remains significantly higher than other reversal strategies.

## ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

AVK	Farmaci antagonisti della vitamina K
DOAC	Farmaci anticoagulanti orali diretti
INR	International Normalized Ratio
TEV	Tromboembolismo venoso
FA	Fibrillazione atriale
FANV	Fibrillazione atriale non valvolare
ASA	Acido acetilsalicilico
PTCA	Angioplastica coronarica percutanea transluminare
TVP	Trombosi venosa profonda
EP	Embolia polmonare
CCP	Concentrato di complesso protrombinico
FXa	Fattore X attivato
4F-PCC	Concentrato di complesso protrombinico a 4 fattori
HIT	Trombocitopenia indotta da eparina
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
FCSA	Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche
ISTH	Società Internazionale di Emostasi e Trombosi
ASH	American Society of Hematology
bid	Twice-daily (due volte al giorno)
TIA	Attacco ischemico transitorio

# 1 INTRODUZIONE

## 1.1 FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI (DOAC)

I farmaci anticoagulanti orali diretti (DOAC) vengono definiti come molecole di sintesi in grado di bloccare uno specifico fattore della cascata coagulativa, quindi dotate di meccanismo d'azione selettivo.

Essendo utilizzati con un dosaggio standard e non richiedendo un monitoraggio routinario laboratoristico, sono farmaci che vantano una grande facilità di impiego. <sup>[1]</sup>

I principali vantaggi dei DOAC sono:

- 1) rapido effetto terapeutico: il picco di azione viene raggiunto tra 1 e 3 ore, a seconda dei casi e del farmaco utilizzato. Inoltre, a differenza degli antagonisti della vitamina K (AVK), i DOAC consentono di evitare in parecchie situazioni l' utilizzo iniziale di eparina;
- 2) emivita particolarmente breve: in condizioni di normale funzionalità epatica e renale, presentano un'emivita di 9-12 ore consentendo quindi una procedura semplificata di sospensione/ripresa della terapia;
- 3) target su un enzima specifico della cascata coagulativa (il fattore Xa per rivaroxaban, apixaban e edoxaban, il fattore IIa per dabigatran): la selettività dei DOAC per un determinato target garantisce una bassa interazione con altre proteine plasmatiche e una conseguente minore probabilità di effetti collaterali di natura non-emorragica rispetto a quanto avviene con eparine e AVK. Non sono ancora stati descritti in letteratura, relativamente ai DOAC, problemi che invece si riscontrano con altre classi di anticoagulanti quali la piastrinopenia eparino-indotta o la necrosi cutanea da warfarin;
- 4) scarsa interferenza con la dieta: escluso l'abuso di alcolici, non vi sono restrizioni dietetiche per i pazienti in terapia con i DOAC. L'assunzione di rivaroxaban è raccomandata in concomitanza con il pasto per favorirne l'assorbimento, suggerimento assente per le altre molecole.
- 5) scarsa interazione con altri farmaci: alcune molecole influenzano la farmacocinetica dei DOAC ma il numero di interazioni è sicuramente minore rispetto agli AVK. Al contempo, tuttavia, l'effetto finale degli AVK può essere controllato monitorando l'INR ed aggiustando la posologia del farmaco, mentre ciò non è possibile

con i DOAC. Per tale ragione, in caso di interazione nota, è necessario fare riferimento ad apposite tabelle per verificare l'incompatibilità o la modifica della dose dell'anticoagulante. L'elenco dettagliato delle interazioni con farmaci che determinano alterazioni della farmacocinetica dei DOAC è disponibile nella letteratura scientifica o su siti web (ad es. [www.escardio.org/EHRA](http://www.escardio.org/EHRA));

6) effetto anticoagulante prevedibile: tutti gli studi clinici finora condotti indicano che l'impiego dei DOAC ad un dosaggio costante nel tempo, non monitorato e modificato sulla base di esami di laboratorio, costituisce un trattamento almeno altrettanto efficace e di pari sicurezza rispetto a quello con gli AVK. Al fine di un'adeguata terapia anticoagulante è necessario aggiustare preventivamente la dose dei DOAC, con alcune differenze da farmaco a farmaco, in relazione principalmente a età, peso corporeo, funzione renale del paziente ed eventuali terapie concomitanti potenzialmente interferenti. Abbiamo a disposizione per ciascun DOAC una dose "piena" ed una dose "ridotta", da somministrare secondo criteri riportati in scheda tecnica e caratteristici di ogni singola molecola. Non è escluso che in futuro il dosaggio del farmaco nel plasma del paziente in terapia possa rivelarsi efficace per individualizzare la dose del singolo ma questa, al momento, rimane soltanto un'ipotesi di ricerca vista l'assenza di evidenze scientifiche;

7) riduzione del rischio di emorragia intracranica rispetto agli AVK: in tutti i trial clinici, studi di fase IV e metanalisi il risultato è stato significativo, con una riduzione di circa il 50%. L'emorragia cerebrale infatti, in relazione alla sua gravità, è l'evento avverso più temuto nei pazienti in trattamento anticoagulante. [2]

### **1.1.1 INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA PER USO ORALE**

#### **Dabigatran**

Il dabigatran etexilato, profarmaco del dabigatran, presenta una scarsa biodisponibilità orale (6%) e, dopo essere stato assorbito, viene convertito totalmente dalle esterasi epatiche nella forma attiva che esplica il proprio meccanismo d'azione inibendo il sito attivo della trombina, ma non di altre serin proteasi.[3] L'emivita del farmaco è di 14-17 ore con livelli plasmatici caratterizzati da un picco dopo 1,5-3 ore. L'eliminazione avviene prevalentemente per via renale (l'80% del farmaco è escreto immodificato) e in misura minore tramite la bile (20%).[4].

Dabigatran presenta caratteristiche favorevoli come una cinetica prevedibile, la farmacodinamica infatti è scarsamente influenzata dalla dieta e le interazioni farmacologiche sono minime in quanto non viene metabolizzato dal citocromo P450. Tali interazioni riguardano esclusivamente i farmaci induttori della glicoproteina P, come la rifampicina, o inibitori come la chinidina, l'amiodarone, il verapamil. La co-somministrazione con queste molecole può determinare riduzione dell'assorbimento intestinale ed aumento dei livelli plasmatici dell'anticoagulante. [5]

Nel 2008 l'EMEA (oggi EMA) ha approvato la sua somministrazione per la prevenzione del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore (protesi d'anca e di ginocchio), mentre lo studio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) pubblicato nel 2009 ne ha dimostrato l'efficacia nella profilassi dell'embolia cerebrale e/o sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Ciò ha portato all'autorizzazione della Commissione Europea dell'utilizzo di dabigatran per la prevenzione dello stroke in soggetti con FA non valvolare ed almeno un altro fattore di rischio trombotico.[6]

In particolare l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) approva dabigatran per:

- la prevenzione primaria del tromboembolismo venoso (TEV) a seguito di interventi di artroprotesi di anca e ginocchio al dosaggio di 220 mg al giorno (1 compressa da 110 mg 1-4 ore dopo l'intervento chirurgico, dunque 110 mg bid per i successivi 28-35 giorni); la dose è ridotta a 75 mg bid nei pazienti di età superiore ai 75 anni, eGFR 30-50 ml/min e concomitante somministrazione di verapamil;
- la profilassi dell'embolia sistemica e dello stroke in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) al dosaggio di 150 mg bid. La posologia deve essere modificata a 110 mg bid in presenza di pazienti con età superiore a 80 anni concomitante somministrazione di verapamil, come anche in presenza di elevato rischio emorragico, ridotta funzionalità renale (eGFR 30-50 ml/min) ed età superiore ai 75 anni;
- il trattamento del TEV in fase acuta e "long term" (3-6 mesi) alla dose di 150 mg bid, preceduto da un ciclo di terapia standard con eparine a basso peso molecolare o fondaparinux di almeno 5 giorni. Il dosaggio deve essere ridotto secondo i criteri di cui sopra;

- il trattamento del TEV nella fase “extended” alla dose di 150 mg bid, con i medesimi aggiustamenti di dosaggio precedentemente citati.<sup>[7]</sup>

### 1.1.2 INIBITORI DIRETTI DEL FATTORE Xa PER USO ORALE

#### **Rivaroxaban**

Si tratta di una piccola molecola che blocca in maniera reversibile il sito attivo del fattore Xa. Rivaroxaban è un farmaco attivo avente l’80% di biodisponibilità per uso orale, la cui assunzione a stomaco pieno ne garantisce il massimo assorbimento, con un picco plasmatico a 2-3 ore dalla somministrazione e un’emivita di 7-11 ore. La variabilità farmacocinetica viene considerata moderata (coefficiente di variazione 30-40%). L’eliminazione avviene per via renale e fecale: la dose somministrata come farmaco attivo viene metabolizzata per un terzo dal rene e per un terzo a livello epatico attraverso 2 vie, una CYP3A4 dipendente e una CYP3A4 indipendente, e successivamente eliminato con le feci. Il restante terzo viene metabolizzato a farmaco inattivo ed eliminato per via renale. La farmacocinetica e la farmacodinamica sono prevedibili e dose-dipendenti, non vengono alterate da età, sesso e peso corporeo. Le concentrazioni plasmatiche del farmaco sono aumentate dai potenti inibitori sia del CYP3A4 epatico che della glicoproteina P, come il ritonavir o il ketoconazolo; la cui somministrazione in associazione con rivaroxaban è pertanto sconsigliata. <sup>[8]</sup>

Il farmaco è approvato da AIFA per:

- la prevenzione primaria del tromboembolismo venoso (TEV) dopo interventi chirurgici di protesi d’anca e di ginocchio al dosaggio di 10 mg al giorno;
- il trattamento del TEV in fase acuta e “long term” (3-6 mesi) al dosaggio di 15 mg bid per le prime 3 settimane, senza precedente somministrazione di eparina a basso peso molecolare o fondaparinux, seguito da 20 mg una volta al giorno (ridotto a 15 mg nei pazienti con eGFR 15-50ml/min);
- il trattamento del TEV nella fase “extended” alla dose di 10-20 mg una volta al giorno;
- la profilassi dell’embolia sistemica nella fibrillazione atriale non valvolare e dello stroke al dosaggio di 20 mg una volta al giorno, diminuito a 15 mg nei pazienti con funzionalità renale alterata (eGFR 15-50 ml/min);

- la profilassi degli eventi trombotici nei pazienti con sindrome coronarica acuta, al dosaggio di 2,5 mg bid a cui viene associato acido acetilsalicilico (ASA) oppure ASA associato ad un farmaco anti-recettore ADP P2Y12;
- la prevenzione secondaria degli eventi trombotici nei pazienti coronaropatici o che presentano arteriopatia periferica sintomatica al dosaggio di 2,5 mg bid in associazione con ASA;
- il trattamento del TEV e la prevenzione delle recidive di TEV nei neonati nati a termine (nati ad almeno la 37esima settimana di gestazione, peso corporeo di almeno 2,6 kg e nutriti per almeno 10 giorni per via orale), nei lattanti e bambini piccoli, nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, dopo trattamento iniziale con anticoagulante parenterale per non meno di 5 giorni. La posologia del farmaco varia in base al peso corporeo: 3 volte al giorno al dosaggio variabile tra 0,8 e 3 mg tra i 2,6 e i 12 kg; 2 volte al giorno al dosaggio di 5 mg tra i 12 e i 30kg; 1 volta al giorno al dosaggio di 15 mg tra i 30 e i 50 kg o 20 mg quando il peso supera i 50 kg.<sup>[9]</sup>

### **Apixaban**

Come rivaroxaban, anche apixaban è in grado di inibire sia il fattore Xa libero che quello associato alla formazione trombotica. Viene somministrato per os due volte al giorno, sotto forma di farmaco attivo, con il raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica nelle 3 ore successive. Presenta una biodisponibilità orale del 45% e un'emivita di 8-14 ore. Apixaban viene eliminato attraverso il metabolismo epatico ossidativo, per via intestinale e per via renale (25%). I potenti inibitori del CYP3A4 (come ketoconazolo e ritonavir) ne determinano un aumento delle concentrazioni plasmatiche, indi per cui la co-somministrazione è controindicata.

AIFA ha approvato apixaban per le seguenti indicazioni:

- la profilassi primaria del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti ad interventi ortopedici di artroprotesi di ginocchio e anca al dosaggio di 2,5 mg bid;
- il trattamento del TEV in fase acuta e “long term” (3-6 mesi) alla dose di 10 mg bid per una settimana, senza somministrazione preliminare di eparina a basso peso molecolare o fondaparinux, seguita poi dalla dose di 5 mg bid;
- il trattamento del TEV nella fase “extended” alla dose di 2,5 mg bid o 5 mg bid;

- la profilassi dello stroke e dell'embolia sistemica nella fibrillazione atriale non valvolare al dosaggio di 5 mg bid. La posologia deve essere modificata a 2,5 mg bid in pazienti con almeno 2 delle seguenti caratteristiche: età superiore agli 80 anni, peso corporeo inferiore ai 60kg, creatinina sierica superiore a 1,5 mg/dl o eGFR 15-29 ml/min. <sup>[10]</sup>

### **Edoxaban**

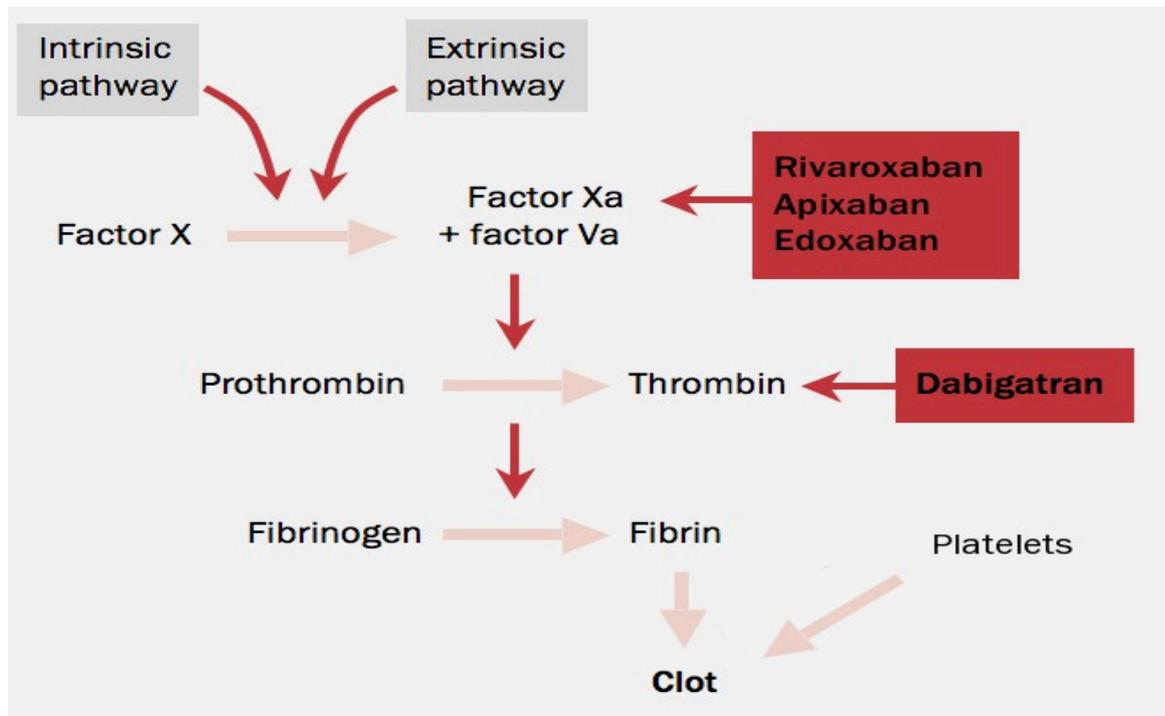
Edoxaban è un farmaco attivo che presenta una biodisponibilità di almeno il 50% dopo somministrazione per via orale. Viene rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale raggiungendo il picco di concentrazione plasmatica 1-2 ore dopo l'assunzione mentre l'eliminazione presenta un pattern bifasico: circa il 35% della dose somministrata è escreta per via renale, la restante per via fecale. L'emivita del farmaco è di 8-10 ore.<sup>[1]</sup>

AIFA ha approvato edoxaban per le seguenti indicazioni:

- il trattamento del TEV e la prevenzione delle recidive di TEV negli adulti alla dose di 60 mg una volta al giorno dopo trattamento preliminare con eparina a basso peso molecolare o fondaparinux di almeno 5 giorni. La posologia deve essere modificata a 30 mg una volta al giorno in pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg, oppure eGFR 15-50 ml/min, oppure in trattamento concomitante con farmaci inibitori della glicoproteina P come ketoconazolo, ciclosporina, dronedarone, eritromicina;
- la profilassi dell'embolia sistemica e dello stroke nella fibrillazione atriale non valvolare al dosaggio di 60 mg al giorno, ridotto a 30 mg al giorno in pazienti con almeno una di queste caratteristiche: peso corporeo inferiore ai 60 kg, eGFR 15-50 ml/min, terapia concomitante con farmaci inibitori della glicoproteina P come ketoconazolo, ciclosporina, dronedarone, eritromicina. <sup>[11]</sup>

Nella figura 1 vengono mostrati i siti d' azione dei DOAC all' interno della cascata coagulativa.

**Fig.1 Siti d' azione dei DOAC**



tratta da tratta dal British Journal of Cardiology (<https://bjcardio.co.uk/2016/01/revised-anticoagulation-module-3-anticoagulant-therapy/4/>)

Le principali interazioni farmacologiche dei DOAC sono esplicate nelle tabelle sottostanti (Tab.1).

**Tab.1 Interazioni farmacologiche dei DOAC**

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%) <sup>519</sup>
<b>Antiarrhythmic drugs</b>					
Amiodarone	Moderate P-gp inhibition	+12% to 60% <sup>SmPC</sup>	No PK data <sup>a</sup>	+40% <sup>521-523</sup>	Minor effect <sup>a</sup>
Digoxin	P-gp competition	No effect <sup>SmPC</sup>	No effect <sup>524</sup>	No effect <sup>523</sup>	No effect <sup>525</sup>
Diltiazem	Weak P-gp and CYP3A4 inhibition	No effect <sup>SmPC</sup>	+40% <sup>526</sup>	No data yet	No effect
Dronedarone	P-gp and CYP3A4 inhibition	+70% to 100%	With caution	+85% <sup>b 523</sup> (dose reduction to 30 mg once daily by label)	Moderate effect; should be avoided
Quinidine	P-gp inhibition	+53% <sup>SmPC</sup>	No data yet	+77% <sup>523</sup> (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp inhibition and weak CYP3A4 inhibition	+12% to 180% <sup>SmPC</sup> (if taken simultaneously) (110 mg BID by label)	No PK data	+53% (SR) <sup>523</sup> (no dose reduction required by label)	+40% <sup>527</sup> (probably not relevant) <sup>528</sup>
<b>Other cardiovascular drugs</b>					
Atorvastatin	P-gp inhibition and CYP3A4 competition	No relevant interaction <sup>529</sup>	No data yet	No effect <sup>523</sup>	No effect <sup>530</sup>
Ticagrelor (see also 'Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease' section)	P-gp inhibition	+24% to 65% <sup>SmPC</sup> (give loading dose 2h after dabigatran) <sup>d</sup>	No data – carefully monitor	No data – carefully monitor	No data – carefully monitor
<b>Antibiotics</b>					
Clarithromycin; Erythromycin	P-gp inhibition and strong CYP3A4 inhibition	Clarithromycin: +19% AUC; +15% C <sub>max</sub> (SmPC)	Clarithromycin: +60% AUC; +30% C <sub>max</sub> (SmPC)	Erythromycin: +85% AUC; +68% C <sub>max</sub> <sup>531</sup> (dose reduction to 30 mg once daily by label)	Clarithromycin: +50% AUC; +40% C <sub>max</sub>  Erythromycin: +30% AUC; +30% C <sub>max</sub> (SmPC)
Rifampicin	P-gp/ BCRP and CYP3A4 induction	- 66% AUC; - 67% C <sub>max</sub> (SmPC)	- 54% AUC; - 42% C <sub>max</sub> (SmPC)	- 35% AUC, (but with compensatory increase of active metabolites) <sup>532</sup>	- 50% AUC; - 22% C <sub>max</sub> (SmPC)

	via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Antiviral Drugs</b>					
HIV protease inhibitors (e.g., ritonavir)	P-gp and BCRP inhibition or induction; CYP3A4 inhibition	Variable increase / decrease <sup>533, 534</sup>	Strong increase	No data yet	+153% AUC +55% C <sub>max</sub> (Ritonavir 600 BID) <sup>94</sup>
<b>Fungostatics</b>					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% AUC; +30% C <sub>max</sub> (if given systemically) <sup>94</sup>
Itraconazole; Ketoconazole	Potent P-gp and BCRP competition; strong CYP3A4 inhibition	+140 to 150% (ketoconazole) (US: 2 × 75 mg if CrCl 30-50 mL/min)	+100% AUC; +64% C <sub>max</sub> (ketoconazole) <sup>526</sup>	+87% AUC; +89% C <sub>max</sub> (dose reduction to 30 mg once daily by label) (ketoconazole) <sup>531</sup>	+160% AUC; +72% C <sub>max</sub> (ketoconazole, SmPC)
Voriconazole	Strong CYP3A4 inhibition	No data yet	SmPC	No data yet	SmPC
Posaconazole	Mild to moderate P-gp inhibition, strong CYP3A4 inhibition	SmPC	SmPC		SmPC
<b>Other drugs</b>					
Naproxen	P-gp competition; pharmacody-namically (increased bleeding time)	No data yet	+55% AUC; +61% C <sub>max</sub> <sup>535</sup>	No difference in AUC <sup>536</sup>	No relevant increase of AUC <sup>537</sup>
H <sub>2</sub> -blockers; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minor effect, not clinically relevant <sup>SmPC</sup>	No effect	Minor effect, not clinically relevant <sup>SmPC</sup>	No effect <sup>105, 538</sup>
SSRIs; SNRIs	Pharmacodynamic effect on platelets	SmPC	SmPC	SmPC	SmPC
St. John's wort	P-gp/ BCRP and CYP3A4 induction				
<b>Other factors</b>					
Age ≥ 80 years	Potential for increased plasma levels	110mg BID (SmPC)	b	c	
Age ≥75 years	Potential for increased plasma levels			c	
Weight ≤ 60 kg (see 'NOACs in high- and low body weights' section)	Potential for increased plasma levels		b	(dose reduction to 30mg according to label) b	
Weight ≥ 120 kg (see 'NOACs in high- and low body weights' section)	Potential for decreased plasma levels				
Chronic kidney disease	Potential for increased plasma levels				
Other factors with potentially increased bleeding risk		For example : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Concomitant antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants</li> <li>• Severe Frailty / falls risk</li> <li>• History of bleeding or predisposition (anemia, thrombocytopenia)</li> </ul>			

dal lavoro di Stevens, D., Harrison, S. L., Kolamunnage-Dona, R., Lip, G. Y. H. & Lane, D. A. The Atrial fibrillation better care pathway for managing atrial fibrillation: A review. *Europace* 23, 1511–1527 (2021)

Colour coding is based on the respective NOAC SmPC, drug interaction databases, or expert opinion. The hatched colour coding indicates no clinical or PK data available. Some of the colour codes will likely require adaptation as more data become available over time.

White: No relevant drug–drug interaction anticipated.

Yellow: Caution required, especially in case of polypharmacy or in the presence of ≥2 yellow/bleeding risk factors

Orange: Lower dose (dabigatran) or dose reduction (edoxaban) recommended according to label.

**Red:** Contraindicated/not advisable due to increased plasma levels.

**Blue (dark):** Contraindicated due to reduced NOAC plasma levels.

**Blue (light):** Caution required, especially in case of polypharmacy or in the presence of  $\geq 2$  light blue interactions due to reduced NOAC plasma levels.

AUC, area under the curve; BCRP, breast cancer resistance protein; BID, twice daily; CrCl, creatinine clearance; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PK, pharmacokinetic; PPI, proton pump inhibitor.

**a** Based on in vitro investigations, comparing the IC50 for P-gp inhibition to maximal plasma levels at therapeutic dose, and/or on interaction analysis of efficacy and safety endpoints in the Phase-3 clinical trials.<sup>46,47</sup> No direct PK interaction data available.

**b** Dose reduction based on published criteria

**c** Age had no significant effect after adjusting for weight and renal function.

**d** Data from Phase I study. Interpret in the light of data from Re-DUAL PCI

## 1.2 INDICAZIONI ALLA TERAPIA CON GLI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI

Le indicazioni e le controindicazioni alla terapia anticoagulante devono essere valutate attentamente, tenendo in considerazione in quali condizioni cliniche i DOAC possono essere utilizzati e in quali situazioni il loro utilizzo è invece ancora oggetto di studio.<sup>[12][13]</sup>

Il medico prescrittore deve prendere in esame le eventuali comorbidità, il trattamento contestuale con farmaci potenzialmente interferenti, la compliance e il contesto sociale del paziente al fine di garantire un'adeguata aderenza e persistenza della terapia. L'assistito deve essere istruito dettagliatamente in merito al trattamento prescritto, sottolineando la necessità di una puntuale assunzione di questi farmaci in virtù della loro emivita, più breve rispetto a quella degli antagonisti della vitamina K. In particolare è necessario fornire informazioni in merito a: tipo di DOAC, finalità e durata del trattamento, rischi e benefici, posologia giornaliera, orario di assunzione delle compresse, pericolosità dell' interruzione della terapia, possibili complicanze, potenziali interazioni farmacologiche, suggerimenti sullo stile di vita, necessità di periodici controlli clinici e di laboratorio e importanza di contattare il Centro qualora siano in programma interventi chirurgici o procedure invasive, in caso di diagnosi di nuove patologie, comparsa di complicanze o assunzione di nuovi farmaci.

La somministrazione dei DOAC è indicata come prima scelta nella profilassi del cardioembolismo nella fibrillazione atriale non valvolare (FANV) e nel trattamento e prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV).

Di seguito illustreremo le principali situazioni cliniche che richiedono l'impostazione di una terapia anticoagulante.

### **1.2.1 PROTESI VALVOLARI CARDIACHE**

Attualmente i farmaci AVK rappresentano gli unici anticoagulanti orali il cui impiego è approvato nei portatori di protesi valvolari meccaniche e nei i primi 3 mesi dopo l'innesto di protesi biologiche, laddove invece i DOAC sono controindicati (controindicazione assoluta).<sup>[14]</sup> A tal proposito lo studio RE-ALIGN è stato interrotto a causa di un eccesso di eventi emorragici e tromboembolici nei pazienti con valvole cardiache meccaniche in trattamento con dabigatran.<sup>[15]</sup> Lo studio proof-of-concept RIWA Study ha invece confrontato, in una popolazione analoga di 72 pazienti, gli effetti della terapia con rivaroxaban alla dose di 15 mg x 2 rispetto a quella con AVK, evidenziando un'incidenza simile di eventi tromboembolici ed emorragici nei due bracci di trattamento. Gli autori hanno quindi suggerito l'esecuzione di uno studio più ampio con lo stesso dosaggio di rivaroxaban al fine di ottenere risultati statisticamente più significativi.<sup>[16]</sup>

Un recente studio di coorte retrospettivo ha messo a confronto l'utilizzo di DOAC off-label con gli AVK dopo intervento di sostituzione con protesi valvolare meccanica: gli eventi post-operatori, inclusa fibrillazione, flutter atriale, tromboembolismo venoso, reintervento per sanguinamento, sono apparsi superiori nei pazienti dimessi con DOAC.<sup>[17]</sup>

### **1.2.2 MALATTIE VALVOLARI CARDIACHE**

Il trattamento anticoagulante non è indicato nei pazienti con prolasso della mitrale, calcificazione dell'anulus mitralico, malattia valvolare aortica o tricuspide in assenza di fibrillazione atriale e pregressa storia di tromboembolia; così come nei soggetti con aneurisma del setto interatriale o forame ovale pervio non sintomatico. <sup>[18]</sup>

Deve essere invece preso in considerazione in caso di insufficienza mitralica pura soltanto se accompagnata da scompenso cardiaco o cardiomegalia.

Nella malattia valvolare reumatica l'utilizzo degli anticoagulanti è sempre raccomandato se dovesse coesistere una storia di tromboembolia sistemica, fibrillazione atriale o un trombo in atrio sinistro, mentre va valutato in presenza di atrio sinistro ingrandito (volume atrio sinistro superiore a 60 ml/m<sup>2</sup> o diametro atriale sinistro superiore a 50mm)

o in seguito al rilevamento all' ecocardiogramma trans-esofageo di un contrasto ecocardiografico spontaneo.

La terapia con DOAC può essere attuata nei pazienti con stenosi mitralica lieve-moderata, mentre è controindicata in caso di stenosi moderata-severa, laddove viene invece raccomandato l'impiego di AVK.<sup>[19]</sup>

### **1.2.3 TROMBOSI CARDIACA ENDOCAVITARIA**

I DOAC non sono stati testati nel contesto clinico della trombosi cardiaca endocavitaria; pertanto, ad oggi, la loro somministrazione è controindicata e si raccomanda piuttosto la terapia con AVK sino alla dissoluzione del trombo. Qualora la trombosi sia intraventricolare si può interrompere il trattamento nel momento in cui il coagulo presenti caratteristiche ecocardiografiche a basso rischio embolico.

### **1.2.4 CARDIOMIOPATIA DILATATIVA**

Il trattamento anticoagulante deve essere preso in considerazione nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa ad elevato rischio embolico (presenza di fibrillazione atriale, storia di pregresso tromboembolismo o dimostrazione ecocardiografica di un trombo endocavitario). Fatta eccezione per la trombosi endocavitaria, in cui è raccomandato esclusivamente l'uso degli AVK, i DOAC possono essere valutati caso per caso quale possibile alternativa terapeutica. Sebbene allo stato attuale non vi siano studi clinici randomizzati che ne dimostrino la superiorità nella cardiomiopatia dilatativa il razionale del loro impiego risiede nella riduzione del rischio emorragico e nel miglioramento della compliance alla terapia, ricordando sempre l'importanza di un regime terapeutico individualizzato.

### **1.2.5. ICTUS ISCHEMICO, CARDIOEMBOLICO O CRIPTOGENETICO**

L'impiego di anticoagulanti orali è raccomandato in caso di ictus ischemico o TIA riconducibile a fibrillazione atriale non valvolare in soggetti che non assumevano precedentemente farmaci: in particolare, l'assunzione dei DOAC è preferibile in virtù della loro almeno pari efficacia e del loro maggiore profilo di sicurezza rispetto al trattamento con AVK. La decisione in tal caso è indipendente dagli score di rischio tromboembolico ed emorragico (CHADS-VASc e HAS-BLED) e riguarda tutti i pazienti,

compresi quelli già in terapia con AVK e antiaggreganti piastrinici. Le linee guida attuali raccomandano che, in caso di ictus ischemico riconducibile a fibrillazione atriale, la terapia anticoagulante venga avviata o ripresa non appena possibile. I fattori su cui si basa il timing sono: la gravità clinica dello stroke, la sua estensione e le caratteristiche della lesione cerebrale riscontrate all' imaging, il calcolo del rischio tromboembolico ed emorragico. L' inizio del trattamento anticoagulante può avvenire indicativamente a 48 ore dall' ictus cardioembolico in presenza di una lesione piccola o moderata (minore del 30% di un emisfero cerebrale) non appena una TC abbia escluso una trasformazione in senso emorragico. Dovranno essere invece attese almeno 2 settimane prima di iniziare la terapia nei pazienti con indicazione al trattamento anticoagulante ma ipertesi con scarso controllo pressorio e nei casi di focolai ischemici estesi (superiori al 30%). Nel caso di TIA invece si può instaurare la terapia sin dal primo giorno essendo impossibile la trasformazione emorragica per mancanza della lesione ischemica.<sup>[20]</sup>

### **1.2.6 CARDIOPATIA ISCHEMICA**

L' uso di anticoagulanti in pazienti con cardiopatia ischemica è ad oggi limitato alla compresenza di alcune condizioni specifiche come la trombosi endocavitaria nel decorso di infarto miocardico acuto, la fibrillazione atriale e la cardiopatia ischemica cronica (con recenti dati dallo studio COMPASS sull' uso di 2,5 mg bid di rivaroxaban in associazione con ASA).<sup>[22]</sup>

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria precoce dopo sindrome coronarica acuta, uno studio condotto da Mega, J. L. et al. nel 2012 ha preso in esame l'impiego di rivaroxaban a dose piena e ridotta (2,5 e 5 mg bid) vs placebo, con un follow-up medio di 13 mesi. Ad entrambi i dosaggi si è osservata una significativa riduzione dell'end point composito di stroke, infarto miocardico e morte cardiovascolare ma soltanto la dose ridotta si è rivelata in grado di ridurre anche la mortalità cardiovascolare e la mortalità totale. Nel braccio in cui è stato somministrato rivaroxaban tuttavia, si è osservato un aumento significativo di emorragie intracraniche.<sup>[23]</sup>

Nonostante gli anticoagulanti abbiano mostrato di ridurre il rischio di eventi trombotici arteriosi, di avere un' efficacia simile con ASA, lo scarso rischio emorragico di quest' ultimo e la maggiore facilità di utilizzo, hanno portato ad abbandonare l'uso degli anticoagulanti per tale indicazione. Successivamente è stato ampiamente dimostrato il

migliore profilo di efficacia e sicurezza della doppia aggregazione rispetto al trattamento con ASA in associazione con l' anticoagulazione nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica chirurgica o ad angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA).<sup>[21]</sup>

### **1.2.7 ARTERIOPATIE OBLITERANTI**

Il trattamento con AVK è sconsigliato nei pazienti con arteriopatía periferica.<sup>[24]</sup> Lo studio ISCOAT ha infatti dimostrato come soggetti con arteriopatía cerebrale o periferica in trattamento con AVK presentino un maggiore rischio di emorragia<sup>[25]</sup>; pertanto in questi casi è preferibile la terapia con farmaci antiaggreganti piastrinici, considerando che spesso si tratta di soggetti con aterosclerosi polidistrettuale e quindi con un rischio ulteriore di infarto miocardico e stroke aterotrombotico.

Nel recente studio COMPASS <sup>[26]</sup>, condotto su una popolazione affetta da arteriopatía periferica, si è osservato come l'associazione tra rivaroxaban 2,5 mg bid e ASA 100 mg/die abbia ridotto l'incidenza dei principali eventi avversi, in particolare l'amputazione e gli eventi cardiovascolari, rispetto alla sola ASA. Nel braccio trattato con duplice terapia anticoagulante e antiaggregante è emerso anche un aumento del rischio di sanguinamento maggiore, sebbene i sanguinamenti fatali o in organi critici appaiano simili nei due gruppi. L'impiego esclusivo di rivaroxaban è associato ad una riduzione dei principali eventi avversi vascolari periferici e ad un aumento dei sanguinamenti maggiori, mentre non si è osservata una diminuzione significativa degli eventi cardiovascolari rispetto all'utilizzo della sola ASA.

L' EMA ha approvato la somministrazione di rivaroxaban al dosaggio di 2,5 mg bid in associazione con ASA e/o un antiaggregante tienopiridinico nella profilassi degli eventi aterotrombotici in soggetti con coronaropatía o arteriopatía periferica sintomatica ad alto rischio di eventi ischemici.

### **1.2.8 FIBRILLAZIONE ATRIALE VALVOLARE E NON VALVOLARE**

I pazienti con fibrillazione atriale valvolare presentano un rischio tromboembolico e di stroke superiore rispetto ai pazienti con FA non associata a valvulopatía.

Nei soggetti con FA e protesi valvolare meccanica o stenosi mitralica moderata-severa è raccomandata la terapia con AVK a lungo termine con INR target 2.5.<sup>[27]</sup> Qualora si

verificassero complicanze tromboemboliche durante il trattamento, è suggerito un aumento dell'INR target a 3.0 oppure l'aggiunta di un farmaco antiaggregante come ASA (100mg/die). Il recente studio INVICTUS ha dimostrato il migliore profilo di efficacia degli AVK rispetto ai DOAC nella FA associata a valvulopatia mitralica reumatica. Si è messo a confronto il trattamento con AVK (con INR target 2,5) vs rivaroxaban 20 mg/die (o 15mg/die in caso di eGFR minore di 50 ml/min) in un campione di pazienti con FA e valvulopatia mitralica reumatica, di cui l'82% presentava una stenosi mitralica moderata-severa, evidenziando la superiorità del primo nella prevenzione di un endpoint composito di morte ed eventi cardiovascolari.<sup>[28]</sup>

Nei pazienti con FA e valvulopatia diversa da valvuloprotesi meccanica e stenosi mitralica serrata si raccomanda invece la terapia con DOAC. Ciò è stato dimostrato tramite una metanalisi di quattro RCT registrativi che hanno messo a confronto AVK e DOAC: il profilo di efficacia e sicurezza di questi ultimi, in termini di stroke/embolia sistemica e rischio sanguinamento, è risultato simile, o addirittura migliore, a quello di AVK.<sup>[29]</sup>

Quindi le indicazioni selettive per DOAC nei pazienti con FA e valvulopatia sono le seguenti:

- in caso di protesi valvolare meccanica e stenosi mitralica moderata-severa non sono indicati;
- in caso di altre valvulopatie lievi o moderate, stenosi aortica severa, protesi valvolare biologica (dopo 3 mesi dall'intervento) e sostituzione valvola aortica con TAVI (transcatheter aortic valve implantation) sono indicati ma nell'ultimo caso può essere necessaria l'associazione con aspirina;
- in caso di valvuloplastica aortica percutanea possono essere presi in considerazione ma vi sono pochi dati a disposizione.<sup>[30]</sup>

La somministrazione dei DOAC è indicata come prima scelta nella profilassi del cardioembolismo nella fibrillazione atriale non valvolare (FANV).

Nel paziente con FA, numerosi studi hanno sottolineato che il rischio di stroke, si modifica considerevolmente a seconda delle caratteristiche del paziente e delle sue comorbidità.<sup>[31]</sup> In particolare, i fattori di rischio indipendenti per stroke sono: l'età, l'ipertensione arteriosa, il diabete, il pregresso tromboembolismo, il sesso femminile e le

malattie strutturali cardiache. Nella stratificazione del rischio, pazienti di età inferiore ai 65 anni senza ulteriori fattori di rischio associati, presentano un rischio di stroke molto basso (1% all' anno). Questo rischio cresce con l'aumentare dell'età e dei fattori di rischio associati. A tale proposito, per un'adeguata e agevole stratificazione nel 2001 è stato introdotto uno strumento di facile applicabilità, il CHADS score (Tabella 2): un modello di classificazione del rischio che attribuisce 1 punto a ciascuna delle seguenti caratteristiche del paziente: età superiore ai 75 anni, scompenso cardiaco, diabete mellito, ipertensione arteriosa; e 2 punti alla storia di pregresso stroke o TIA, con un punteggio complessivo che può quindi variare da 0 a 6. Il CHADS score è in grado di identificare adeguatamente i pazienti ad alto rischio che trarranno certamente beneficio da un trattamento con anticoagulanti orali; tuttavia, è scarsamente sensibile per la valutazione dei soggetti a basso rischio che presentano un punteggio di 0-1.

Per questo motivo successivamente è stato introdotto il CHADS-VASc score (Tabella 2) che include 7 items con un punteggio massimo di 9 punti: 1 punto per età compresa tra 65 e 74 anni, scompenso cardiaco, diabete mellito, ipertensione arteriosa, malattie vascolari (pregresso infarto miocardico o coronaropatia angiograficamente significativa, placca aortica, arteriopatia periferica) e sesso femminile (applicabile solo alle donne di età superiore ai 65 anni) e 2 per pregresso stroke o TIA ed età superiore ai 75 anni.<sup>[32]</sup>

Per CHADS-VASc=0 il beneficio clinico netto della terapia anticoagulante è sfavorevole per cui non vi è indicazione al trattamento che è invece indicato per i pazienti con CHADS-VASc superiore a 1 punto (superiore a 2 punti in donne con più di 65 anni). Nei pazienti con score uguale a 1 (oppure 2 punti se in donne con più di 65 anni), che hanno un rischio embolico molto ridotto e paragonabile al rischio emorragico associato al trattamento (circa 1-2% all' anno), la strategia di profilassi migliore è un problema ancora irrisolto e la scelta terapeutica deve essere condivisa con il paziente tenendo in considerazione anche i suoi timori e le sue preferenze.

Nella tabella di seguito riportata vengono riepilogate le caratteristiche indagate dagli score CHADS e CHADS-VASc (Tab.2)

**Tab. 2 CHADS e CHADS-VASc score**

Condition	CHADS <sub>2</sub> score	Points	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	Points
Congestive heart failure (or Left ventricular systolic dysfunction)	C	1	C	1
Hypertension: blood pressure consistently above 140/90 mmHg (or treated hypertension on medication)	H	1	H	1
Age ≥75 years	A	1	A <sub>2</sub>	2
Diabetes Mellitus	D	1	D	1
Stroke or TIA or thromboembolism in history	S <sub>2</sub>	2	S <sub>2</sub>	2
Vascular disease (e.g. peripheral artery disease, myocardial infarction, aortic plaque)			V	1
Age 65-74 years			A	1
Sex category (i.e. female gender)			Sc	1

*This table shows the components of the CHADS<sub>2</sub> (Gage et al., JAMA 2001 [36]) and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores (Lip et al., Chest 2010 [41]) tools to assess stroke risk in patients with AF. These risk assessment tools help to determine who should and who should not receive anticoagulation. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc improves risk stratification in patients with CHADS<sub>2</sub>=0 or 1, and allows for identification of patients at truly low risk.*

### **Componenti del CHADS score (dal lavoro di Gage et al., JAMA 2001) e del CHADS-VASc score (Lip et al., Chest 2010)**

Il rischio emorragico nei pazienti trattati con AVK cresce all' aumentare dell'età.<sup>[25][33]</sup> Infarto miocardico recente, pregresso sanguinamento gastroenterico, pregresso stroke, creatininemia superiore a 1,5 mg/dl, diabete mellito ed ematocrito inferiore al 30% sono tutte condizioni associate ad aumentato rischio emorragico.<sup>[34]</sup> Molti dei fattori di rischio di sanguinamento sono tuttavia anche fattori di rischio per stroke e vengono per questo definiti “fattori di rischio condivisi”.<sup>[35]</sup> Il fatto che nel soggetto anziano il rischio emorragico e trombotico crescano parallelamente<sup>[36]</sup> giustifica il trattamento anticoagulante che presenta un rapporto rischio-beneficio favorevole nonostante l'aumentare del rischio emorragico con l'avanzare dell'età. Alla luce di ciò possiamo concludere quindi che l'età avanzata non può essere considerata una controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante.

Anche l'insufficienza renale associata ad un basso filtrato glomerulare è, nel soggetto con fibrillazione atriale, un fattore di rischio indipendente sia per stroke ischemico che per complicanze emorragiche e per tale ragione vi è una certa difficoltà nel definire il rischio emorragico in modo adeguato al fine di orientare le scelte terapeutiche. Inoltre, numerose segnalazioni sottolineano come tutti gli score di valutazione del rischio emorragico abbiano un basso potere predittivo.<sup>[37][38]</sup>

Lo score di previsione del rischio emorragico più utilizzato è lo score HAS-BLED

(Tabella 3). Esso si compone di 7 items con un punteggio massimo di 9 punti assegnando 1 punto in caso di ipertensione arteriosa non controllata, stroke, diatesi emorragica, labile controllo dell' INR (tempo in range terapeutico inferiore al 60% per i pazienti in trattamento con AVK), età superiore ai 65 anni; e 1 o 2 punti in caso di alterata funzionalità renale o epatica e in caso di assunzione concomitante di farmaci o alcol in eccesso (sopra le 14 unità a settimana).<sup>[39]</sup> I pazienti con uno score uguale o superiore a 3 sono ritenuti ad alto rischio.

Nella tabella sottostante viene schematizzato lo score HAS-BLED (Tab.3).

**Tab. 3 HAS-BLED score**

Clinical characteristic			Points
Hypertension	Uncontrolled, >160 mmHg systolic)	H	1
Abnormal renal and liver function (1 point each)	Dialysis, transplant, Cr >200 µmol/L, Cirrhosis, bilirubin >2x normal, AST/ALT/AP >3x normal)	A	1 or 2
Stroke history		S	1
Bleeding or predisposition to bleeding		B	1
Labile INR	Unstable/high INRs, time in therapeutic range < 60%)	L	1
Elderly	Age > 65	E	1
Drugs or alcohol (1 point each)	Antiplatelet agents, NSAIDs, ≥ 8 alcohol drinks/week	D	1 or 2

*This table shows the components of the HAS-BLED score (Pisters et al, Chest 2010 [45], Camm et al., Eur H J 2010 [2]), used to assess bleeding risk.*

**Componenti dell' HAS-BLED score (Pisters et al, Chest 2010, Camm et al., Eur H J 2010)**

Dalle linee guida per la gestione dei soggetti con FA della European Society of Cardiology (ESC) si comprende come:

- i DOAC (apixaban, dabigatran, rivaroxaban o edoxaban) rappresentino i farmaci di prima scelta e da preferire ai farmaci AVK;
- i pazienti con CHADS-VASc score = 0 (negli uomini) o 1 (nelle donne con più di 65 anni) non abbiano indicazione al trattamento antiaggregante o anticoagulante;
- la terapia anticoagulante orale sia indicata per i soggetti con CHADS-VASc superiore a 1 (negli uomini) o superiore a 2 (nelle donne con più di 65 anni);
- nei soggetti con CHADS-VASc score uguale a 1 (se uomini) oppure 2 (se donne di età superiore ai 65 anni) l'indicazione alla terapia anticoagulante resti dubbia e debba essere valutata caso per caso in base al rapporto rischio-beneficio;

- la stratificazione del rischio emorragico debba avvenire con score come HAS-BLED allo scopo di misurare l'entità del rischio e di mettere in atto misure appropriate (follow up clinico precoce e più frequente) per correggere tale rischio quando possibile;
- il riscontro di un HAS-BLED score elevato non costituisca un fattore controindicante il trattamento anticoagulante;
- venga raccomandata una periodica rivalutazione del rischio tromboembolico ed emorragico al fine di gestire i fattori di rischio per sanguinamento potenzialmente modificabili e per correggere le decisioni terapeutiche;
- nel caso venga utilizzato un AVK è raccomandato un INR target di 2,5 con un tempo in range terapeutico individuale possibilmente superiore al 70%;
- la sola terapia antiaggregante piastrinica (monoterapia o ASA associato a clopidogrel) non sia raccomandata per la profilassi dello stroke nella fibrillazione atriale;
- le controindicazioni assolute al trattamento anticoagulante orale comprendano sanguinamento attivo, trombocitopenia grave, grave anemia sotto indagine o recente emorragia maggiore come l'emorragia intracranica;
- nei soggetti ad alto rischio di stroke ma con un rischio emorragico troppo alto possa essere considerata la chiusura dell'auricola con specifici devices.<sup>[27]</sup>

I soggetti con FA sottoposti a cardioversione presentano un rischio maggiore di stroke e tromboembolismo, in particolare in assenza di trattamento anticoagulante e persistenza di FA da almeno 12 ore. Nei pazienti con FA di recente insorgenza (almeno 48 ore) è raccomandata la terapia con DOAC per 3 settimane prima della cardioversione e per 4 settimane dopo la procedura in quanto la ripresa della contrattilità atriale è tardiva. Oltre le 4 settimane la prosecuzione del trattamento anticoagulante a lungo termine deve essere valutata sulla base della presenza di fattori di rischio tramite CHADS-VASc score, indipendentemente dal fatto che il ritmo sinusale sia stato ripristinato o meno. Nei soggetti con FA insorta con certezza da meno di 48 ore o in caso di cardioversione in urgenza, è indicata la somministrazione di eparina a basso peso molecolare a dosaggio anticoagulante in quanto non vi sono dati a sufficienza per raccomandare i DOAC in tale contesto.<sup>[40]</sup>

Ove è possibile, dovrebbe essere eseguita un'ecocardiografia transesofagea prima della cardioversione al fine di escludere la presenza di trombi nella camera atriale sinistra o nell' auricola sinistra.<sup>[27] [30]</sup>

Per il flutter atriale le indicazioni alla terapia anticoagulante sono analoghe a quelle discusse per la FA.<sup>[41]</sup>

Nei pazienti con FA e sindrome coronarica acuta (SCA) le raccomandazioni della Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA) prevedono l' utilizzo di una triplice terapia, composta da un anticoagulante orale associato a due antiaggreganti, limitata alle situazioni di alto rischio trombotico per un periodo compreso tra 7 e 30 giorni dall' episodio di SCA. Nel primo anno dopo l' episodio è indicata l'associazione tra un DOAC e un inibitore del P2Y12. Nel soggetto con FA e malattia coronarica cronica o a distanza di un anno dall' episodio di SCA, la profilassi antitrombotica deve essere continuata solo con l' anticoagulante orale con l' eccezione dei pazienti con multipli stent coronarici o con storia di molte restenosi degli stent o con polivasculopatia, per cui può essere indicata l' associazione con un antiaggregante (inibitore del P2Y12 o ASA 75-100mg/die) anche dopo il primo anno dall' episodio di SCA.

### **1.2.9 TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV)**

Il tromboembolismo venoso (TEV) include la trombosi venosa profonda (TVP) e l' embolia polmonare (EP) e ha un' incidenza annua di 1-2 casi ogni 1000 individui. L' incidenza di TEV aumenta con l' età variando da 1/10000 negli individui di età inferiore a 20 anni fino a 1/100 in quelli con età superiore a 80 anni. Circa il 60% dei casi sono secondari a gravidanza/puerperio, traumi, chirurgia, cancro e immobilizzazione prolungata mentre la rimanente parte è di natura idiopatica. La presenza di EP, con o senza TVP, è riscontrata in circa il 40% dei casi di TEV ed è associata a morte improvvisa in circa un quarto dei pazienti. La TVP colpisce prevalentemente gli arti inferiori ma può presentarsi anche in quelli superiori. Le complicanze a lungo termine del TEV comprendono la sindrome post-trombotica (affligge il 20-50% dei soggetti dopo TVP ed è grave in circa il 5% dei casi), e l'ipertensione polmonare cronica tromboembolica (si sviluppa in circa il 5% dei pazienti con EP).

La terapia del TEV si basa soprattutto sull' utilizzo degli anticoagulanti e risponde ai seguenti scopi:

- evitare l' estensione della trombosi e l' embolizzazione polmonare cercando di favorire il più possibile la fibrinolisi locale;
- ridurre le conseguenze dell' insufficienza venosa;
- evitare le recidive a medio-lungo termine grazie ad un trattamento prolungato.

Per il trattamento della fase acuta si utilizzano farmaci a rapida insorgenza di azione come l' eparina non frazionata, le eparine a basso peso molecolare, il fondaparinux e i DOAC.

I DOAC in particolare hanno dimostrato di essere non inferiori alla terapia combinata eparina a basso peso molecolare associata agli AVK. Per questi motivi, l' utilizzo dei DOAC è da considerare di prima scelta nel trattamento acuto del TEV.<sup>[42]</sup> Un vantaggio dei DOAC nella terapia del TEV è dato dall' assenza di monitoraggio di laboratorio che rende più semplice la gestione domiciliare dei pazienti. I pazienti con TEV dovrebbero continuare il trattamento anticoagulante per almeno 3-6 mesi, infatti periodi di anticoagulazione inferiori comportano una maggior incidenza di recidiva tromboembolica.<sup>[43]</sup> Il rischio di recidiva di TEV è diverso a seconda che l' iniziale evento sia idiopatico o provocato: i soggetti con TEV non provocato presentano un rischio di recidiva del 10% entro 2 anni e del 30% entro 10 anni<sup>[44]</sup>, quelli con TEV secondario circa del 6%.<sup>[45]</sup> I soggetti con TEV provocato da fattori di rischio transitori (maggiori: chirurgia con anestesia generale superiore a 30 minuti, taglio cesareo, ospedalizzazione superiore a 3 giorni per condizione medica acuta; minori: chirurgia con anestesia generale inferiore a 30 minuti, ospedalizzazione minore di 3 giorni per condizione medica acuta, terapia con estrogeni, trauma associato a ipomobilità di almeno 3 giorni, gravidanza e puerperio, immobilizzazione a letto per almeno 3 giorni per condizione medica acuta) possono sospendere la terapia anticoagulante dopo 3-6 mesi. Invece i soggetti con TEV idiopatico o provocato da fattori di rischio permanenti (neoplasia attiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, malattia autoimmune, infezioni croniche, ipomobilità cronica) dovrebbero proseguire la terapia anticoagulante indefinitamente in prevenzione secondaria, a seconda del rischio emorragico.<sup>[42]</sup> Per la prevenzione secondaria del TEV nel lungo termine i DOAC a basso dosaggio (apixaban 2,5mg bid o rivaroxaban 10mg/die) sono da preferire rispetto all' ASA.<sup>[46]</sup>

Esistono poi una serie di condizioni cliniche particolari su cui si sviluppa TEV in cui il

trattamento anticoagulante con i DOAC deve essere riconsiderato.

- 1) In caso di pazienti con neoplasia attiva con TEV, gli anticoagulanti di scelta sono i DOAC. L'eparina a basso peso molecolare è indicata se sono presenti neoplasie attive del tratto gastrointestinale o genitourinario, lesioni mucose gastrointestinali a rischio emorragico e in caso di interazioni farmacologiche dimostrate. Le linee guida suggeriscono una durata del trattamento di almeno 6 mesi.
- 2) In caso di TEV durante la gravidanza i DOAC non possono essere utilizzati perchè escreti nel latte materno. In uno studio tedesco inoltre ha evidenziato una possibile correlazione tra l' utilizzo dei DOAC in gravidanza e malformazioni fetali.<sup>[47]</sup> Si utilizza quindi eparina a basso peso molecolare a dosaggio terapeutico per 3 mesi. Si consiglia inoltre di prolungare il trattamento anticoagulante per almeno le prime 5 settimane di puerperio.
- 3) In caso di TEV in corso di sindrome da anticorpi antifosfolipidi i DOAC sono controindicati, particolarmente in caso di triplice positività e pregressi eventi arteriosi.<sup>[48]</sup> Possono essere considerati qualora sia il primo episodio di TEV in paziente a basso rischio (per esempio singola positività, basso titolo di anticorpi) mantenendo uno stretto follow-up.
- 4) In caso di TEV in corso di piastrinopenia da eparina (HIT), la terapia deve essere basata su un farmaco alternativo all' eparina evitando gli AVK o i DOAC fintanto che la conta piastrinica non sarà superiore a 150000 per microlitro. Argatroban e danaparoid sono attualmente gli unici farmaci registrati in Italia per il trattamento della HIT. Possibili alternative sono fondaparinux e bivalirudina.
- 5) Per il trattamento delle trombosi splancniche i DOAC sono attualmente off-label e ancora oggetto di studio. Non sono invece considerati per il trattamento della sindrome di Budd-Chiari e sindrome ostruttiva dei sinusoidi epatici e nella trombosi dei seni venosi cerebrali anche se in quest' ultimo caso Dabigatran 150mg bid si è dimostrato efficace e sicuro in un trial clinico randomizzato.<sup>[49]</sup>

## **1.3 COMPLICANZE EMORRAGICHE DELLA TERAPIA CON GLI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI**

### **1.3.1 CLASSIFICAZIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE**

Gli eventi emorragici rappresentano la più temuta complicanza in corso di terapia antitrombotica. Al fine di valutare e confrontare in maniera standardizzata le complicanze emorragiche nell'ambito dei trial clinici sono stati proposti dei sistemi classificativi.

La prima classificazione è stata quella elaborata dagli autori dello studio ISCOAT<sup>[25]</sup> che differenziavano gli eventi emorragici in maggiori, minori e non rilevanti.

Secondo tale classificazione le emorragie maggiori comprendono:

- riduzione di Hb di almeno 2 g/dl;
- supporto trasfusionale di almeno 2 unità di emazie concentrate;
- eventi fatali;
- emorragie in sede cerebrale, oculare, articolare, retroperitoneale.

Le emorragie minori comprendono invece tutti gli eventi non classificati come maggiori.

Nella categoria delle emorragie non rilevanti si trovano piccole ecchimosi, epistassi, microematuria.

Attualmente la classificazione più utilizzata sia nei trial clinici che negli studi osservazionali distingue le complicanze emorragiche in maggiori, non maggiori clinicamente rilevanti e minori. Le prime due sono state caratterizzate sulla base dei criteri elaborati dalla Società Internazionale di Emostasi e Trombosi (ISTH)<sup>[50]</sup>, mentre le complicanze minori sono definite per esclusione. Sulla base di tali criteri si definiscono emorragie maggiori:

- gli eventi emorragici fatali;
- clinicamente sintomatici con coinvolgimento di un sito anatomico critico;
- riduzione di Hb di almeno 2 g/dl;
- supporto trasfusionale di almeno 2 unità di emazie concentrate;

Gli eventi emorragici non maggiori clinicamente rilevanti comprendono le emorragie che non rispondono ai criteri di evento maggiore e che soddisfano almeno uno dei criteri seguenti:

- necessità di visita medica;

- necessità di intervento specialistico per arrestare l' emorragia;
- necessità o prolungamento dell' ospedalizzazione;
- aumento di intensità di cura.

Gli eventi minori sono quelle condizioni emorragiche che non soddisfano i criteri ISTH delle complicazioni maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti.

Dal punto di vista clinico, secondo i criteri ISTH tutte le emorragie classificate come maggiori sono tutte quelle fatali, a rischio vita, con sequele croniche e che richiedono un maggior impiego di risorse sanitarie.<sup>[51]</sup> Essendo eventi molto eterogenei tra loro per modalità di presentazione, decorso e prognosi a breve termine, risulta difficile la standardizzazione della loro gestione nella fase acuta (reversal urgente, interventi invasivi emostatiche) e nel lungo periodo (ripresa del trattamento anticoagulante, bilancio rischio-beneficio). Lo studio RE-LY ha introdotto dei criteri aggiuntivi per identificare il sottogruppo di emorragie maggiori a rischio vita.<sup>[3]</sup> In questa categoria rientrano tutte le emorragie con esito fatale, quelle che causavano una perdita acuta di Hb superiore a 5g/dl, quelle in sede cerebrale sintomatiche, quelle che richiedevano un supporto trasfusionale superiore a 4 unità di emazie concentrate, quelle che necessitavano di un supporto emodinamico con agenti inotropi e quelle che richiedevano di un intervento chirurgico urgente. Tali criteri sono difficilmente trasferibili nella pratica clinica in linee guida che aiutino nel processo decisionale del clinico e rimangono applicabili nell' interpretazione “a posteriori” dei risultati dei trial clinici. Recentemente è stata proposta una classificazione prognostica degli eventi emorragici maggiori differenziandoli in 3 categorie di gravità clinica sulla base della mortalità a 30 giorni: serious, severe, life-threatening. All' analisi multivariata la sede pericardica dell'emorragia, il Glasgow Coma Scale (GCS) inferiore a 14 nelle emorragie cerebrali e la compromissione emodinamica nell' individuo con emorragia in sede non cerebrale sono predittori indipendenti di mortalità a 30 giorni.

Quindi la ricerca della definizione di una classificazione prognostica degli eventi emorragici maggiori basata su parametri clinici facilmente deducibili e interpretabili nell' ambito delle urgenze potrebbe essere uno strumento utile per standardizzare la gestione di queste gravi complicanze.

### **1.3.2 RISCHIO EMORRAGICO ASSOCIATO AI DOAC**

L'analisi di sicurezza complessiva dei trials registrativi di fase III che hanno messo a confronto i DOAC rispetto al warfarin nella popolazione con FANV ha dimostrato per quanto riguarda i primi un pattern di emorragie differenti rispetto al warfarin. I DOAC si associano a una riduzione significativa del 52% di emorragie cerebrali ma ad un rischio aumentato di sanguinamento del tratto gastrointestinale.<sup>[52]</sup> Gli studi di real-life hanno poi confermato questi risultati.<sup>[53][54][55]</sup> L'emorragia cerebrale in corso di terapia anticoagulante orale è un'emergenza con potenziale rischio per la vita ed è stato dimostrato che non ci sono differenze tra AVK e DOAC sul grado di espansione dell'ematoma (34% vs 40%, p=0,42) e la mortalità a 90 giorni (31% vs 33%, p=0,64).<sup>[56]</sup> Quindi dal punto di vista prognostico, in corso di DOAC, rispetto agli AVK, si assiste ad una riduzione delle emorragie fatali (0.16 per 100 anni-paziente vs 0.32 per 100 anni-paziente) e del case-fatality rate delle emorragie maggiori.<sup>[57]</sup>

### **1.3.3 GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON DOAC**

#### **EMORRAGIE MINORI**

Secondo F.C.S.A., in caso si verificasse un'emorragia minore è indicato il reversal dell'anticoagulazione tramite sospensione temporanea del DOAC con lo scopo di sfruttare come antidoto il tempo, data la breve emivita di questi farmaci.

Risulta fondamentale interrogare il paziente al fine di conoscere:

- la tipologia di DOAC assunta, il dosaggio e l'indicazione terapeutica;
- il momento dell'assunzione dell'ultima dose di DOAC con lo scopo di calcolare il tempo intercorso per avere un'idea dell'attività anticoagulante residua;
- l'anamnesi patologica del soggetto per individuare eventuali comorbidità e/o fattori di rischio che possano favorire l'evento emorragico;
- l'anamnesi farmacologica allo scopo di escludere sostanze interferenti con la farmacocinetica del DOAC e/o associati ad un aumento del rischio emorragico (FANS, antiaggreganti...);

Si raccomandano i seguenti esami ematochimici:

- l' emocromo con lo scopo di indagare il livello di emoglobina, l'entità della possibile anemia e la conta piastrinica;
- la funzionalità renale da cui calcolare la clearance della creatinina al fine di stimare il tempo di eliminazione del DOAC e verificarne la correttezza del dosaggio assunto;
- la funzionalità epatica al fine di escludere possibili alterazioni che potrebbero rallentare la clearance epatica del farmaco anticoagulante;
- il dosaggio plasmatico del DOAC per confermarne la presenza e il livello in circolo.

Allo stesso tempo è importante monitorare il sito di sanguinamento e sottoporlo possibilmente ad emostasi locale (compressione meccanica, emostasi endoscopica in caso di sanguinamento del tratto gastroenterico, uso topico o sistemico di acido tranexamico quando esso sia indicato). Prima di definire il sanguinamento solo come una complicanza iatrogena del trattamento anticoagulante, è raccomandata l'esclusione di comorbidità che possano aver favorito il sanguinamento in corso di DOAC: per esempio è necessario escludere la presenza di neoplasie occulte in caso di sanguinamenti dalle mucose respiratorie, gastroenteriche e genitourinarie.

## **EMORRAGIE MAGGIORI**

Il management delle emorragie maggiori non a rischio di vita si basa sulle misure generali di supporto, l'eliminazione endogena del farmaco anticoagulante e le tecniche di emostasi locale quando possibili.

In urgenza devono essere eseguiti gli esami ematochimici al fine di guidare le misure di supporto e il reversal urgente, se necessario, nel caso l'emorragia diventasse a rischio di vita. Si può eventualmente ricorrere all'eliminazione del DOAC, se consentito dalle condizioni cliniche del soggetto, tramite gastrolisi o utilizzo del carbone attivo in caso di sua assunzione entro 2-4 ore e nel caso specifico del dabigatran, la rimozione extracorporea tramite emodialisi.

Nelle emorragie maggiori a rischio vita è raccomandato il reversal urgente dell'anticoagulazione che si attua tramite due modalità: l'utilizzo di agenti specifici e non specifici per il DOAC in uso. Le raccomandazioni sono di tipo condizionale e di basso grado di evidenza vista la scarsa letteratura derivante da studi controllati randomizzati.

Nella categoria degli agenti emostatici specifici per i DOAC si trovano idarucizumab e andexanet alfa che si comportano come antidoti specifici.

Idarucizumab è un frammento FAB di un anticorpo monoclonale umanizzato del peso molecolare di 47800 Da. Esso si lega in maniera specifica e irreversibile al dabigatran dopo pochi minuti dalla somministrazione (Tmax di 5 minuti) con un' affinità 350 volte superiore rispetto al fattore II (trombina). La sua eliminazione avviene per via renale con un' emivita bifasica: una fase iniziale breve di circa 45 minuti e una fase finale di circa 4-8,3 ore. Presenta un rischio trombotico a 30 giorni del 4,8%.<sup>[58]</sup> Idarucizumab è stato approvato da FDA e EMA nel 2015 per il trattamento del sanguinamento maggiore a rischio di vita o in caso di intervento chirurgico o procedure non differibili oltre le 8 ore circa. Viene somministrato attraverso un bolo endovenoso di 2.5g da ripetere una seconda volta dopo 10 minuti.<sup>[59]</sup> La misurazione plasmatica dei livelli di dabigatran non è necessaria prima della somministrazione dell' antidoto specifico allo scopo di non ritardare il reversal dell' anticoagulazione in condizioni di emorragia potenzialmente fatale. Per prevenire un sovrautilizzo di idarucizumab e un consumo inutile di risorse sarebbe indicata la disponibilità in tempo reale di test specifici per la misurazione dell' effetto anticoagulante del dabigatran dal momento che l' antidoto è utile solo in presenza di livelli circolanti clinicamente rilevanti di dabigatran.<sup>[60]</sup> Dopo la somministrazione di idarucizumab è raccomandato un monitoraggio clinico e bioumorale del soggetto per le prime 24 ore: al termine della somministrazione di idarucizumab è indicato il dosaggio plasmatico di dabigatran con lo scopo di documentare l'efficacia del reversal e successivamente per escludere un effetto rebound che potrebbe essere responsabile di recidive emorragiche.

Andexanet alfa è un fattore Xa inattivo ricombinante del peso molecolare di 39000 Da che agisce come molecola “esca” per gli inibitori diretti e indiretti del fattore Xa (rispettivamente: apixaban, rivaroxaban, edoxaban e eparina a basso peso molecolare, fondaparinux) legandosi ad essi con alta affinità in rapporto stechiometrico 1:1.<sup>[61]</sup> Vista la sua breve emivita di circa 4 ore con Tmax di 2 minuti, la modalità di somministrazione prevede un bolo in 15-30 minuti a cui segue un' infusione continua della durata 2 ore ccon

due diversi dosaggi a seconda della tipologia di inibitore di fattore Xa e/o del tempo intercorso dalla sua ultima somministrazione (trial clinici ANNEXA, ANNEXA-A, ANNEXA-R). Lo studio ANNEXA-4 di fase IIIb/IV ha esaminato il profilo di efficacia e sicurezza dell' antidoto su 352 pazienti con emorragia acuta occorsa entro 18 ore dalla somministrazione di un inibitore del fattore Xa. Il 64% dei pazienti soffriva di emorragie intracraniche e il 26% di emorragie gastrointestinali. Essendo il legame andexanet alfa-fattore Xa dose dipendente, la posologia di antidoto prevedeva:

- in caso di rivaroxaban assunto da più di 7 ore e in caso di apixaban, un bolo di 400 mg seguito da infusione di 480 mg alla velocità di 4 mg/min;
- in caso di rivaroxaban assunto da meno di 7 ore e in caso di edoxaban o enoxaeparina, un bolo di 800 mg seguito da infusione di 960 mg alla velocità di 8 mg/min.

L' emostasi clinica a 12 ore dalla somministrazione dell' antidoto era giudicata buona o eccellente nell' 82% dei soggetti. L' incidenza di complicanze trombotiche a 30 giorni è stata del 10% mentre la mortalità è stata del 14%. Dunque il rischio trombotico associato all' uso di andexanet alfa è tutt' altro che trascurabile. Basandosi sui dati a disposizione, le linee guida ASH propongono l' utilizzo di andexanet alfa alla concomitante sospensione dell' inibitore del fattore Xa solamente in caso di emorragia a rischio di vita in corso di terapia anticoagulante con inibitori del fattore Xa. Il monitoraggio dopo la somministrazione di tale antidoto specifico è solo clinico e si basa soprattutto su parametri clinici indicativi di risposta adeguata (quindi raggiungimento dell' emostasi), perdita di efficacia (cioè nuova emorragia) ed eventi avversi (eventi tromboembolici). Il monitoraggio di laboratorio non è richiesto in quanto i test per il dosaggio dell' attività anti-fattore Xa attualmente in commercio non sono adatti alla misurazione di tale attività dopo somministrazione di andexanet alfa. La ragione è da ricercarsi nel fatto che in questi test diagnostici l' anticoagulante inibitore del fattore Xa si dissocia da andexanet alfa comportando la rilevazione di livelli di attività anti-fattore Xa erroneamente aumentati e, pertanto, una sostanziale sottostima dell' efficacia nel reversal di andexanet alfa (EMA, AIFA 2021). L' uso dell' antidoto rappresenta un' alternativa alla somministrazione dei concentrati di complesso protrombinico (CCP) senza raccomandare un approccio preferenziale, data l' assenza di trial clinici randomizzati che paragonano i due trattamenti.<sup>[62]</sup> Andexanet alfa ha ricevuto l' approvazione dall' FDA nel maggio del 2018

per il reversal urgente di emorragie a rischio di vita nei soggetti in trattamento con rivaroxaban e apixaban. In Europa la molecola ha ottenuto una “autorizzazione subordinata a condizioni” per i soggetti in trattamento con rivaroxaban e apixaban, ma non con edoxaban, poiché i dati su quest'ultimo sono stati ritenuti non sufficienti. Le più recenti linee guida EHRA ipotizzano che andexanet alfa possa diventare la prima scelta terapeutica nella gestione dell' emorragia a rischio di vita in corso di terapia con inibitori del fattore Xa nei pazienti con FA.<sup>[30]</sup>

Andexanet alfa non può essere utilizzato come procedura di reversal in caso di procedura invasiva urgente o di necessità di chirurgia.

Malgrado gli antidoti costituiscano dei farmaci strategici per la gestione delle emorragie associate al trattamento anticoagulante con i DOAC, il loro valore non deve essere sovrastimato in quanto:

- mancano dei trial clinici randomizzati che confrontino direttamente le varie strategie di reversal;
- ci sono ancora incertezze sul profilo di sicurezza, soprattutto per il rischio protrombotico associato, in particolare per quanto riguarda andexanet-alfa;
- sono farmaci molto costosi e la cui disponibilità è limitata, in particolare per quanto riguarda andexanet alfa.

Gli agenti emostatici aspecifici comprendono il CCP a quattro fattori o il CCP attivato. Malgrado non presenti alcun effetto diretto sull' attività anti-fattore Xa e non sia approvato per gli inibitori del fattore Xa, il CCP può essere utilizzato per il reversal urgente dell' emorragia a rischio di vita in pazienti in trattamento anticoagulante con inibitori del fattore Xa al dosaggio fisso di 50 UI/kg. Si tratta di una raccomandazione condizionale che si fonda su risultati di studi osservazionali. L' utilizzo dei CCP non ha dimostrato efficacia nell' arrestare i sanguinamenti maggiori causati da dabigatran.<sup>[63]</sup> Il CCP attivato ha dato risultati migliori e più accettabili, anche se l' evidenza è scarsa in quanto basata solo su pochi casi pubblicati. <sup>[64]</sup>

L' uso del plasma fresco congelato invece non è una strategia raccomandata per il reversal urgente dei DOAC.

## **2 SCOPO DELLO STUDIO**

Con il presente studio si vuole dimostrare l' efficacia emostatica di andexanet alfa paragonandola all' attuale standard di trattamento rappresentato dal concentrato di complesso protrombinico a 4 fattori per quanto riguarda il reversal dell' anticoagulazione in pazienti in trattamento con DOAC, specificatamente rivaroxaban e apixaban. A tal fine sono stati considerati tutti i pazienti consecutivamente giunti presso il Dipartimento di Emergenza con emorragia maggiore in corso di DOAC dall' introduzione dell' antidoto presso il nostro Ospedale. Si vuole analizzare il contributo di andexanet alfa alla pratica clinica in termini di efficacia emostatica. Si indagano infine altri aspetti quali la mortalità a 30 giorni, la disabilità, la durata della degenza ospedaliera, l'incidenza di eventi tromboembolici e i costi al fine di caratterizzare nella maniera più adeguata possibile l' utilizzo di andexanet alfa nel management del paziente emorragico.

### 3 MATERIALI E METODI

Questo lavoro si configura come un registro monocentrico che ha considerato tutti i pazienti afferenti al Pronto Soccorso dell'Azienda Ospedaliera di Padova tra Ottobre 2021 e Luglio 2023 per emorragia maggiore spontanea o secondaria a trauma in corso di trattamento con rivaroxaban o apixaban.

I criteri di inclusione comprendono: pazienti con età > di 18 anni con emorragia maggiore, classificata secondo i criteri della Società Internazionale di Emostasi e Trombosi (ISTH), spontanea o traumatica in corso di terapia anticoagulante con rivaroxaban e apixaban. Nello specifico i criteri che definiscono l'emorragia maggiore come tale comprendono gli eventi emorragici fatali, clinicamente sintomatici con coinvolgimento di un sito anatomico critico, con riduzione di Hb di almeno 2 g/dl e necessità di supporto trasfusionale di almeno 2 unità di emazie concentrate.

I criteri di esclusione comprendono: pazienti in trattamento anticoagulante con farmaci diversi da rivaroxaban e apixaban, non aventi le caratteristiche di emorragie maggiori secondo i criteri formulati dall' ISTH, che non sono andati incontro a terapia medica di reversal, pazienti pediatrici.

Ai pazienti arruolati è stato somministrato andexanet alfa o, alternativamente, concentrato di complesso protrombinico a 4 fattori (4F-PCC) per revertire l'effetto anticoagulante indotto dagli inibitori del fattore Xa. La scelta della terapia di reversal veniva valutata da parte del Medico che aveva in carico il paziente. Di ogni paziente sono stati raccolti i dati circa:

- età,
- genere,
- tipologia, posologia, dosaggio plasmatico di DOAC assunto e tempo dall' ultima somministrazione
- patologia alla base dell' anticoagulazione;
- parametri vitali (frequenza cardiaca e pressione arteriosa);
- livelli di emoglobina tramite emocromo.

L'outcome primario del nostro studio è rappresentato dall'efficacia emostatica del trattamento di reversal dell' anticoagulazione, che corrisponde:

- nell'emorragia cerebrale ad un incremento  $\leq 35\%$  del volume dell'ematoma rispetto al basale in una seconda TAC eseguita entro 24 ore dalla prima (6-24 h),
- nei restanti eventi emorragici maggiori ad un livello di emoglobina stabile senza necessità di ulteriori interventi trasfusionali o invasivi nelle successive 48 ore.

Gli outcomes secondari invece includono:

- la mortalità a 30 giorni,
- la disabilità,
- la durata della degenza ospedaliera,
- l'incidenza di eventi tromboembolici
- i costi.

I pazienti sono stati poi osservati per 30 giorni dopo la somministrazione della terapia al fine di valutare gli outcomes primari e secondari.

## 4 ANALISI STATISTICA

Per un dettagliato studio comparativo che si concentri sull'analisi di due farmaci, nel nostro caso specifico andexanet alfa e concentrato di complesso protrombinico a 4 fattori (4F-PCC), è stato necessario l'impiego di un test t per due campioni indipendenti.

Nel corso di questa ricerca, sono stati esaminati due campioni distinti, corrispondenti ai gruppi trattati con andexanet alfa e 4F-PCC. Con lo scopo di fornire una panoramica accurata, sono stati considerati diversi parametri statistici descrittivi per ciascun gruppo, tra cui la frequenza osservata, la media nei due gruppi (intesa nello specifico caso delle emorragie cerebrali come media del delta, ossia differenze di volumi tra la prima e la seconda TAC), la deviazione standard (per quantificare la quantità di variazione o dispersione di un insieme di valori di dati) e la varianza (che fornisce una misura della variabilità dei valori assunti dalla variabile stessa) in ciascuno dei due gruppi trattati.

Per valutare le differenze tra i due campioni, è stato utilizzato il test t per due campioni indipendenti, tenendo conto sia di scenari in cui le varianze sono simili che di situazioni in cui sono diverse. I risultati sono stati poi espressi attraverso le statistiche t-calcolato e i gradi di libertà (df), accompagnati dal valore p a due code al fine di valutare la significatività da un punto di vista statistico. Inoltre è stato analizzato l' Odd Ratio (OR) con lo scopo di comprendere l' associazione tra l' utilizzo dei farmaci e l' efficacia del trattamento.

Successivamente è stata analizzata la differenza tra le medie dei due gruppi e sono stati calcolati gli intervalli di confidenza con lo scopo di fornire una stima precisa di questa differenza, con un limite inferiore e un limite superiore.

Infine il test F di Hartley è stato utilizzato per valutare l'uguaglianza delle varianze, presentando statistiche F-calcolato e i gradi di libertà sia per il numeratore che per il denominatore, insieme al valore di p associato.

Analoghi procedimenti sono stati applicati per tutti gli outcomes oggetto di studio.,

## 5 RISULTATI

La coorte di pazienti oggetto di studio è costituita da un totale di 43 pazienti di età compresa tra 34 anni e 96 anni. Di questi, 25 hanno ricevuto andexanet alfa e 18 4F-PCC. Andexanet alfa è stato somministrato a pazienti di età compresa tra i 34 anni e i 90 anni (mediana 78 anni) mentre 4F-PCC a soggetti di età compresa tra 58 anni e 96 anni (mediana 82 anni). Le caratteristiche della popolazione oggetto di studio e i siti anatomici interessati da emorragia maggiore vengono rispettivamente riepilogati nelle Tabella 4 e 5. Dei 25 pazienti totali che hanno ricevuto andexanet alfa, 15 erano di sesso maschile, ossia il 60%, mentre dei 18 soggetti che hanno ricevuto 4F-PCC, 11 lo erano (61%).

I pazienti in trattamento con rivaroxaban erano 21, di cui 12 tra i trattati con andexanet alfa (48%) e 9 tra quelli trattati con 4F-PCC (50%).

I pazienti in terapia con apixaban erano 22, di cui 13 tra i trattati con andexanet alfa (52%) e 8 tra quelli che hanno ricevuto 4F-PCC (50%).

Il dosaggio di rivaroxaban e apixaban nei pazienti trattati con andexanet alfa era terapeutico in 17 casi (68%) e a basso dosaggio nei restanti 8 casi (32%), mentre nei pazienti trattati con 4F-PCC esso era a dosaggio terapeutico in 10 casi (56%), a bassa dose nei restanti 8 casi (44%).

Le patologie alla base del trattamento con gli inibitori del fattore X attivato erano fibrillazione atriale (38 casi) e tromboembolismo venoso (5 casi).

La fibrillazione atriale era presente in 22 casi (88%) dei pazienti trattati poi con andexanet alfa e in 16 casi dei pazienti trattati successivamente con 4F-PCC (89%), mentre il tromboembolismo venoso costituiva la patologia motivo di trattamento con inibitori del fattore X attivato in 3 casi (22%) tra i trattati con andexanet alfa e in 2 casi (11%) tra quelli che hanno ricevuto 4F-PCC.

In seguito all'accesso in Pronto Soccorso i pazienti sono stati valutati tramite esami bioumorali e strumentali riscontrando la presenza di emorragie maggiori.

In particolare, i casi di emorragia cerebrale sono stati 25 così suddivisi:

- emorragia intraparenchimale in 18 casi (9 pazienti, ossia il 36%, tra i trattati con andexanet alfa vs 9, cioè il 50%, dei trattati con 4F-PCC),

- emorragia subdurale in 6 casi (3 pazienti, cioè il 12%, dei trattati poi con andexanet alfa vs 3, ossia il 17% dei trattati con 4F-PCC),
- emorragia subaracnoidea in 1 caso (4% dei casi trattati poi con andexanet alfa mentre non era presente nella casistica dei trattati con 4F-PCC),

Le emorragie gastrointestinali invece sono state 12 casi così caratterizzati:

- 8 pazienti, ossia il 32% dei soggetti trattati con andexanet alfa di cui 5 (20%) alle alte vie digestive e 3 (12%) alle basse vie digestive;
- 4 pazienti, cioè il 22%, tra i trattati con 4F-PCC di cui 1 (5%) alle alte vie digestive e 3 (17%) alle basse vie digestive.

Altri distretti interessati da emorragia maggiore sono stati:

- emoperitoneo in 3 casi (1, ossia il 4%, dei trattati con andexanet alfa vs 2, ossia l'11%, dei trattati con 4F-PCC),
- emotorace in 1 caso (4% dei pazienti trattati con andexanet alfa)
- ematoma muscolare e shock in 2 casi (4% dei casi trattati con andexanet alfa).

I pazienti hanno ricevuto le seguenti strategie di trattamento di reversal:

- per andexanet alfa si è utilizzata una bassa dose (400mg+480mg) in 13 casi (52%), una bassa dose ridotta (4 fiale 400mg+400mg) in 6 casi (24%) e una dose alta (800mg+960mg) nei restanti 6 casi (24%)
- 18 pazienti hanno ricevuto 4F-PCC con un dosaggio compreso tra le 1000 UI e le 6000 UI con una mediana di 2694 UI.

Sono stati inoltre valutati l'attività dell'anti-fattore Xa in 12 pazienti (48%) nei trattati con andexanet alfa e solo in un caso (6%) tra quelli trattati con 4F-PCC, e i livelli di rivaroxaban (compresi tra 62ug/L e 374ug/L con mediana 166ug/L nei pazienti trattati con andexanet alfa e inferiore a 30ug/L nei pazienti trattati con 4F-PCC) e apixaban (tra 92ug/L e 336ug/L con mediana 171ug/L in quelli che hanno ricevuto con andexanet alfa).

**Tab.4 Caratteristiche della popolazione oggetto di studio**

	<b>andexanet alfa</b>	<b>4F-PCC</b>
<b>Pazienti - n°</b>	25	18
<b>Età - anni [min-max]</b>	78 [34 - 90]	82 [58 - 96]
<b>Genere - M (%)</b>	15 (60%)	11 (61%)
<b>FXa - inibitore - n° (%)</b>		
- rivaroxaban	12 (48%)	9 (50%)
- apixaban	13 (52%)	9 (50%)
<b>FXa - inibitore dose - n° (%)</b>		
- Terapeutica	17 (68%)	10 (56%)
- Extension	8 (32%)	8 (44%)
<b>Motivo di anticoagulazione - n° (%)</b>		
- Fibrillazione atriale	22 (88%)	16 (89%)
- Tromboembolismo venoso	3 (22%)	2 (11%)
<b>4F-PCC dose (UI) - mediana [min - max]</b>	-	2694 [1000-6000]
<b>Anti-FXa attività - n° (%)</b>	12 (48%)	1 (6%)
<b>Livelli di</b>		
- rivaroxaban ug/L - mediana [min-max]	166 [62-374]	<30
- apixaban ug/L - mediana [min-max]	171 [92-336]	

**Tab.5 Siti anatomici interessati da emorragie maggiori**

	<b>andexanet alfa</b>	<b>4F-PCC</b>
<b>EMORRAGIE CEREBRALI</b>		
- Intraparenchimali - n°(%)	9 (36%)	9 (50%)
- Subdurali	3 (12%)	3 (17%)
- Subaracnoidee	1 (4%)	-
<b>EMORRAGIE GASTROINTESTINALI</b>		
- Alte vie digestive - n°(%)	5 (20%)	1 (5%)
- Basse vie digestive	3 (12%)	3 (17%)
<b>ALTRI DISTRETTI</b>		
- Emoperitoneo - n°(%)	1 (4%)	2 (11%)
- Emitorace	1 (4%)	-
- Ematomi muscolari e shock	2 (8%)	-

Per quanto riguarda l'outcome primario, cioè l' efficacia emostatica, il trattamento con andexanet alfa è associato complessivamente ad una buona efficacia emostatica rispetto al 4F-PCC. Infatti dei 25 casi trattati con andexanet alfa si è ottenuta una buona efficacia emostatica (cioè un aumento < 35% dell' ematoma tra la prima e la seconda TAC nel caso

di emorragia cerebrale e livelli di emoglobina stabile senza necessità di ulteriori interventi trasfusionali o invasivi nelle successive 48 ore nel caso di emorragie non cerebrali), in 20 casi, quindi l'80%. Dei 18 pazienti a cui è stato somministrato 4F-PCC, 12 casi (67%) hanno soddisfatto l' outcome primario ( OR 1.96 [95% CI 0.47-8.47] ).

Più specificatamente, nel sottogruppo delle emorragie cerebrali (13 casi trattati con andexanet alfa vs 12 a cui è stato somministrato 4F-PCC), la buona emostasi è stata raggiunta in 10 pazienti (77%) per quanto riguarda andexanet alfa, in 6 (50%) tra quelli che hanno ricevuto 4F-PCC; in 3 casi (23%) a cui è stato somministrato andexanet alfa invece l' ematoma è aumentato di almeno il 35% ( OR 1.32 [95% CI 0.36-4.98] ).

Nella Tabella 6 e 7 sono descritti i volumi degli ematomi, le relative differenze in termini assoluti e percentuali rilevati tramite TAC pre e post somministrazione di andexanet alfa e 4F-PCC rispettivamente.

**Tab. 6 Differenza di volume TC pre e post somministrazione di andexanet alfa**

TC pre	TC post	Delta	Delta %
50.7mm	49mm	-1.7mm	-3.34%
5.5mm	10.8mm	5.3mm	96.36%
22 mm	0 mm	-22mm	-100%
15.5mm	15.3mm	-0.2mm	-1.29%
4.89mm	7.14mm	2.25mm	46.01%
17.5mm	15.6mm	-1.9mm	-10.86%
10.6 mm	12.1 mm	1.5mm	14.15%
11.3mm	10.4mm	-0.9mm	-5.71%
58.4mm	99.5mm	41.1mm	70.38%
109mm	6.1mm	102.9mm	-94.4%
53.8 mm	47.8 mm	-6mm	-9.81%
31.5 mm	7.15 mm	-24.35mm	-77.3%
3.4 mm	3.69 mm	0.29mm	8.53%

**Analisi dei volumi degli ematomi alla TAC dei 13 pazienti con emorragia cerebrale trattati con andexanet alfa.**

Nella prima colonna il volume dell' ematoma alla prima TAC (TC pre) in mm; nella seconda colonna

il volume dell' ematoma alla seconda TAC post trattamento (TC post) in mm; nella terza colonna la differenza dei due volumi precedenti (delta) in mm e nella quarta colonna la stessa variazione espressa in percentuale (delta %).

**Tab. 7 Differenza di volume TC pre e post somministrazione di 4F-PCC**

TC pre	TC post	Delta	Delta %
9mm	9mm	0mm	0.00%
16.3mm	29.4mm	13.1mm	80.36%
36mm	8.6mm	-27.4mm	-76.11%
21.2mm	21.4mm	0.2mm	0.94%
8mm	17,8mm	9.8mm	122.5%
31mm	31.5mm	0.5mm	1.6%
35mm	38mm	3mm	8.57%
13mm	18mm	5mm	38.46%
30mm	22mm	-8mm	26.66%

Analisi dei volumi degli ematomi alla TAC di 9 pazienti con emorragia cerebrale trattati con 4F-PCC. Nella prima colonna il volume dell' ematoma alla prima TAC (TC pre) in mm; nella seconda colonna il volume dell' ematoma alla seconda TAC post trattamento (TC post) in mm; nella terza colonna la differenza dei due volumi precedenti (delta) in mm e nella quarta colonna la stessa variazione espressa in percentuale (delta %). Nella tabella mancano i dati di 3 pazienti a cui non è stata effettuata una TC nelle tempistiche stabilite (6-24h) ma che evidenziavano un aumento importante dell' ematoma correlato ad peggioramento clinico.

Nel sottogruppo delle emorragie gastrointestinali (8 trattati con andexanet alfa vs 4 a cui è stato somministrato 4F-PCC) la buona efficacia emostatica è stata raggiunta in 7 pazienti (87%), mentre solo in un caso (25%) di quelli che hanno ricevuto 4F-PCC è stato soddisfatto l' outcome primario ( OR 6.37 [95% CI 0.86-158] ).

Gli outcomes secondari indagati hanno mostrato i seguenti risultati:

- la mortalità intraospedaliera ha coinvolto 8 pazienti (32%) tra i trattati con andexanet alfa e 7 pazienti (39%) tra quelli che hanno ricevuto 4F-PCC (OR 0.73 [95% CI 0.20-2.62]);
- la mortalità a 30 giorni ha colpito un solo caso (5%) tra i pazienti a cui è stato

somministrato andexanet alfa; la disabilità permanente invece ha coinvolto 5 casi (20%) tra quelli trattati con andexanet alfa e un paziente (4%) tra quelli che hanno ricevuto la somministrazione di 4F-PCC (OR 4.12 [95% CI 0.51-106.6]);

- la durata della degenza (espressa come mediana e interquartile (IQR)) è stata di 10 giorni con IQR [4-19.25] per il gruppo di pazienti trattato con andexanet alfa e 12 giorni con IQR [5.8-17] ( $p = 0.93$ ) in quello che ha ricevuto 4F-PCC;
- non si sono verificati eventi arteriosi e venosi a 30 giorni in nessun paziente appartenente al campione;
- i costi sono stati nettamente superiori per andexanet alfa (17.600 euro mediamente con valori compresi tra 14.080 euro e 31680 euro a paziente) rispetto a 4F-PCC (704 euro mediamente con valori compresi tra 281 euro e 1.689 euro a paziente) con  $p < 0,001$ .

22 (57%) pazienti sono stati dimessi in terapia anticoagulante, in particolare:

- 16 (8 provenienti dal ramo trattato con andexanet vs 8 dal ramo trattato con 4F-PCC) con eparina a basso peso molecolare di cui 14 (con 4000U) a dose profilattica e 2 con dose intermedia;
- 5 (23%) con DOAC (4 provenienti dal ramo trattato con andexanet alfa vs 1 dal ramo trattato con 4F-PCC);
- 1 (4%) con AVK (proveniente dal ramo trattato con andexanet alfa).

I risultati degli outcomes primari e secondari sono descritti rispettivamente nelle tabelle 8 e 9 di seguito riportate, mentre la tabella 10 illustra la tipologia di terapia anticoagulante alla dimissione.

**Tab. 8 Outcome primario**

<b>Outcome primario totale</b>	<b>andexanet alfa</b>	<b>4F-PCC</b>
<b>Campione - n°</b>	25	18
<b>Buona efficacia emostatica – n° (%)</b>	20 (80%)	12 (67%)

OR 1.96 [95% CI 0.47-8.47]

<b>Outcome primario sottogruppo emorragie cerebrali</b>	<b>andexanet alfa</b>	<b>4F-PCC</b>
<b>Campione - n°</b>	13	12
<b>Buona efficacia emostatica – n° (%)</b>	10 (77%)	6 (50%)
<b>Aumento volume dell' ematoma &gt; 35%</b>	3 (23%)	6 (50%)

OR 1.32 [95% CI 0.36-4.98]

<b>Outcome primario sottogruppo emorragie tratto GI</b>	<b>andexanet alfa</b>	<b>4F-PCC</b>
<b>Campione – n° (%)</b>	8	4
<b>Buona efficacia emostatica – n° (%)</b>	7 (78%)	1 (25%)

OR 6.37 [95% CI 0.86-158]

**Tab.9 Outcomes secondari**

<b>Outcomes secondari</b>	<b>andexanet alfa</b>	<b>4F-PCC</b>
<b>Mortalità intraospedaliera - n° (%)</b>	8 (32%)	7 (39%)

OR 0.73 [95% CI 0.20-2.62]

<b>Mortalità a 30 giorni - n° (%)</b>	1 (5%)	-
<b>Disabilità permanente – n° (%)</b>	5 (20%)	1 (4%)

OR 4.12 [95% CI 0.51-106.6]

<b>Durata della degenza mediana [IQR]</b>	10 [4-19.25]	12 [5.8-17]
---	--------------	-------------

p = 0.93

<b>Costo [min-max]</b>	17600 [14080-31680]	704 [281-1689]
------------------------	------------------------	-------------------

p < 0.001

<b>Incidenza di eventi arteriosi e venosi a 30 giorni</b>	-	-
---	---	---

**Tab.10 Ripresa della terapia anticoagulante**

<b>Terapia anticoagulante</b>	<b>andexanet alfa</b>	<b>4F-PCC</b>
<b>EBPM a 4000 U - n°</b>	7	7
<b>EBPM a dose intermedia -n°</b>	1	1
<b>DOAC - n°</b>	4	1
<b>AVK - n°</b>	1	-

## 6 DISCUSSIONE

Secondo i registri dell' AIFA nel corso del 2022 in Italia 1.797.440 individui sono stati trattati con un anticoagulante, per un totale di 10.766.022 ricette: di questi circa 352 mila (19,6%) individui hanno ricevuto un antagonista della vitamina K (AVK) e circa 1 milione e 444 mila (80,4%) hanno ricevuto un medicinale appartenente alla classe dei DOAC. Per tale ragione è necessario individuare una strategia efficace per il reversal della terapia anticoagulante nei pazienti che presentano emorragia maggiore o incontrollata.

Le revisioni sistematiche e le meta-analisi hanno concluso che allo stato attuale gli studi fin qui svolti non supportano inequivocabilmente la superiorità clinica di andexanet alfa rispetto 4F-PCC in questo contesto. A ciò si aggiunge la mancanza di studi randomizzati che confrontino direttamente la sicurezza e l'efficacia di questi due farmaci per il reversal dell' emorragia maggiore associato a rivaroxaban e apixaban. Esiste inoltre un problema di sostenibilità economica vista la significativa differenza di costo tra i due farmaci.

Lo studio ANNEXA-4 di fase IIIb/IV ha esaminato il profilo di efficacia e sicurezza dell' antidoto specifico andexanet alfa su 352 pazienti con emorragia acuta occorsa entro 18 ore dalla somministrazione di un inibitore del fattore Xa. L' emostasi clinica a 12 ore dalla somministrazione dell' antidoto era giudicata buona o eccellente nell' 82% dei soggetti. L' incidenza di complicanze trombotiche a 30 giorni è stata del 10% mentre la mortalità è stata del 14%. Dunque il rischio trombotico associato all' uso di andexanet alfa è tutt' altro che trascurabile. Lo studio è stato interrotto in anticipo per la superiore efficacia di andexanet alfa rispetto alle terapie standard contro le emorragie intracraniche in chi assume rivaroxaban o apixaban.

Alla luce dell' analisi svolta, questo nostro lavoro non si configura come uno studio controllato randomizzato, ma come un registro osservazionale di real life.

I costi elevati di andexanet alfa, uniti all' introduzione recente nella pratica clinica e al fatto che attualmente gli ospedali che lo utilizzano in Italia siano molto pochi, hanno limitato la nostra analisi, di fatto, ad un campione esiguo di pazienti. Tuttavia quella

padovana è allo stato attuale la casistica più consistente di pazienti trattati con l'antidoto dalla sua introduzione nel mercato.

Il nostro registro dimostra che, per quanto riguarda l'efficacia emostatica, andexanet alfa ha dimostrato una buona efficacia emostatica sia nelle emorragie cerebrali che gastrointestinali e si è dimostrato superiore rispetto a 4F-PCC (80% vs 67% rispettivamente), confermando i risultati ottenuti dallo studio ANNEXA-4. Una differenza sostanziale rispetto a quest'ultimo risiede nel fatto che nella nostra analisi non si siano verificati eventi tromboembolici a 30 giorni, dato che in ANNEXA-4 (10%) aveva dato qualche preoccupazione.

Altro elemento da considerare è il fatto che tra i pazienti trattati, 6 hanno eseguito uno schema terapeutico con bassa dose ridotta, ottenendo tutti una buona efficacia emostatica secondo i criteri sopra riportati, suggerendo una possibile analisi futura per l'adeguamento della posologia da utilizzare nei protocolli terapeutici.

Si può confermare in generale l'efficacia emostatica di andexanet alfa nonostante la mortalità complessiva dei pazienti (37% se si considera sia quella intraospedaliera che a 30 giorni), dovuta in primis allo stato di compromissione generale a sua volta determinato dalla natura della patologia di base che li ha portati ad essere oggetto di studio. Tale dato sulla mortalità è risultato essere superiore a quanto verificatosi in corso di ANNEXA-4 (14%).

La creazione di un protocollo condiviso con il Pronto Soccorso ha permesso di ottimizzare le modalità e i tempi di utilizzo di andexanet alfa, garantendo un uso adeguato secondo i criteri di prescrizione, la gestione rapida di una complicanza maggiore a rischio vita e, per quanto possibile, il contenimento dei costi. Ciò potrebbe avere avuto un impatto su tutti gli outcomes indagati.

I risultati dello studio ANNEXA-I (in corso di pubblicazione) recentemente presentati al Congresso internazionale di Stroke, permetteranno di confermare in uno studio di fase 4 l'efficacia e la sicurezza di andexanet alfa in confronto alle altre strategie di reversal.

Infine è auspicabile che studi randomizzati controllati vengano effettuati in futuro per caratterizzare al meglio gli outcomes qui indagati con una numerosità idonea del

campione che garantisca un' analisi statistica adeguata a definire possibili associazioni in maniera più consona.

## 7 CONCLUSIONI

Sulla base dei dati raccolti da un coorte di 43 pazienti con età compresa tra 34 e 96 anni, in trattamento con rivaroxaban o apixaban e affetti da emorragia maggiore secondo i criteri ISTH, questo lavoro ha individuato in andexanet alfa una possibile strategia terapeutica per il reversal dell' anticoagulazione, alternativa all' utilizzo del concentrato di complesso protrombinico a 4 fattori (4F-PCC).

Andexanet alfa ha dimostrato una buona efficacia emostatica sia nelle emorragie cerebrali che gastrointestinali e si è dimostrato superiore rispetto a 4F-PCC (80% vs 67% rispettivamente). I risultati si confermano anche per emorragie in sede gastrointestinale, tuttavia l'esiguità del campione non permette al momento una statistica solida. Per quanto riguarda la mortalità, la disabilità e la durata della degenza non ci sono state differenze significative e non si sono verificati eventi tromboembolici nei due gruppi trattati. I costi del trattamento con andexanet alfa sono stati nettamente superiori rispetto a 4F-PCC.

## 8 BIBLIOGRAFIA

[1] Ageno, W. et al. Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 141, e44S-e88S (2012)

[2] Guida Alla Terapia Antitrombotica, Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (F.C.S.A.), XX edizione 2022, p.20-21

[3] Connolly, S. J. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine 361, 1139–1151 (2009)

[4] Ezekowitz, M. D. et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. New England journal of medicine 327, 1406–12 (1992)

[5] Haas, S. Rivaroxaban - An oral, direct Factor Xa inhibitor - Lessons from a broad clinical study programme. European Journal of Haematology 82, 339–349 (2009)

[6] AIFA Concept Paper: I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare;  
[https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/version\\_2012\\_09\\_24\\_cp\\_noacs.pdf](https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/version_2012_09_24_cp_noacs.pdf)

[7] Scheda Tecnica AIFA, Dabigatran  
[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000092\\_038451\\_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000092_038451_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113)

[8] Kvasnicka, T. et al. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. Current Drug Metabolism 18, (2017)

[9] Scheda Tecnica AIFA, Rivaroxaban  
[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_003230\\_048827\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003230_048827_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)

[10] Scheda Tecnica AIFA, Apixaban  
[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_003646\\_041225\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003646_041225_RCP.pdf&sys=m0b113)

- [11] Scheda Tecnica AIFA, Edoxaban  
[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000707\\_044315\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000707_044315_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)
- [12] Kearon, C. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 149, 315–352 (2016)
- [13] Steffel, J. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* 39, 1330–1393 (2018)
- [14] Guida Alla Terapia Antitrombotica, Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (F.C.S.A.), XX edizione 2022, p.39
- [15] Eikelboom, J.W., Connolly, Brueckmann, M., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013; 369(13): 1206-14
- [16] Duraes, A. R. et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves: Open-Label, Proof-of-Concept trial—The RIWA study. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 21, 363–371 (2021)
- [17] Kalra, A. et al. Off-label use of direct oral anticoagulants in patients receiving surgical mechanical and bioprosthetic heart valves. *JAMA Network Open* 4,(2021).
- [18] Whitlock, R. P., Sun, J. C., Fremes, S. E., Rubens, F. D. & Teoh, K. H. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141, e576S-e600S (2012).
- [19] Kirchhof, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 37, (2016).
- [20] Guida Alla Terapia Antitrombotica, Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (F.C.S.A.), XX edizione 2022, p.43-45

- [21] Vandvik, P. O. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141, e637S-e668S (2012).
- [22] Eikelboom, J. W. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* 377, 1319–1330 (2017).
- [23] Mega, J. L. et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 366, 9–19 (2012)
- [24] Alonso-Coello, P. et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141, e669S-e690S (2012)
- [25] Palareti, G. et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: An inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 348, 423–428 (1996)
- [26] Anand, S. S. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 391, 219–229 (2018)
- [27] Hindricks, G. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology* 26, 234–329 (2021).
- [28] Connolly, S. J. et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease–Associated Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 387, 978–988 (2022).
- [29] Siontis, K. C., Yao, X., Gersh, B. J. & Noseworthy, P. A. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease Other Than Significant Mitral Stenosis and Mechanical Valves. *Circulation* 135, 714–716 (2017)
- [30] Steffel, J. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 23, 1612–1676 (2021)

- [31] Hughes, M. & Lip, G. Y. H. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: A systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thrombosis and Haemostasis* 99, 295–304 (2008)
- [32] Lip, G. Y. H. et al. 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. *Chest* 137, 263–272 (2010)
- [33] Poli, D. et al. Bleeding Risk During Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients Older Than 80 Years. *Journal of the American College of Cardiology* 54, 999–1002 (2009)
- [34] Beyth, R. J., Quinn, L. M. & Landefeld, C. S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *American Journal of Medicine* 105, 91–99 (1998)
- [35] McGrath, E. R. et al. Which risk factors are more associated with ischemic stroke than intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Stroke* 43, 2048–2054 (2012)
- [36] Van Walraven, C. et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: The atrial fibrillation investigators. *Stroke* 40, 1410–1416 (2009)
- [37] Apostolakis, S., Lane, D. A., Guo, Y., Buller, H. & Lip, G. Y. H. Performance of the HEMORR 2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: The AMADEUS (Evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *Journal of the American College of Cardiology* 60, 861–867 (2012)
- [38] Fox, K. A. A. et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: An integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open* 7, (2017)
- [39] Pisters, R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest* 138, 1093–1100 (2010)
- [40] Heidbuchel, H. et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *European Heart Journal* 38, 2137–2149 (2017)

- [41] You, J. J. et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141, e531S-e575S (2012)
- [42] Ortel, T. L. et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Advances* 4, 4693–4738 (2020)
- [43] Boutitie, F. et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: Analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 342, (2011)
- [44] Kyrle, P. A. et al. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Men and Women. *New England Journal of Medicine* 350, 2558–2563 (2004)
- [45] Iorio, A. et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: A systematic review. *Archives of Internal Medicine* 170, 1710–1716 (2010).
- [46] Weitz, J. I. et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 376, 1211–1222 (2017)
- [47] Beyer-Westendorf, J. et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thrombosis and Haemostasis* 116, 651–658 (2016)
- [48] Dufrost, V. et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* 17, 1011–1021 (2018)
- [49] Bhatt, D. L. et al. Antibody-Based Ticagrelor Reversal Agent in Healthy Volunteers. *New England Journal of Medicine* 381, 585–586 (2019)
- [50] Schulman, S. & Kearon, C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 3, 692–694 (2005)
- [51] Franco, L. et al. Definition of major bleeding: Prognostic classification. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18, 2852–2860 (2020)

- [52] Ruff, C. T. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 383, 955–962 (2014)
- [53] Camm, A. J. et al. XANTUS: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *European Heart Journal* 37, 1145–1153 (2016)
- [54] De Groot, J. R. et al. Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in routine clinical care: 1-year follow-up of the prospective observational ETNA-AF-Europe study. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* 7, F30–F39 (2021)
- [55] Potpara, T. S. Comparing Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs) to Different Coumadins: The Win-Win Scenarios. *Thrombosis and Haemostasis* 118, 803–805 (2018)
- [56] Wilson, D. et al. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology* 88, 1693–1700 (2017)
- [57] Chai-Adisaksopha, C. et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 13, 2012–2020 (2015)
- [58] Glund, S. et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thrombosis and Haemostasis* 113, 943–951 (2015)
- [59] Crawley, R. M. & Anderson, R. L. Prevention and Treatment of Bleeding with Direct Oral Anticoagulants. *Drugs* 80, 1293–1308 (2020)
- [60] Moia, M. & Squizzato, A. Reversal agents for oral anticoagulant-associated major or life-threatening bleeding. *Internal and Emergency Medicine* 14, 1233–1239 (2019)
- [61] Lu, G. et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nature Medicine* 19, 446–451 (2013)
- [62] Witt, D. M. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Advances* 2, 3257–3291 (2018)

[63] Louët, A. L. L. et al. Life-threatening bleeding in four patients with an unusual excessive response to dabigatran: Implications for emergency surgery and resuscitation. *Thrombosis and Haemostasis* 108, 583–585 (2012)

[64] Schulman, S. et al. Activated prothrombin complex concentrate for dabigatran-associated bleeding. *British Journal of Haematology* 164, 308–310 (2014)