



PROGRAMMA SCIENTIFICO

SOCIETÀ MEDICA DI SANTA MARIA NUOVA



**Giornate Mediche di
Santa Maria Nuova 2015**

VII EDIZIONE

**L'ECCELLENZA DELLE CURE
IN OSPEDALE:**

*Santa Maria Nuova
si confronta con la sua storia
e con l'innovazione*

2 - 3 Ottobre 2015

TAVOLA ROTONDA

**La terapia con i Nuovi
Anticoagulanti orali: la
gestione "sul campo" di una
classe di farmaci innovativi**

Il medico di Medicina Generale

A. Nastruzzi

LA MEDICINA GENERALE E I PIANI TERAPEUTICI AIFA: UN NUOVO PARADIGMA PROFESSIONALE

MODALITÀ ISCRIZIONE

L'iscrizione al Corso è gratuita e dà diritto:

- alla cartella congressuale
- al coffee break e colazione lavoro indicato nel programma
- all'attestato di partecipazione.

La scheda d'iscrizione deve essere inviata entro il 1 giugno 2015 alla segreteria organizzativa. Le iscrizioni saranno accettate in ordine cronologico di arrivo fino ad esaurimento dei posti disponibili. Sarà inviata conferma dell'avvenuta iscrizione via e-mail.

CREDITI FORMATIVI ECM

La società Provider Executive Congress S.r.l., sulla base delle normative ministeriali vigenti, ha assegnato all'evento n° 7 (sette) crediti formativi per n° 100 partecipanti per la Professione di **Medico Chirurgo** specialista in Cardiologia, Malattie Metaboliche e Diabetologia, Medicina Interna e Medicina Generale (medici di famiglia).

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER ECM

EXECUTIVE CONGRESS SRL

via F. Puccinotti, 43 - 50129 Firenze

Tel.: 055-472023 - Fax.: 055-4620364

info@executivecongress.it

www.executivecongress.it

SEDE DEL CORSO

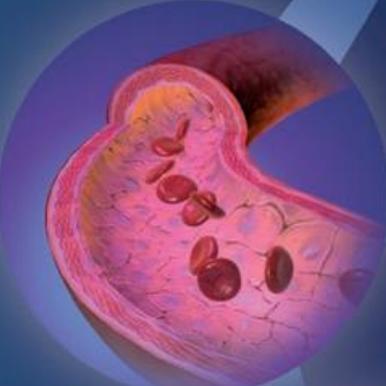
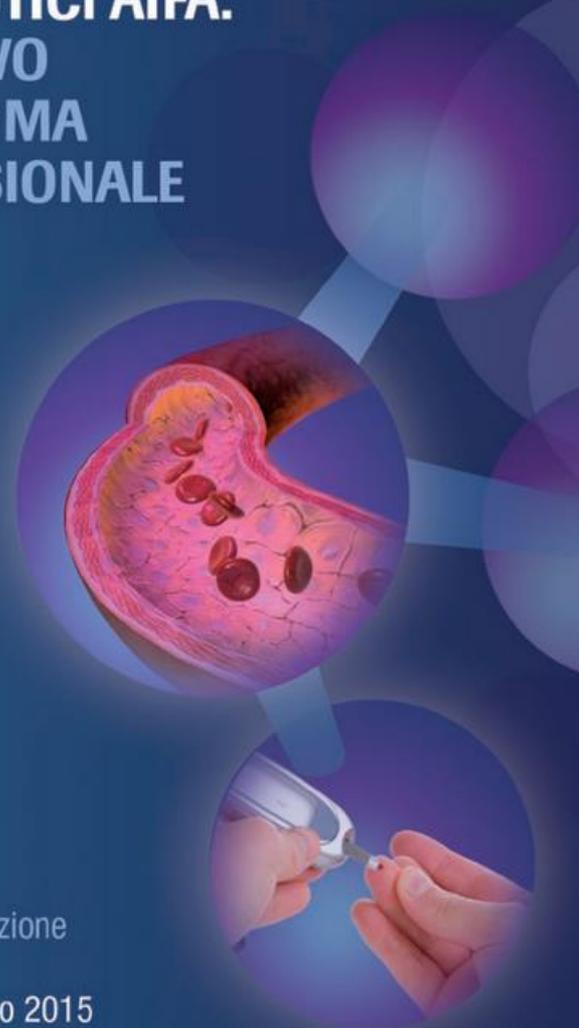
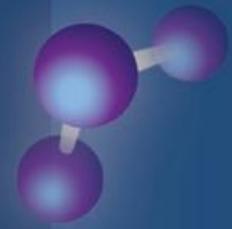
CENTRO DI FORMAZIONE "IL FULIGNO"

VIA FAENZA, 48

50123 FIRENZE

TEL +39 055 23391

www.csf-montedomini.net



Centro di Formazione
Il Fuligno
Firenze, 6 Giugno 2015

**Antithrombotic therapy in
the elderly:
expert position paper of the
European Society of
Cardiology Working Group on
Thrombosis**

**European Heart Journal Advance Access
published July 9, 2015**

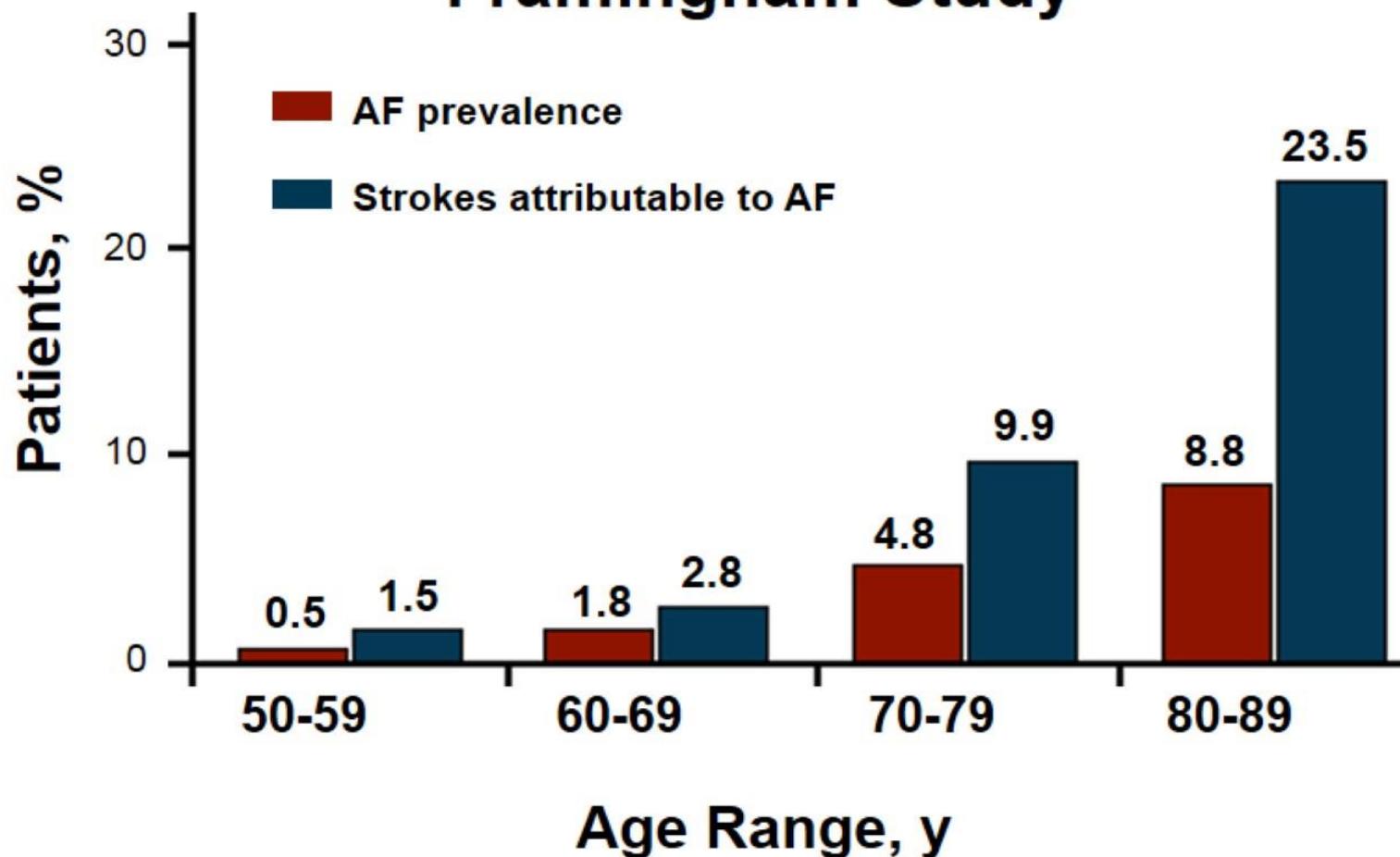
With increasing life expectancy and the ageing of baby boomers, **the proportion over 60 years is growing faster** than the overall population, with worldwide estimates reaching 2 billion by 2050

In parallel, **acute coronary syndromes (ACS) and atrial fibrillation (AF)** — the most frequent indications for dual platelet inhibition or anticoagulation — **occur mostly in older patients.**

There is general agreement that people **≥ 75 years** can be defined **'elderly'**; however, **cutoffs as low as 65 years** have been applied to important clinical datasets and risk scores.

Percentage of Strokes Attributable to AF Increases With Age

Framingham Study



Antiplatelet, anticoagulant, and fibrinolytic drugs can prevent, postpone, or attenuate the severity of thrombotic events—namely **stroke, transient ischaemic attack (TIA), MI, systemic embolism (SE), deep vein thrombosis (DVT), or pulmonary embolism (PE)**—and retard cardiovascular and all-cause death, **but at the cost of increased bleeding.**

Examples are **HAS-BLED** [hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history/predisposition, labile international normalised ratio (INR), elderly ≥ 65 , and drugs/alcohol abuse]

Lettera	Caratteristiche cliniche	Punti
H	(H ypertension) ipertensione arteriosa sistolica > 160mmHg	1
A	funzione renale e/o epatica A normali (1 punto ognuna)*	1 o 2
S	S troke precedente	1
B	(B leeding) sanguinamento anamnestico o predisposizione (anemia)	1
L	INR L abile (< 60% del tempo in range terapeutico TTR)	1
E	E tà > 65 anni	1
D	uso concomitante di FANS (D rugs) o abuso di alcol (1 punto ognuno)	1 o 2

* per funzione renale anormale si intende dialisi renale, trapianto renale o creatinina $\geq 2,2$ per funzione epatica anormale si intende una cirrosi o valori di bilirubina > 2 volte il valore superiore del normale con ALT o AST o fosfatasi alcalina > 3 volte il valore superiore del normale

Examples are **HAS-BLED** [hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history/predisposition, labile international normalised ratio (INR), elderly ≥ 65 , and drugs/alcohol abuse] and **CHA₂DS₂-VASc** (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 65 , diabetes, prior stroke/TIA, vascular disease, and female sex category) for estimating, respectively, bleeding and thromboembolic hazards with anticoagulants.

CHA2DS2-VASc Score for Atrial Fibrillation Stroke Risk

Units: US SI

Congestive Heart Failure History? **Yes +1**

Hypertension History? **Yes +1**

Age \geq 75? **Yes +2**

Age 65-74? **Yes +1**

Stroke/TIA/Thromboembolism History? **Yes +2**

Vascular Disease History? (previous MI, peripheral arterial disease or aortic plaque) **Yes +1**

Diabetes Mellitus? **Yes +1**

Female? **Yes +1**

Score

Click!

Examples are **HAS-BLED** [hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history/predisposition, labile international normalised ratio (INR), elderly ≥ 65 , and drugs/alcohol abuse]

and **CHA₂DS₂-VASc** (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 65 , diabetes, prior stroke/TIA, vascular disease, and female sex category) for estimating, respectively, bleeding and thromboembolic hazards with anticoagulants.

The benefit associated with anticoagulants — expressed as freedom from death, ischaemic stroke, and intracranial haemorrhage (ICH) — runs parallel with increasing embolic risk, even in those at higher bleeding risk (HAS-BLED ≥ 3 , of which age ≥ 65 is a key determinant).

The use of such integrated estimates of benefits and risks may avoid undertreatment based on perceived bleeding risk alone.

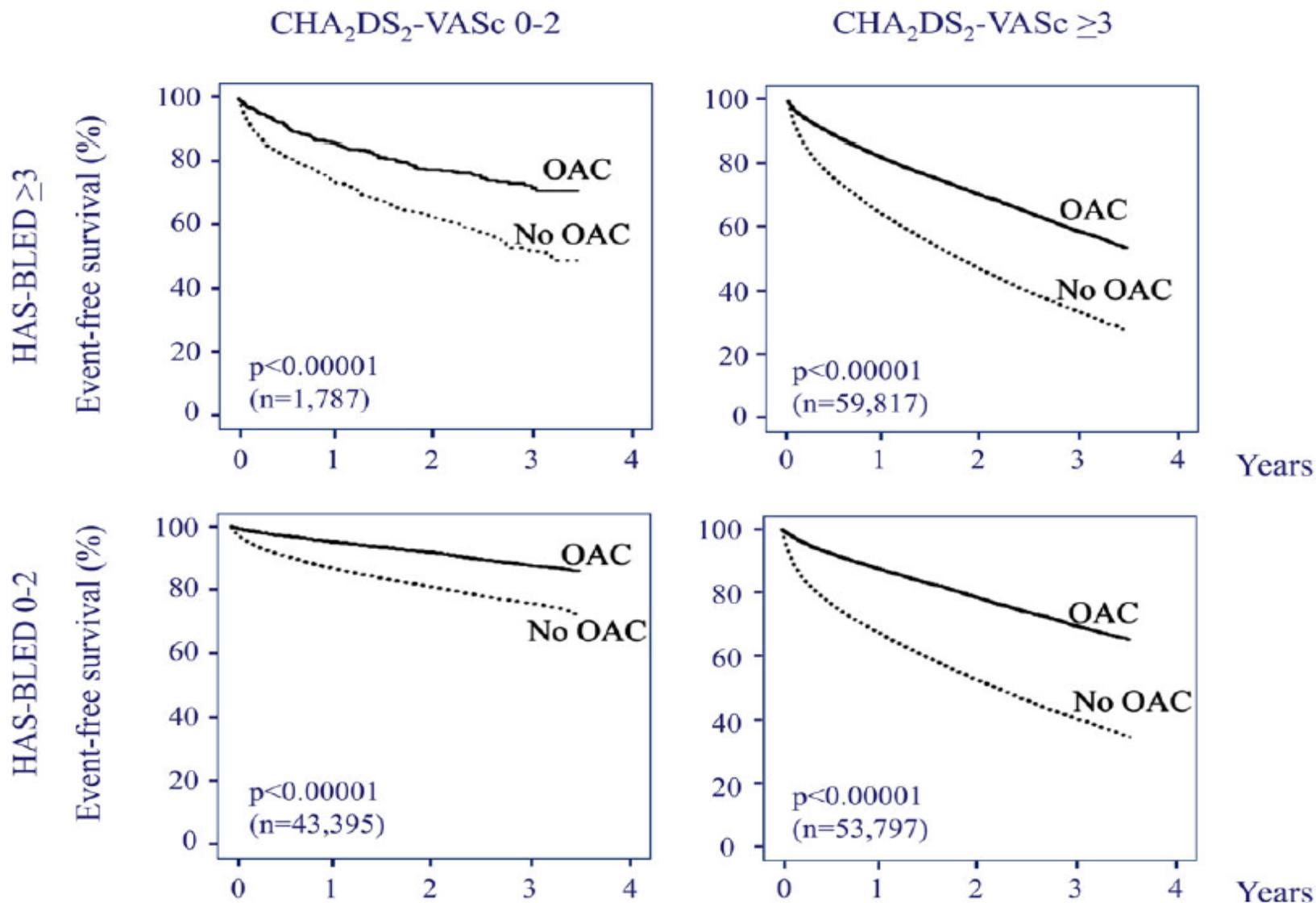


Figure 1 Relative benefits of oral anticoagulants vs. no oral anticoagulant (antiplatelet therapies or no antithrombotic therapy) as a function of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores. The clinical benefit of OAC vs. no OAC—expressed as freedom from death, ischaemic stroke, and intracranial haemorrhage—is reflected by the separation of the curves, not only for patients at higher thromboembolic risk (CHA₂DS₂-VASc ≥ 3) but also for patients at higher bleeding risk (HAS-BLED ≥ 3). Age ≥ 65 is a key determinant of both embolic and bleeding risk scores. Modified from Friberg et al.¹⁷

NAO e FANV Fibrillazione Atriale Non-Valvolare

criteri di rimborsabilità nel paziente in terapia con AVK

DABIGATRAN	TTR < 70%	oppure	CHA2DS2VASc ≥ 1 HASBLED > 3
RIVAROXABAN	TTR < 60%		CHA2DS2VASc > 3 HASBLED > 3
APIXABAN	TTR < 70%		CHA2DS2VASc ≥ 3 HASBLED > 3

oppure

Difficoltà oggettive ad eseguire i controlli dell' INR.

NOAC Dosing Considerations for Nonvalvular AF With Renal Adjustments*

Dabigatran

- If CrCl is 15 to 30 mL/min, use reduced dose (75 mg twice daily)
- If CrCl is <15 mL/min, avoid use

Rivaroxaban

- If CrCl is 15 to 50 mL/min, use 15 mg/d with evening meal

Apixaban

- Use 2.5 mg twice daily if the patient has ≥ 2 of the following:
 - Age ≥ 80 y
 - Weight ≤ 60 kg
 - Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL

Edoxaban

- If CrCl is
- 15 to 50 mL/min, use 30 mg daily
 - >50 to ≤ 95 mL/min, use 60 mg daily
 - >95 mL/min, do not use -- may have an increased risk for stroke compared with warfarin

*US Food and Drug Administration recommendations and European Union recommendations may vary.

Approved European Labeling for NOACs and Dosing for CKD

Dabigatran

Approved for CrCl
30 ≥ mL/min

Dosing recommendation:
CrCl ≥ 50 mL/min: no adjustment (ie, 150 mg twice daily)

Dosing if CKD:

When CrCl is 30 to 49 mL/min, 150 twice daily is possible but 110 mg twice daily should be considered (as per ESC guidelines)
Note: 75 mg twice daily is approved in the United States only if CrCl is 15 to 30 mL/min, if CrCl is 30 to 49 mL/min, and other reduced dosing considerations

Not recommended if:
CrCl < 30 mL/min

Apixaban

Approved for CrCl:
15 ≥ mL/min

Dosing recommendation:
Serum creatinine ≤ 1,5 mg/dL: no adjustment (ie, 5 mg twice daily)

Dosing if CKD:

CrCl is 15 to 29 mL/min: 2.5 mg twice daily
If 2 of 3: serum creatinine ≥ 1,5 mg/dl, age ≥ 80 years, weight ≤ 60 kg: 2.5 mg twice daily

Not recommended if:
CrCl < 15 mL/min

Edoxaban

Approved for CrCl:
15 ≥ mL/min

Dosing recommendation:
CrCl ≥ 50 mL/min: no adjustment (ie, 60 mg once daily)

Dosing if CKD:

30 mg once daily when CrCl is 15 to 49 mL/min

Not recommended if:
CrCl < 15 mL/min

Rivaroxaban

Approved for CrCl:
15 ≥ mL/min

Dosing recommendation:
CrCl ≥ 50 mL/min: no adjustment (ie, 20 mg once daily)

Dosing if CKD:

15 mg once daily when CrCl is 15 to 49 mL/min

Not recommended if:
CrCl < 15 mL/min

POSOLOGIA e CKD

CLEARANCE CREATININA *	NAO INDICATO / NON INDICATO	NAO INDICATO ma RIDURRE LA POSOLOGIA
<15 ml/min	Tutti i NAO controindicati	
15-30 ml/min	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Rivaroxaban 15 mg/die Apixaban 2,5 mg/bid Edoxaban 30 mg/die
30-50 ml/min	Dabigatran Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Dabigatran 110/150 mg/bid Rivaroxaban 15 mg/die Edoxaban 30 mg/die
> 50 ml/min	Tutti i NAO indicati	

*Calcolata tramite formula di Cockcroft-Gault.

PER UNA CORRETTA GESTIONE DELLA TERAPIA:

- IL FARMACO DEVE ESSERE ASSUNTO OGNI 12 ORE (2 VOLTE AL GIORNO) **AD ORARI FISSI**, PREFERIBILMENTE A STOMACO PIENO (il **Rivaroxaban** è in monosomministrazione)
- LA CPS/CPR DEVE ESSERE ASSUNTA **INTEGRA**.
- L'ASSUNZIONE DEL FARMACO **NON** DEVE ESSERE INTERROTTA PRIMA DI AVER CONSULTATO IL MEDICO.

Aspetti importanti da **focalizzare** sono i seguenti:

- Necessità di una **stretta aderenza** alla terapia per mantenere un adeguato livello di effetto anticoagulante
- Rapida **perdita di efficacia** se dimentica di assumere una capsula
- Possibilità **di accumulo** in caso di insufficienza renale.
- Controindicazione assoluta **in gravidanza**
- **NON** disponibilità, al momento, di **antidoti** da poter usare in emergenza.

COSA FARE IN CASO DI:

❖ **SANGUINAMENTI E/O EMORRAGIE:**

Non allarmarsi in presenza di piccoli sanguinamenti quali gengivorragie, sanguinamenti dal naso, sangue nelle urine o nelle feci, che si arrestino in breve tempo.

Tali episodi, se di breve durata, non sono da considerarsi preoccupanti.

Attenzione ai traumi , in particolare cranici

PER FARMACI bis/die COSA FARE IN CASO DI:

❖ **DIMENTICANZA DI UNA CAPSULA:**

- se sono passate meno di 6 ore dall'orario abituale, assuma la capsula immediatamente;
- se sono passate più di 6 ore, attenda l'orario al quale normalmente assume la capsula successiva e l'assuma nella dose abituale (**NON RADDOPPI LA DOSE!!**);

(es: se l'assunzione è prevista alle 8 e alle 20 e non ha assunto la capsula delle 8 ma se ne accorge entro le 14, dovrà assumere la capsula dimenticata ed anche quella delle 20 come di consueto; se se ne accorge dopo le 14 non dovrà assumere la capsula delle 8 e procederà direttamente con quella delle 20. Uguale comportamento è da tenere in caso di dimenticanza dell'assunzione della dose delle 20 di cui ci si accorga entro le 2 o dopo le 2.)

COSA FARE IN CASO DI:

❖ ASSUNZIONE DOPPIA O INCERTEZZA SULLA POSSIBILE DOPPIA ASSUNZIONE:

- non assuma la dose successiva ed informi il Medico di medicina generale. In assenza di sanguinamenti, 24 ore dopo riprenda il consueto schema di assunzione.

(es. se ha assunto o ha il dubbio di aver assunto 2 capsule alle ore 8, non assuma la capsula delle 20 e riprenda con l'assunzione delle ore 8 del giorno successivo)

❖ INCERTEZZA SULL' ASSUNZIONE DI UNA DOSE:

- passi alla dose successiva all'orario stabilito, senza variare la dose.

❖ SOVRADOSAGGIO (assunzione di più di 2 capsule):

- si rechi al pronto soccorso.

❖ **NECESSITÀ DI ASSUMERE ALTRI FARMACI:**

- Rispetto a Coumadin e Sintrom, sono pochi i farmaci che interferiscono col corretto funzionamento dei NAO.
- Tuttavia **È NECESSARIO** avvertire qualunque Medico che prescriva una nuova terapia che il paziente è già in trattamento con NAO.
- **Usare cautela nell'impiego di farmaci per il controllo della febbre o del dolore.**
- **Anche per erbe o integratori non può essere esclusa una possibile interferenza.**

Drug-Drug Interactions With NOACs

	Mechanism of Drug Interaction	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Savaysa™)
Carbamazepine	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use	No specific recommendations
Clarithromycin	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	No adjustment needed	No adjustment needed	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If receiving 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban	No specific recommendations
Dronedaron	P-gp inhibitor	With CrCl of 30-50 mL/min, reduce dose to 75 mg twice daily	No specific recommendations	No specific recommendation	No adjustment needed
Itraconazole	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	No adjustment needed	Avoid use	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If receiving 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban	No specific recommendations
Ketoconazole	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	With CrCl of 30-50 mL/min, reduce dose to 75 mg twice daily	Avoid use	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If receiving 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban	No specific recommendations
Phenytoin	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use	No specific recommendations
Rifampin	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use	Avoid use
Ritonavir	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	No adjustment needed	Avoid use	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If receiving 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban	No specific recommendations
St. John's wort	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use	No specific recommendations

AVK vs NAO

Caratteristiche farmacologiche

	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target	Fatt. vit. K dipendenti: VII, IX, X, II	Fatt. IIa (trombina)	Fatt. Xa	Fatt. Xa
Biodisponibilità	elevata	3-7%	66% a digiuno 100% coi pasti	50%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%
Dializzabilità		Si	parziale	No
Metabolizzazione da citocromo CYP3A4	Si	No	Si (32%)	Si (15%)
Effetto del cibo sull'assorbimento	forte	nessuno	aumentato (assumere coi pasti)	nessuno
Effetto degli antisecretivi gastrici sull'assorbimento		ridotto - 12-30%	nessuno	nessuno
Emivita Plasmatica (T1/2)	8-11 h (acenocumarina) 20-60 ore (warfarin)	12-17 h	5-9 h (giovane) 11-13 ore (anziano)	8-15 h
Dosi giornaliere richieste	1	2	1	2
Legame con le proteine plasmatiche (%)	98	35	85	90
Tempo di scomparsa dell'effetto anticoagulante	4-5 giorni	24 h	24 h	24 h



Tabella 9 - Farmaci che riportano in scheda tecnica assenza d'interazione con anticoagulanti orali

ACE inibitori	benazepril, fosinopril, quinazepril, tralandopril
Ansiolitici	lorazepam
Antagonisti angiotensina II	losartan, telmisartan, valsartan
Anti H₂	famotidina, nizatidina, roxatidina
Antibiotici	ampicillina, amoxicillina, bacampicillina, cefolessina, cefatizina, levofloxacina
Antidolorifici	metamizolo
Antileucotrienici	montelukast
Beta bloccanti	nebivololo
Calcio antagonisti	felodipina, gallopamil
FANS	<u>ibuprofene</u> , diclofenac
Inibitori pompa protonica	pantoprazolo
Statine	fluvastatina, pravastatina

Nota Si ricorda che la potenziale pericolosità dei FANS non dipende solo dall'interferenza con la TAO, ma anche dal danno gastroenterico imputabile direttamente a questi farmaci. Dato che l'obiettivo è minimizzare le emorragie gastroenteriche, la molecola che offre le migliori garanzie è l'ibuprofene, come evidenziato da recenti studi che hanno dimostrato un basso grado di rischio di complicanze gastrointestinali indotte dalla somministrazione di ibuprofene rispetto ad altri farmaci²⁷.

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE AI NAO

- ✓ Gravidanza
- ✓ Ipersensibilità documentata
- ✓ Emorragia maggiore in atto
- ✓ Diatesi emorragica congenita nota
- ✓ Piastrinopenia grave ($< 30.000/\text{mm}^3$)

CONTROINDICAZIONI RELATIVE AI NAO

- ✓ Intervento chirurgico maggiore recente o trauma recente
- ✓ Tendenze emorragiche associate a: ulcerazioni attive o sanguinamento in atto del tratto G-I, genito-urinario e respiratorio; emorragia cerebro-vascolare; aneurisma cerebrale, aneurisma dissecante dell'aorta; pericardite, effusione pericardica; endocardite batterica in fase attiva
- ✓ Anamnesi positiva per emorragia intracranica, intraoculare, spinale, retroperitoneale

Il rischio di scarsa aderenza nel tempo è il punto debole dei NAO.

Si sa infatti che, in generale, l'aderenza alle terapie orali tende a diminuire fino ad omettere addirittura l'80% delle prescrizioni.

È facile capire quanto questo possa essere pericoloso considerata anche l'emivita breve di questi farmaci, tra le 10 e le 12 ore circa.

Mean half life of current drugs

- **LMWH: 3-6 hours**
- **Fondaparinux: 13-21 hours**
- **Warfarin: 36-42 hours**
- **Rivaroxaban: 7-11 hours**
- **Dabigatran: 12-14 hours**
- **Apixaban: 9-14 hours**
- **Edoxaban: 9-11 hours**

Real-World Studies

EORP – AF pilot

- 3044 inpatients and outpatients enrolled by European cardiologists between February 2012 and March 2013.
- Oral anticoagulant use is increasing; use of NOAC is relatively low (ca 8%).

Antithrombotic Treatment	Patients, %
Any	95.2
Vitamin K antagonist	71.6
Aspirin	30.7
Indobufen	0.4
Clopidogrel	9.9
Prasugrel	0.2
Ticagrelor	0.2
Ticlopidine	0.3
Dabigatran	6.8
Rivaroxaban	1.6
Apixaban	0.0
UF heparin	0.3
LMW heparin	4.8
Fondaparinux	0.1
Other	0.3

Why Don't Elderly Patients Receive NOACs/VKAs?

- Highest risks for stroke and bleeding
- Fear of bleeding even with NOACs
 - Xa inhibitors do not show any interaction with age
 - Lower doses of dabigatran (110 mg twice daily) in Europe > 80 years
- Fear of falling
 - 'You have to fall a lot'
- Lack of laboratory control
 - Stable pharmacodynamics
 - European Medicines Agency workshop in November 2015
- Renal function
 - Less than 30 mL/min no NOACs in The Netherlands
 - Between 30 and 49 mL/min lower doses of NOACs
 - Regular monitoring indicated

Anticoagulant + Antiplatelet Therapy in Patients With AF at Risk for Stroke

- Warfarin does not prevent stent thrombosis.
- Patients receiving a stent because of a myocardial infarction or angina need antiplatelet therapy in combination with an anticoagulant.
- Adding aspirin to an anticoagulant doubles bleeding risk.
- Adding dual antiplatelet therapy triples bleeding risk.

Nota 1

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

- **alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore**
 - in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
 - in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi
- **purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio**
 - storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
 - concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
 - età avanzata.

VISITE DI FOLLOW-UP:

- **NON** sono necessari controlli ematici ravvicinati come in corso di terapia con Coumadin e Sintrom in quanto la dose efficace è ben definita.
- **LA FUNZIONE RENALE** deve essere controllata **almeno 1 volta** all'anno; la frequenza di tali controlli sarà maggiore nel caso siano presenti alterazioni della funzione renale prima dell'inizio della terapia.
- **LE VISITE DI CONTROLLO DEDICATE** alla valutazione della terapia sono **NECESSARIE** e saranno programmate con frequenza in base al quadro clinico e laboratoristico.

To Switch or Not to Switch

- Net clinical benefit favors NOACs
 - Long-term safety
 - Long-term efficacy
- Must be discussed with the patients.
 - A patient may prefer to continue receiving a VKA for various reasons, and we need to recognize that we have to listen to the patient and share decision-making
- VKAs have advantages when there is uncertainty about therapeutic level because of drug interactions, very low body weight, and oncological problems; VKAs have the ability to titrate to the level of anticoagulation

**I NAO nella profilassi
del T.E.V.**

Caratteristiche dei NAO

Caratteristiche	AVK	NAO
Meccanismo d'azione	indiretto/multi-targets	diretto/single-target
Inizio d'azione	lento	rapido
Fase di induzione/sovrapposizione con anticoagulanti parenterali	necessaria	non necessaria
Risposta dose/effetto	non prevedibile	prevedibile
Farmacodinamica	non lineare	lineare
Dose	variabile	fissa
Finestra terapeutica	stretta	ampia
Interazioni cibo	si	no
Interazioni farmaci	molte	poche
Monitoraggio di laboratorio	necessario	non necessario
Emivita	lunga	breve
Eliminazione	lunga	breve
Antidoto	si	no

AZIENDA SANITARIA FIRENZE

P.zza S.M. NUOVA 1 50122 FIRENZE

C.F. 04612810483

Principio attivo / SPECIALITA'	PRIMA PRESCRIZIONE	INDICAZIONI SOLO PER DISTRIBUZIONE DIRETTA NON PRESCRIVIBILI DA MMG	INDICAZIONI PER LE QUALI MMG PUO' RILASCIARE PRESCRIZIONE (SOLO SE PRESENTE PT)
Dabigatran PRADAXA® 75mg	Su prescrizione specialistica (ematologo, ortopedico)	Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio.	
Dabigatran PRADAXA® 110mg	Su prescrizione ospedaliera o specialista (cardiologo, geriatra, neurologo, internista, ematologo che lavorano nei centri di trombosi e emostasi)	Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.	
Dabigatran PRADAXA® 110mg	Su prescrizione ospedaliera o specialista (cardiologo, geriatra, neurologo, internista, ematologo che lavorano nei centri di trombosi e emostasi)		Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> • Precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica (ES) • Frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40 % • Insufficienza cardiaca sintomatica, ≥ Classe 2 NYHA • Età ≥ 75 anni • Età ≥ 65 anni associata con una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione.
Dabigatran PRADAXA® 150mg	Su prescrizione ospedaliera o specialista (cardiologo, geriatra, neurologo, internista, ematologo che lavorano nei centri di trombosi e emostasi)		Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> • Precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica (ES) • Frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40 % • Insufficienza cardiaca sintomatica, ≥ Classe 2 NYHA • Età ≥ 75 anni • Età ≥ 65 anni associata con una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione.

Rivaroxaban XARELTO® 10mg	Su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (ematologo, ortopedico, anestesista, specialista medicina interna)	Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio.	
Rivaroxaban XARELTO® 15mg	Su prescrizione ospedaliera o specialista (cardiologo, geriatra, neurologo, internista, ematologo che lavorano nei centri di trombosi e emostasi)		Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio. Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto
Rivaroxaban XARELTO® 20mg	Su prescrizione ospedaliera o specialista (cardiologo, geriatra, neurologo, internista, ematologo che lavorano nei centri di trombosi e emostasi)		Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio. Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto
Apixaban ELIQUIS® 2,5mg	Su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (ematologo, ortopedico, anestesista, specialista medicina interna)	Prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio.	
Apixaban ELIQUIS® 2,5mg	Su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (ematologo, ortopedico, anestesista, specialista medicina interna)		Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (NVAF), con uno o più fattori di rischio, quali un precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), età ≥ 75 anni, ipertensione, diabete mellito, insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA \geq II).

- ▶ **L'Agencia Italiana del Farmaco (Aifa) ha dato via libera alla rimborsabilità di Apixaban, nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e nella prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti.**
- ▶ **La decisione è stata pubblicata il 23 maggio 2015 sulla Gazzetta Ufficiale.**

Perché i NAO?

- Rapida ed efficace anticoagulazione
 - ↔ rischio di recidive rispetto a terapia standard
 - ↓ durata di degenza
 - ↓ costi diretti ed indiretti

- Basso rischio di sanguinamento in fase iniziale
 - ↑ sicurezza per Medico e paziente
 - ↑ tranquillità nella dimissione rapida

CONCLUSIONI

- I NAO hanno dimostrato di essere efficaci e sicuri, rispetto alla terapia convenzionale, nel trattamento e nella prevenzione secondaria del TEV.
- L'uso dei NAO permette un trattamento più semplice con un trattamento domiciliare (TVP) e una dimissione precoce (EP)
- I dati di real life sono sovrapponibili a quelli degli studi clinici e quindi confermano l'ingresso in una nuova era dell'anticoagulazione

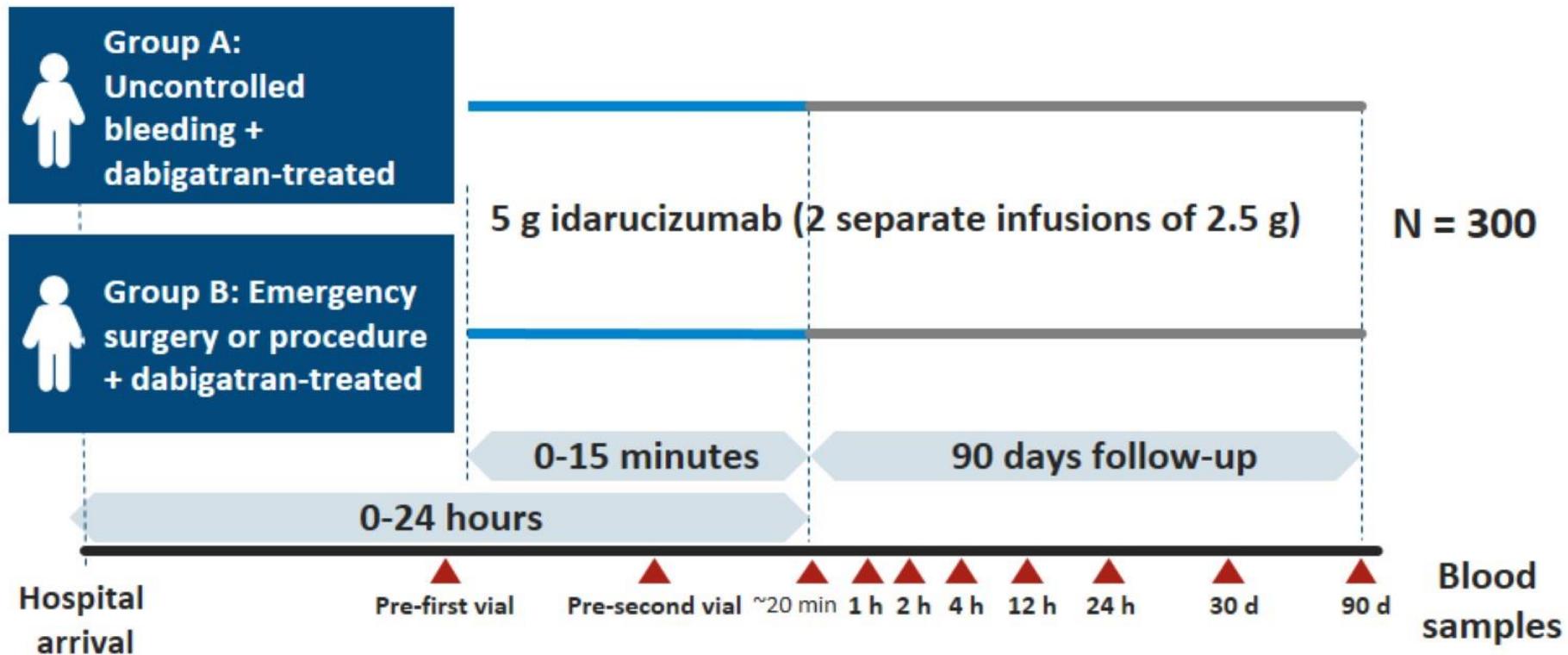


Reversal agents:

**It's good to have them –
it's probably better
not to use them.**

RE-VERSE AD: Multicenter, Ongoing, Phase 3 Study of Idarucizumab

A Specific Reversal Agent for of Dabigatran



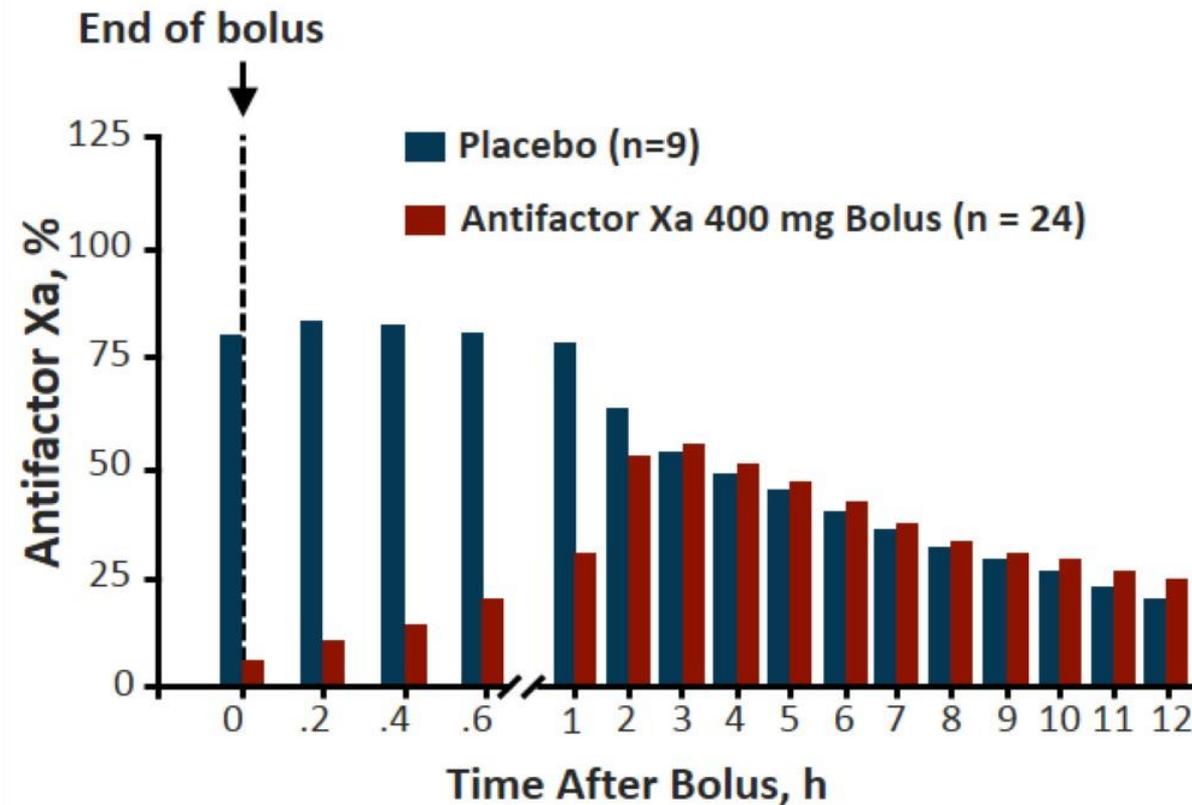
Humanized Fab fragment with high-affinity binding specific to dabigatran.
Immediate, complete, and sustained reversal of dabigatran anticoagulation.

Pollack CV, et al. *N Engl J Med.* 2015 ;373:511-520.

Andexanet Alpha

(Recombinant, Modified Human Factor Xa)

Antifactor Xa, %



- Met primary end point
 - Percentage change antifactor Xa from baseline to nadir (94%)
 - $P < .0001$
- Met first secondary end point
 - Number of subjects with more than 80% reversal: andexanet (100%) vs placebo (0%)
 - $P < .0001$
 - All andexanet subjects achieved 90% or greater reversal

PER977

(Di-arginine Piperazine)

