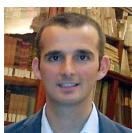


## IN DEPTH REVIEW

# I nuovi Anti-Coagulanti Orali (NOAC): cosa deve sapere un Nefrologo



Antonio Bellasi<sup>1,7</sup>, Luca Di Lullo<sup>2</sup>, Gianvincenzo Melfa<sup>1</sup>, Claudio Minoretta<sup>1</sup>, Carlo Ratti<sup>3</sup>, Carlo Campana<sup>4</sup>, Maurizio Volpi<sup>5</sup>, Stefano Mangano<sup>1</sup>, Biagio Di Iorio<sup>6</sup>, Mario Cozzolino<sup>7</sup>

(1) UOC di Nefrologia e Dialisi, ASST-Lariana, Ospedale Sant'Anna-Como, Como, Italia

(2) UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Parodi, Delfino, Colferro (Roma), Italia

(3) UOC di Cardiologia, Ospedale Civile Ramazzini, Carpi (MO), Italy

(4) UOC di Cardiologia, ASST-Lariana, Ospedale Sant'Anna-Como, Como, Italia

(5) UOC di Medicina, ASST-Valtellina, Ospedale di Menaggio, Como, Italia

(6) UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "A Landolfi", Solofra (AV), Italy;

(7) Dipartimento di Scienza e Salute, Università degli Studi di Milano, Ospedale San Paolo, Milano

Corrispondenza a: Dr. Antonio Bellasi, MD, PhD; ASST-Lariana, Ospedale Sant'Anna-Como, Via Ravona n 20, CAP 22020, San Fermo della Battaglia (CO); E-mail: [antonio.bellasi@asst-lariana.it](mailto:antonio.bellasi@asst-lariana.it)

## Abstract

I nuovi anticoagulanti orali (New Oral Anticoagulants - NOAC) o anticoagulanti orali diretti (Direct Oral Anticoagulants - DOAC) sono stati introdotti in commercio in Italia dal 2013. Pur condividendo buona parte delle indicazioni degli antagonisti della vitamina K (warfarin o acenocumarolo), presentano meccanismo d'azione differente, non prevedono continui prelievi per verificarne l'attività anticoagulante e risultano avere una efficacia superiore con minori rischi emorragici. Per questo motivo l'uso di queste molecole (Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban, Betrixaban, Edoxaban) si sta sempre più diffondendo nella pratica clinica. Sebbene i dati clinici disponibili depongano per una sostanziale sicurezza di queste molecole, sono comunemente suggeriti aggiustamenti posologici in base alla funzione renale e/o epatica e, da considerare, i comuni esami di laboratorio [tempo di protrombina (PT) e protrombina parziale (PTT)] non sono in grado di valutare in modo accurato l'effetto anti-coagulante del NOAC/DOAC. A differenza degli antagonisti della vitamina K, solo per il dabigatran esiste ed è disponibile da marzo 2016 un antidoto specifico (idarucizumab) in grado di correggere eventuali sovradosaggi di questo farmaco mentre, per gli altri NOAC/DOAC, non si prevede la disponibilità di un antidoto specifico in tempi brevi. Obiettivo di questo articolo è di riassumere quanto evidenziato dagli studi clinici disponibili sulla cinetica dei NOAC/DOAC in insufficienza renale, sui potenziali fattori di rischio di sovradosaggio/sanguinamento, sulla gestione di queste terapie in caso di procedure chirurgiche e sui potenziali interventi terapeutici per correggere eventuali sovradosaggi o complicanze.

Parole chiave: dialisi, farmacocinetica, nuovi anticoagulanti orali, sovradosaggio, tossicità

## New oral anticoagulants (NOAC) in nephrology

The new or direct oral anticoagulants [new oral anticoagulants (NOAC) or direct oral anticoagulants (DOAC)] were launched in the Italian market in 2013. Although these compounds share common pharmacological indications with vitamin K antagonists (warfarin or acenocumarol), they have different mechanisms of action, do not require a constant anticoagulant monitoring but are more efficacious and safer than vitamin K antagonists. The use of these molecules (Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban, Betrixaban,

Edoxaban) is constantly rising in daily practice. However, while available data suggest that NOAC/DOAC use is safe, dosage should be adjusted based on renal or liver function. It should be acknowledged that commonly available blood tests [Prothrombin Time (PT) and partial thromboplastin time (PTT)] are not indicated to monitor the anticoagulant activity of these compounds. With the exception of dabigatran, we currently lack of an antidote to reverse the anticoagulant effect of NOAC/DOAC. We herein review available evidence on NOAC/DOAC pharmacokinetic, risk factors for bleeding, interventions to reverse the anticoagulant activity in case of hemorrhages or need of urgent surgery and/or NOAC/DOAC overdose or side effects.

Key words: dialysis, new oral anticoagulants, overdosage, pharmacokinetics, toxicity

## Introduzione

Dal 2013 stati introdotti sul mercato diversi nuovi farmaci anticoagulanti orali ad azione diretta (NOAC-DOAC) nei confronti di specifici fattori della coagulazione (fattore Xa o trombina – Figura 1) per

1. la prevenzione dell'ictus cerebri nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare,
2. per la profilassi/trattamento della trombosi venosa profonda e
3. sono in studio per il trattamento della sindrome coronarica acuta [1] [2] [3].

Oltre a fornire una alternativa terapeutica agli antagonisti della vitamina K, all'eparina ed al fondaparinux, i dati clinici disponibili suggeriscono che questa nuova classe di farmaci presenta un profilo di beneficio/sicurezza almeno pari se non superiore agli inibitori della vitamina K offrendo il vantaggio di una farmacocinetica più prevedibile (che consente

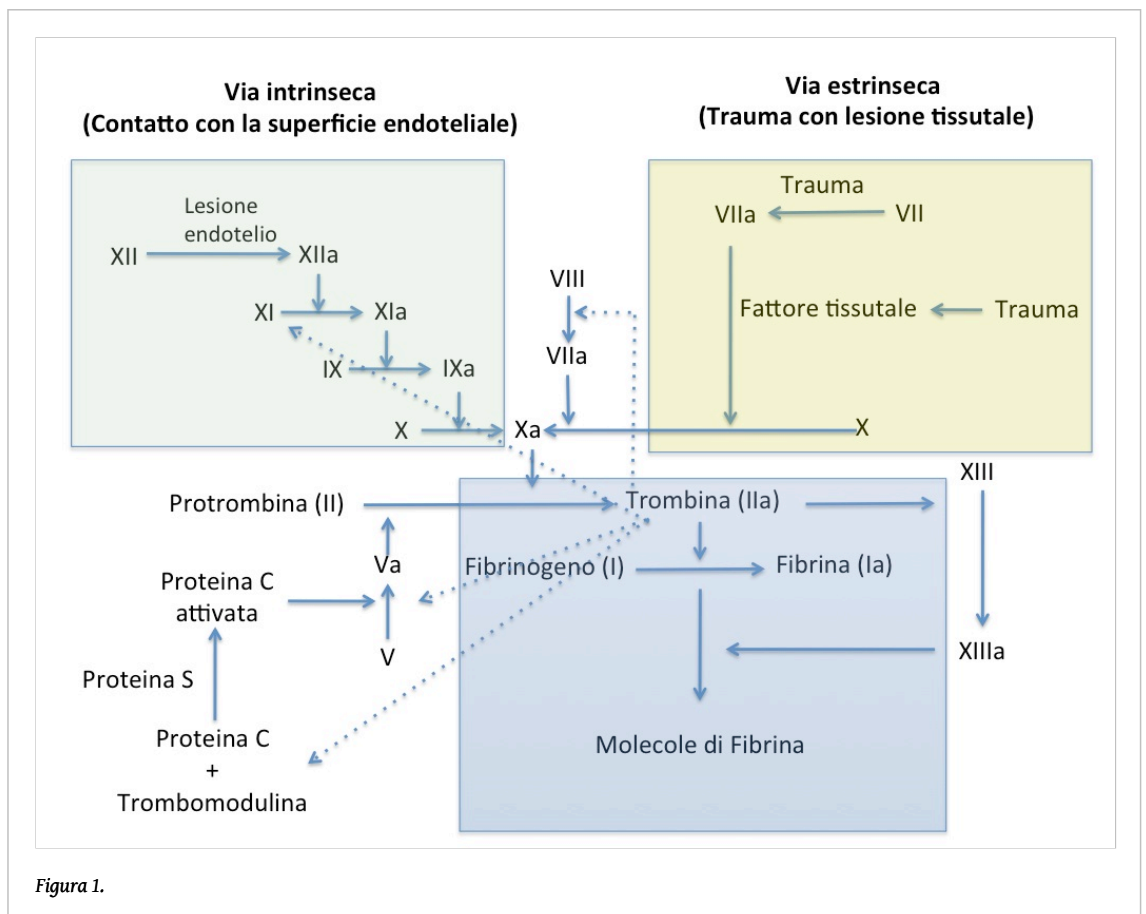


Figura 1.

l'utilizzo di una dose fissa del farmaco), rapida risposta terapeutica e consente di evitare i continui prelievi ematici necessario per il monitoraggio della risposta anti-coagulante degli antagonisti della vitamina K [1] (Tabella 1).

I dati di mercato suggeriscono che l'utilizzo dei NOAC/DOAC sia attualmente ancora modesto (dati IMS di marzo 2014: sul mercato degli anticoagulanti: 48.7% warfarin; 7% acenocumarolo; 37.6% eparine/fondaparinux; 6.7% NOAC - tratto da *About Pharma*, 02 Settembre 2014) ma è ipotizzabile che l'utilizzo di questi nuovi farmaci possa crescere nel prossimo futuro in modo esponenziale anche tra i soggetti nefropatici. Un recente studio clinico osservazionale condotto in 29,977 soggetti con fibrillazione atriale in trattamento emodialitico cronico in Nord America suggerisce che il 5.9% dei pazienti anticoagulati è trattato con una molecola questa nuova classe di farmaci [4] (full text). Tuttavia, la mancanza di un esame di laboratorio di routine in grado di valutare in modo accurato la risposta anti-coagulante, il potenziale accumulo in caso di insufficienza renale e la mancanza, se non per il dabigatran, di un antidoto specifico in grado di correggere eventuali sovradosaggi e/o correggere la coagulazione in caso di emorragie o procedure chirurgiche emergenti, rappresentano i principali motivi di preoccupazione per l'impiego su larga scala di questi farmaci [1] [4] (full text). Sebbene in insufficienza renale cronica in trattamento conservativo [*non dialysis dependent chronic kidney disease* (NDD-CKD)], i dati disponibili suggeriscano che i NOAC/DOAC siano pari se non superiori agli antagonisti della vitamina K (Hazard Ratio (HR) per l'endpoint composito morte, ospedalizzazione, ictus cerebri: 0.30, intervallo di confidenza al 95% (95%IC): 0.11-0.77) [5], l'utilizzo *off-label* di questi farmaci in pazienti in trattamento emodialitico cronico, si associa ad un incremento del rischio di ospedalizzazione o morte per sanguinamento rispetto al warfarin (Rate Ratio per l'endpoint composito di dabigatran vs warfarin: 1.78; 95%IC: 1.18-2.68, p=0.006; Rate Ratio per l'endpoint composito di rivaroxaban vs warfarin: 1.38; 95%IC: 1.03-1.83, p=0.04) [4] (full text).

Tabella 1. Caratteristiche principali dei nuovi anticoagulanti orali (NOAC/DOAC) - Adattata da Vichez et al

Farmaco	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Betrixaban	Edoxaban
Nome commerciale	Pradaxa	Eliquis	Xarelto	In sviluppo	In sviluppo
Target	II	Xa	Xa	Xa	Xa
Peso molecolare (Da)	628	460	436	452	548
Biodisponibilità (%)	6-7	66	63-79	40-80	50
Legame alle proteine (%)	35	87	95	Non disponibile	54
Tmax (ore)	2-3	1-3	2-4	Non disponibile	1-3
T1/2 (ore)	7-17	8-15	7-13	5	9-11
Metabolismo	80% renale 20% epatico	25% renale 75% fecale	33% renale 67% epatico	5% renale 95% epatico	35% renale 65% epatico
Substrato CTP	No	3A4	3A4,2J2	NO	3A4
Substrato Glicoproteina P	Si	Si	Si	No	Si
Aggiustamento posologico per funzione reale	Si	Si	Si	Non disponibile	Non disponibile
Interazione con il cibo	No	No	No*	No	No
Antidoto	No	No	No	No	No

\* Consigliata l'assunzione con il cibo.

Obiettivo di questo articolo è di riassumere quanto evidenziato dagli studi clinici disponibili sulla cinetica dei NOAC/DOAC in insufficienza renale, sui potenziali fattori di rischio di sovradosaggio/sanguinamento, sulla gestione di queste terapie in caso di procedure chirurgiche e sui potenziali interventi terapeutici per correggere eventuali sovradosaggi. In particolare, si riassumeranno i pochi dati disponibili sull'efficacia del trattamento dialitico nella rimozione dei NOAC/DOAC.

## Meccanismo d'azione, principali caratteristiche e monitoraggio dei NOAC/DOAC in commercio ed in sviluppo

Esistono due classi di NOAC/DOAC in commercio (Tabella 1) [2] [6] [7] (full text): (I) farmaci che inibiscono direttamente il fattore X della cascata della coagulazione (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban) e (II) gli inibitori della trombina (dabigatran) (Figura 1) [1] [2] [6]. Con differenze specifiche per le diverse molecole e per i diversi dosaggi (per una descrizione dettagliata si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci), i NOAC/DOAC in commercio in Italia hanno indicazione per:

- Prevenzione dell'ictus cerebri ischemico nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e con almeno uno o più dei seguenti fattori di rischio:
  - precedente ictus cerebri o attacco ischemico transitorio o embolia sistemica,
  - frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore a 40%,
  - insufficienza cardiaca sintomatica o almeno classe 2 secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA);
  - età superiore a 75 anni
  - età superiore a 65 anni se associata a diabete mellito, coronaropatia o ipertensione arteriosa (dabigatran, apixaban);
- Prevenzione della trombo-embolia secondaria a intervento di sostituzione elettiva di anca o ginocchio (rivaroxaban, apixaban);
- Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) (apixaban);
- Prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti (apixaban);

Le informazioni relative ai farmaci in commercio sono reperibili c/o il sito dell'agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) al seguente link: [farmaci.agenziafarmaco.gov.it](http://farmaci.agenziafarmaco.gov.it). Per quanto riguarda la valutazione dell'indicazione al trattamento anticoagulante nel paziente con fibrillazione atriale, esistono degli algoritmi che integrano i diversi fattori di rischio e forniscono una valutazione del rischio tromboembolico globale (es CHA2DS2-VASc) e/o del rischio di sanguinamento (es HAS-BLED) che possono essere di aiuto nel porre indicazione alla terapia anticoagulante anche se non completamente validati nella popolazione con insufficienza renale cronica (CKD).

A differenza degli inibitori della vitamina K (warfarin, acecumarolo), nessuno dei NOAC/DOAC richiede un monitoraggio periodico della coagulazione [1] [2] [3]. Inoltre, a causa dello specifico meccanismo di azione, i test normalmente utilizzati per monitorare la via estrinseca (aPTT) ed intrinseca (PT) della coagulazione non sono sensibili o specifici per il monitoraggio dell'efficacia anticoagulante dei NOAC/DOAC. Alcuni dati clinici suggeriscono, infatti, che, il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) potrebbe essere prolungato in caso di sovradosaggio dei NOAC/DOAC mentre il tempo di tromboplastina (PT) potrebbe essere prolungato in caso di sovradosaggio di rivaroxaban [1] [2] [3] anche se non vi è un

consenso su queste evidenze e si ritiene inutile l'utilizzo di PT e PTT per verificare l'attività anticoagulante di NOAC/DOAC.

Il tempo di trombina (TT) e la determinazione dell'attività anti fattore X attivato (dosaggio Xa) sono pertanto i tests con accuratezza diagnostica maggiore per valutare l'effetto anti-coagulante e/o il sovradosaggio rispettivamente di dabigatran (TT) e apixaban/rivaroxaban (Xa). Questi tests sono attualmente usati nelle situazioni di urgenza/emergenza per verificare l'attività anticoagulante e determinare la concentrazione plasmatica dei NOAC/DOAC. Esiste, infatti, una relazione diretta tra concentrazione ematica di NOAC/DOAC e tempo di trombina o concentrazione di Xa. La misurazione di questi parametri della coagulazione (TT o Xa) permette, pertanto, di ricavare indirettamente la concentrazione plasmatica dei diversi NOAC/DOAC.

Come non esistono metodi per controllare l'efficacia anticoagulante dei NOAC/DOAC, non esistono in questo momento antidoti specifici da utilizzare in caso di diatesi emorragica e/o sovradosaggio di questi farmaci, eccezion fatta per il dabigatran. Come recentemente riportato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha espresso parere favorevole ed autorizzato l'immissione in commercio da marzo 2016 anche in Italia di idarucizumab (Praxibind), il primo anticorpo monoclonale in grado di inattivare dabigatran exilato e correggerne gli effetti anticoagulanti di questo farmaco ([www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)).

## Fattori associati a sovradosaggio dei NOAC/DOAC

Gli studi clinici fino ad ora condotti hanno evidenziato un buon profilo di rischio/beneficio dei NOAC/DOAC che appare almeno pari se non superiore a quello degli inibitori della vitamina K [2] [6]. Esistono, tuttavia, alcuni elementi da considerare quando si ritiene di prescrivere questi farmaci. I dati clinici disponibili suggeriscono, infatti, che vi sono delle caratteristiche cliniche demografiche associate ad un maggiore rischio di sanguinamento:

- Età dei pazienti: per i criteri di inclusione esclusione imposti negli studi clinici, non sono disponibili dati di sicurezza nei soggetti anziani, spesso caratterizzati da policomorbidità e terapie polifarmacologiche [8].
- Peso dei pazienti: non vi è dato di efficacia/sicurezza nei pazienti obesi o in sovrappeso e/o sottopeso. Ad esempio, il peso medio dei soggetti reclutati nello studio di fase 3 con apigaxaban era di 80 Kg ed il peso è un criterio per la titolazione della dose di questo farmaco [9].
- Funzione renale ed epatica: i dati clinici disponibili suggeriscono cautela nella somministrazione di questi farmaci in caso di insufficienza renale o epatica. Per quanto riguarda la funzione renale vi sono degli accorgimenti posologici da considerare (Tabella 2) [2] [8] [10] ([full text](#))
- Uso concomitante di farmaci: l'uso concomitante di farmaci antiaggreganti e antinfiammatori non steroidei (FANS) va valutato con grande attenzione in quanto negli studi registrativi l'uso concomitante di questi farmaci non era concesso e non vi è dato di sicurezza sull'uso combinato di queste categorie di farmaci [2] [11].

## Sospensione del trattamento con NOAC/DOAC in caso di interventi chirurgici in elezione

In caso di interventi chirurgici ad elevato rischio di sanguinamento (interventi di cardiocirurgia, neurochirurgia, chirurgia addominale o procedure che richiedano l'anestesia

spinale) l'interruzione del NOAC/DOAC dipende dal grado di compromissione della funzione renale in quanto l'emivita del farmaco potrebbe essere influenzata (Tabella 3) [2]. Il dosaggio della concentrazione plasmatica del farmaco prima dell'intervento può essere utile in virtù della relazione diretta tra concentrazione plasmatica del farmaco e attività anticoagulante. Ad esempio concentrazioni plasmatiche di dabigatran inferiori a 15-20 ng/ml sono considerate prive di effetto anticoagulante.

In caso di sospensione della terapia con NOAC/DOAC, bisogna valutare attentamente il rischio benefico di una terapia ponte con eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare. Una recente metanalisi [12] (full text) di 34 studi clinici (di cui un solo studio randomizzato e controllato - RCT) ha valutato il profilo di rischio/beneficio della terapia anticoagulante ponte con eparina in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici in elezione. In base ai risultati di questo lavoro non vi sarebbe un sostanziale beneficio della terapia ponte in termini di prevenzione degli eventi trombo-embolici (Odds Ratio per il paragone tra i soggetti che hanno vs non hanno ricevuto terapia ponte: 0.80; 95% IC: 0.42-1.54) mentre vi

**Tabella 2.** Aggiustamento posologico in base alla funzione renale ed indicazione dei NOAC/DOAC commercializzati in Italia. (Adattata da Vilchez et al)  
(per i dettagli sulla durata ed ulteriori eventuali altri accorgimenti terapeutici, si rimanda alle schede tecniche di ciascun farmaco)

Indicazione	Funzione renale				
	Normale (CLCR>90 ml/min)	IRC Lieve (CLCR 60-89 ml/min)	IRC moderata (CLCR 30-59 ml/min)	IRC severa (CLCR 15-29 ml/min)	IRC terminale (CLCR< 15 ml/min)
<b>Dabigatran</b>					
FA	150 mg X2	150 mg X2	110 mg X2	Controindicato	Controindicato
<b>Rivaroxaban</b>					
TEV	10 mg X 1	10 mg X 1	10 mg X 1	10 mg X 1 Cautela	Controindicato
<b>Apixaban</b>					
FA	5 mg X 2	5 mg X 2	5 mg X 2	2.5 mg X 2 Cautela	Controindicato
Profilassi TEV	2.5 mg X 2	2.5 mg X 2	2.5 mg X 2	2.5 mg X 2 Cautela	Controindicato
Trattamento TEV/EP	5-10 mg X 2	5-10 mg X 2	5-10 mg X 2	2.5 mg X 2 Cautela	Controindicato

NB i pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina 15-29 ml/min) e i pazienti con creatinina sierica  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromoli/l) associata ad una età  $\geq 80$  anni o ad un peso corporeo  $\leq 60$  kg devono ricevere la dose più bassa di apixaban pari a 2,5 mg due volte al giorno

Legenda: CLCR: clearance della creatinina; FA: fibrillazione atriale; TEV: tromboembolia venosa; EP: embolia polmonare

**Tabella 3.** Interruzione dei NOAC/DOAC prima di interventi chirurgici in elezione (Tratta da Vilchez et al)

Rischio sanguinamento	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	Standard	Elevato	Standard	Elevato	Standard	Elevato
Clearance della creatinina						
>50 ml/min	24 ore	2-4 giorni	24 ore	3 giorni	24-36 ore	3 giorni
30-49 ml/min	48 ore	4 giorni	48 ore	3 giorni	48 ore	4 giorni
<30 ml/min	2-5 giorni	>5 giorni	3 giorni	4 giorni	-	-



potrebbe essere un incremento del rischio di sanguinamento di circa 5 volte (OR per il paragone tra i soggetti che hanno vs non hanno ricevuto terapia ponte: 5.40; 95% CI, 3.00-9.74) che sembrava essere associato alla dose di eparina a basso peso molecolare utilizzata (OR per il paragone tra dose piena vs dose profilattica di eparina a basso peso molecolare: odds ratio, 2.28; 95% CI, 1.27-4.08).

Appare, quindi, importante valutare caso per caso in base alle condizioni cliniche ed alle eventuali terapie concomitanti del singolo paziente il profilo rischio/beneficio della sospensione della terapia anticoagulante e della eventuale terapia ponte [12] (full text).

## Provvedimenti terapeutici in caso di sovradosaggio/necessità di correggere l'effetto anticoagulante dei NOAC/DOAC

In assenza (o in attesa) di un antidoto specifico, esistono diversi provvedimenti terapeutici per contrastare l'effetto anticoagulante dei NOAC/DOAC. Questi provvedimenti possono essere valutati caso per caso secondo le diverse condizioni del paziente, severità del quadro emorragico e/o necessità di intervento chirurgico emergente [2] [7] (full text):

- Carbone attivato: in caso di ingestione del farmaco da non più di 2 ore (dabigatran) - 3 ore (apixaban) per impedire l'assorbimento intestinale.
- Considerare procedure di embolizzazione selettiva/chirurgiche in casi selezionati
- Concentrati protrombinici, attivati o non attivati a 3 o 4 fattori
- Trattamento dialitico (dabigatran)
- Antifibrinolitici

Per una proposta di algoritmo combinato di intervento si rimanda a Vilchez et al [2] e Baumann Kreuziger et al [7] (full text). Si rammenta, infine, che da marzo 2016, è disponibile un antidoto diretto per il dabigatran (idarucizumab - Praxibind [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)).

## Trasfusione di plasma e fattori della coagulazione

In base al meccanismo di azione dei vari NOAC/DOAC, sono stati proposti diversi approcci per contrastare l'attività anticoagulante di questi farmaci. Oltre al plasma esistono in commercio diversi complessi di fattori della coagulazione (Tabella 4) [7] (full text). La discussione dettagliata delle diverse proprietà di questi composti esula dallo scopo di codesto articolo. Tuttavia, la conoscenza della composizione dei diversi preparati, come la conoscenza delle differenze tra le varie molecole di NOAC/DOAC, giustifica il razionale per il diverso impiego nelle intossicazioni da NOAC/DOAC proposto da alcuni autori (per una discussione dettagliata si rimanda a Baumann Kreuziger et al 2014 [7] (full text)). A testimonianza della complessità dell'argomento, un recente studio randomizzato controllato eseguito in 12 volontari sani ha documentato la normalizzazione del tempo di protrombina mediante l'utilizzo di concentrati di complessi protrombinici (PCC) a 4 fattori non attivati in pazienti trattati con rivaroxaban (20 mg 2 volte al giorno) ma non dabigatran (150 mg due volte al giorno) [13] (full text).

In considerazione del meccanismo d'azione dei diversi NOAC/DOAC, si può ipotizzare un diverso approccio terapeutico secondo la molecola assunta dal paziente (Figura 2). I dati preclinici e clinici, hanno mostrato un incremento della produzione di trombina dopo somministrazione di concentrati di PCC in corso di trattamento con dabigatran. Tuttavia, non sono disponibili dati conclusivi di correzione dell'effetto farmacologico dei NOAC/DOAC in corso di emorragie maggiori.

Analogamente, a meno di una concomitante assunzione da parte del paziente di farmaci antiaggreganti, non sembra esserci un razionale né dati di efficacia che supportino l'utilizzo di pappe piastriniche in caso di emorragia da NOAC/DOAC.

## Trattamento dialitico

Al momento non vi è un consenso sulla metodica dialitica migliore per rimuovere i NOAC/DOAC dalla circolazione. I pochi dati clinici disponibili sono riassunti nella Tabella 5 [14] [15] [16] [17] (full text) [18] [19] [20] (full text) [21] [22] [23] (full text). Gli studi disponibili derivano per lo più da studi di farmacocinetica in soggetti in emodialisi cronica e stabili oppure casi clinici (case reports) che, per lo più, descrivono situazioni limite di sovradosaggio/emorragie severe e non permettono di trarre conclusioni definitive.

Per le caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica (Tabella 1), l'unica molecola che può essere rimossa efficacemente e per cui vi è qualche dato in letteratura è il dabigatran. In generale, le esperienze documentate in letteratura suggeriscono che un trattamento di 4 ore con bicarbonato dialisi, filtri ad altro flusso, flusso sangue e dialisato standard (300 cc/min; 500-600 cc/min) sono in grado di rimuovere il 50-60% del farmaco. Tuttavia, alla luce del grosso volume di distribuzione del farmaco, esiste la possibilità che si verifichi un significativo rebound delle concentrazioni ematiche di dabigatran (associato ad efficacia

**Tabella 4.** Complessi di fattori della coagulazione (Adattato da Baumann Kreuziger et al 2014[7]). La conoscenza della presenza di eparina nel composto può essere d'aiuto specie nei soggetti affetti da trombocitopenia indotta da eparina. Sono sottolineati i complessi presenti in Italia.

Prodotto	Fattori della coagulazione	Indicazione	Presenza di eparina
<b>PCC a 3 fattori non attivati</b>			
Profiline	II, IX, X, piccole quantità di VII	Emofilia B	No
Bebulin	II, VII, IX, X, piccole quantità di VII	Emofilia B	Si
<u>Uman Complex</u>	<u>II, IX, X</u>	<u>Emorragia/profilassi perioperatoria*</u>	<u>Si</u>
<b>PCC a 4 fattori non attivati</b>			
Kcentra	II, VII, IX, X, proteina C, Proteina S	Sovradosaggio Warfarin	Si
<u>Confidex</u>	<u>II, VII, IX, X, proteina C, Proteina S</u>	<u>Emorragia/profilassi perioperatoria**</u>	<u>Si</u>
<b>PCC con fattori attivati</b>			
Feiba	VIIa in associazione con II, IX e X non attivati	Emofilia A e B con inibitori	No

Legenda: PCC: concentrati di complessi protrombinici

\*Trattamento delle emorragie e profilassi perioperatoria delle emorragie nella deficienza acquisita dei fattori della coagulazione del complesso protrombinico, come ad esempio nella deficienza causata dal trattamento con antagonisti della vitamina K, o in caso di sovradosaggio di antagonisti della vitamina K, quando è richiesta una rapida correzione della deficienza. Trattamento delle emorragie e profilassi perioperatoria nella deficienza congenita di alcuni dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti, quando il prodotto purificato dello specifico fattore della coagulazione non sia disponibile

\*\* Trattamento e profilassi perioperatoria degli episodi emorragici nei casi di carenza acquisita dei fattori della coagulazione del complesso protrombinico, come la carenza causata da una terapia con antagonisti della vitamina K oppure in caso di sovradosaggio di antagonisti della vitamina K, quando è richiesta una rapida correzione della carenza stessa.

Trattamento e profilassi perioperatoria degli episodi emorragici nei casi di carenza congenita di uno dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K quando non sia disponibile un prodotto a base dello specifico fattore della coagulazione.



anticoagulante) nell'immediato periodo post-dialitico (16-48%). Anche se resta da chiarire se l'entità variabile del rebound post-dialitico riportato nei diversi studi sia da attribuire al volume di distribuzione o all'assorbimento intestinale del farmaco (che potrebbe continuare anche dopo l'inizio del trattamento sostitutivo) questi dati preliminari suggeriscono che uno schema dialitico prolungato (es. SLED-slow efficiency hemodialysis oppure di CRRT continuous renal replacement treatment) o ripetuto sia più efficace per garantire una clearance costante del farmaco e prevenire pericolosi rebound del farmaco e di attività anticoagulante (Tabella 5).

Alla luce della scarsità delle informazioni cliniche disponibili sia sulla reale efficacia depurativa del trattamento sostitutivo che sullo schema dialitico ideale, non vi sono al momento chiare evidenze sulla necessità e sul *timing* del trattamento dialitico. Il potenziale beneficio deve essere valutato attentamente in ogni singolo caso alla luce del potenziale rischio emorragico associato all'incannulazione di una vena centrale per posizionare un catetere venoso centrale per emodialisi. Analogamente, la scelta di un trattamento intermittente o continuo, sembra per lo più legata alle condizioni di stabilità emodinamiche del singolo paziente piuttosto che alle capacità depurative del singolo trattamento dialitico.

In sintesi, sebbene non sia ancora chiaro quanto pesi la clearance dialitica del dabigatran rispetto alla clearance renale del farmaco, il trattamento sostitutivo renale appare una opzione da considerare nei singoli casi di intossicazione da dabigatran.

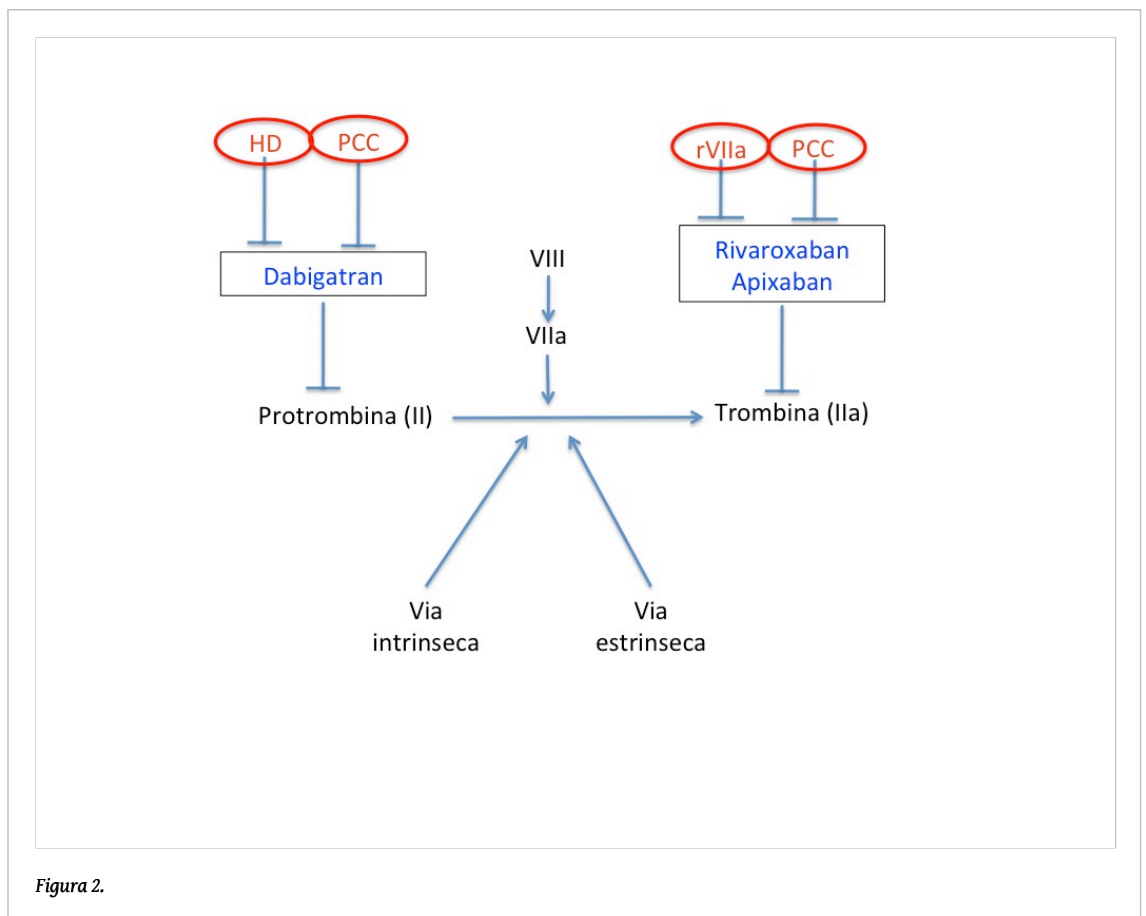


Figura 2.

Tabella 5. Studi clinici che hanno valutato la clearance dialitica di dabigatran

Sono stati sottolineati gli studi condotti in soggetti stabili ed in trattamento emodialitico cronico. Gli altri studi clinici riportati sono casi clinici in pazienti ricoverati per emorragie severe.

Studio clinico	Popolazione	Tipo di trattamento	Principali risultati/considerazioni degli autori
Stangier et al Clin Pharma- cokinet 2010[15]	N=5 pazienti adulti in emodialisi cronica. Studio di farmacocinetica di dabigatran	Dialisi intermittente 4 ore Non forniti ulteriori dettagli	-Concentrazione del farmaco si riduce dalla linea arteriosa alla linea venosa, suggerendo una clearance dialitica -62% clearance dopo 2 ore -68% clearance dopo 4 ore
Wilson et al 2014[14]	N=10 pazienti adulti in dialisi cronica-Studio di farmacocinetica in dialisi	Dialisi intermittente -4 ore; -High-flux -polisulfone (1.4 m <sup>2</sup> ); -Qb 330 ml/min; -Qd 500 ml/min; -Uf 1.8-4.0 l/ seduta dialitica	-Cmax/Tmax non influenzate dallo stato dialitico -Assorbimento intestinale non è influenzato dallo stato dialitico ma influenza la C max e T1/2 del farmaco -Dialisi rimuove efficacemente dabigatran (simile alla clearance del plasma 9.3+1.2 L/ora; rimozione del 60% dei livelli ematici in 4 ore) -La rimozione di dabigatran si associa a correzione del TT Rebound post-dialitico (1.4-3.8 X)
Khadzhynov Thromb Haemost. 2013[16]	7 pazienti con ESRD stabili	Dialisi intermittente -4 ore; -High-flux -polisulfone (1.4 m <sup>2</sup> ); -Qb 200-400 ml/min; -Qd 500 ml/min; -Uf 1.8-4.0 l/ seduta dialitica	- 4 ore di trattamento dialitico riducono del 48-59% la concentrazione di dabigatran - Rebound postdialitico minimo (<16%)
Singh et al Clin J Am Soc Nephrol 2013[17]	Case series – N=5 pazienti con emorragia	Dialisi intermittente: -polisulfone, highflux Qb 350-400 cc/min Qd 800 cc/min Dialisi continua: CVVHDF Qb 250 ml/min Qd 3000 ml/h Filtro AN69 (Prismaflex)	-Dabigatran si riduce del 52-77% con una seduta di bicarbonato dialisi di 4 ore -Rebound postdialitico può anche arrivare all'87% nell'arco di 2 ore dalla sospensione del trattamento. - Il rebound ha richiesto una nuova seduta dialitica intermittente o CVVHDF in 3/5 pazienti -La strategia combinata di dialisi intermittente seguita da terapia continua attenua significativamente il rebound postdialitico ed in un caso ha garantito la riduzione del 81% delle concentrazioni di dabigatran in 30 ore
Artunc Blood Purification 2015[18]	Case report –paziente con emorragia	SLED 10 h, Highflux (FX60) Qb 150 Qd 150 Dialisi Intermittente 3 h, Highflux (FX60) Qb 300 Qd 500	Gli autori concludono che la SLED rimuove un quantitativo maggiore di dabigatran (Rimozione totale: 26.5 mg vs 6.1 mg; Rimozione oraria: 2.6 vs 2.0 mg/h) e garantisce un minor rebound post-dialitico, nonostante una clearance inferiore (40 vs 101 ml/min)
Chang et al Am J Kidney Dis 2013[19]	Case report – Paziente con emorragia in dabigatran	Dialisi intermittente 3 ore High-flux Qb 350 ml/min	- Riduzione di circa 10 ng/ml per ora di dialisi - 41% riduzione nelle prime due ore - elevato volume di distribuzione (167-1860 L) - Importante rebound (48%) dopo 2 ore dal termine della seduta dialitica
Warkentin et al Blood 2012[20]	Case report- paziente con emorragia	Dialisi intermittente 6 ore high flux Qb 320 cc/min Qd 700 cc/min	Riduzione delle concentrazioni di dabigatran del 64%
Wychowski et al Ann Pharmacoter 2012[21]	Case report- paziente con emorragia	Non descritta la modalità dialitica	Utilizzo di emodialisi in associazione a emocomponenti. Non descritti i livelli ematici/clearance dialitica del farmaco.
Claisse Clin Kidney j 2015[22]	Case report- paziente con emorragia	CVVHDF 4 ore	Riduzione delle concentrazioni ematiche di dabigatran: --25% dopo 2 ore --51% dopo 4 ore

## Quando riprendere/iniziare il trattamento con NOAC/DOAC dopo intervento chirurgico elettivo?

La ripresa o l'inizio della terapia e la posologia del trattamento con NOAC/DOAC dipendono dall'indicazione clinica del NOAC/DOAC, dal tipo di intervento, dalla presenza di comorbidità e dal rischio di sanguinamento del singolo paziente. Esistono dei consigli di massima riportati in Tabella 6.

### Prospettive future

Esiste un forte interesse per la ricerca di antidoti efficaci nella correzione dell'effetto anti-coagulante dei NOAC/DOAC. Oltre all'idarucizumab (Praxibind), un anticorpo monoclonale in grado di legare e inattivare il dabigatran exilato, sono in fase di sviluppo clinico altri "antidoti universali" per gli anticoagulanti di uso comune con azione anti fattore Xa quali eparine a basso peso molecolare, fonaparinux e alcuni NOAC/DOAC (Apixaban, Rivaroxaban):

- "Aripazina", attivo nei confronti delle eparine e dei farmaci con azione anti-Xa e anti-trombinici (incluso il fondaparinux)
- "Andexanet alfa" e "Ciraparantag", con azione nei confronti dei farmaci ad azione anti fattore Xa.

		high flux (AN69HF) 0.6 m <sup>2</sup> Qb 200 ml/min Qd 1 l/h Quf 3 l/h (30% prediluizione e 70% postdiluzione) Ultrafiltrazione netta=0	-Clearance media di dabigatran 48 ml/min -Emivita di dabigatran 4.8 ore -Rebound 2 ore dopo la sospensione del trattamento.
Esnault et al Br J Anaest 2013[23]	Case report – uso della HD prima di un intervento chirurgico emergente di stabilizzazione di frattura anca	Dialisi intermittente 2 ore Qb 500 cc/ora Qd 1000 ml/ora	Riduzione della concentrazione ematica di dabigatran di circa 10 volte

Legenda: CVVHDF continuous veno-veno hemodialfiltration; SLED: slow efficiency Emodialysis

**Tabella 6.** Ripresa e posologia del trattamento con NOAC/DOAC dopo intervento chirurgico (Adattato da Vilchez et al 2014)

Farmaco	Intervento chirurgico a basso rischio di sanguinamento	Intervento chirurgico ad alto rischio di sanguinamento*
Dabigatran	Ripresa 24 ore dopo l'intervento chirurgico Dose: 150 mg X 2**	Ripresa 48-72 ore dopo l'intervento chirurgico Dose: 150 mg X 2**
Rivaroxaban	Ripresa 24 ore dopo l'intervento chirurgico Dose 10 mg /die**	Ripresa 48-72 ore dopo l'intervento chirurgico Dose 10 mg /die**
Apixaban	Ripresa 24 ore dopo l'intervento chirurgico Dose 5 mg /die**	Ripresa 48-72 ore dopo l'intervento chirurgico Dose 5 mg /die*^

\*Si considerano interventi ad alto rischio di sanguinamento gli interventi di cardiocirurgia, neurochirurgia, chirurgia addominale o procedure che richiedano l'anestesia spinale.

\*\*la dose va aggiustata in base alla funzione renale ed all'indicazione clinica come consigliato nella scheda tecnica del farmaco a cui si rimanda per una completa trattazione.

E plausibile ipotizzare che l'arrivo di antidoti in grado di correggere l'effetto anticoagulante dei NOAC/DOAC, si possa tradurre in incremento dell'utilizzo di questi farmaci.

## Conclusioni

I NOAC/DOAC offrono un profilo di efficacia/rischio nella prevenzione e trattamento degli eventi trombo-embolici almeno paragonabile se non superiore agli antagonisti della vitamina K. Tuttavia, questi farmaci, grazie ad una farmacocinetica e dinamica maggiormente prevedibile, offrono l'indubbio vantaggio di poter essere prescritti con una dose fissa e non necessitano di controlli periodici dell'attività anticoagulante. Queste caratteristiche suggeriscono un progressivo incremento dell'utilizzo di questi farmaci nel prossimo futuro. La mancanza di un antidoto specifico, se non l'idarucizumab per il dabigatran, desta qualche preoccupazione in caso di emorragie e/o necessità di ricoagulare urgentemente il paziente sanguinante o che dovesse avere bisogno di essere sottoposto a procedura chirurgica urgente.

Sebbene i dati presenti in letteratura siano pochi e sostanzialmente basati su casi clinici, l'utilizzo combinato di carbone attivo, concentrati protrombinici ed antifibrinolitici sembra essere la strategia più utilizzata e dotata di un razionale biologico nel caso di farmaci anti fattore Xa; il ricorso alla dialisi va considerato in caso di dabigatran in assenza dell'antidoto specifico idarucizumab. L'indicazione al trattamento dialitico deve tuttavia essere valutata attentamente e controbilanciata con i rischi connessi al reperimento di un accesso vascolare idoneo per il trattamento dialitico. A causa del rilevante rebound post-dialitico di dabigatran, è forse consigliabile scegliere una metodica continua o comunque un trattamento prolungato (esempio SLED) e/o uno schema dialitico intermittente e ripetuto.

---

## Bibliografia

[1] Harel Z, Sood MM, Perl J et al. Comparison of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2015 Mar;24(2):183-92

[2] Vilchez JA, Gallego P, Lip GY et al. Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Therapeutic advances in drug safety* 2014 Feb;5(1):8-20

[3] Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI et al. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clinical pharmacokinetics* 2009;48(1):1-22

[4] Chan KE, Edelman ER, Wenger JB et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015 Mar 17;131(11):972-9 (full text)

[5] Lee KH, Park HW, Cho JG et al. Comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin on clinical outcomes in atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *Europace : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2015 Oct;17 Suppl 2:ii69-75

[6] Perez A, Eraso LH, Merli GJ et al. Implications of new anticoagulants in primary practice. *International journal of clinical practice* 2013 Feb;67(2):139-56

[7] Baumann Kreuziger LM, Keenan JC, Morton CT et al. Management of the bleeding patient receiving new oral anticoagulants: a role for prothrombin complex concentrates. *BioMed research international* 2014;2014:583794 (full text)

[8] Poulsen BK, Grove EL, Husted SE et al. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs* 2012 Sep 10;72(13):1739-53

[9] Gallego P, Roldan V, Lip GY et al. Conventional and new oral anticoagulants in the treatment of chest disease and its complications. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013 Aug 15;188(4):413-21

[10] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2009 Sep 17;361(12):1139-51 (full text)

[11] Komócsi A, Vorobcsuk A, Kehl D et al. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 2012 Nov 12;172(20):1537-45

[12] Siegal D, Yudin J, Kaatz S et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012 Sep 25;126(13):1630-9 (full text)

[13] Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011 Oct 4;124(14):1573-9 (full text)

[14] Wilson JA, Goralski KB, Soroka SD et al. An evaluation of oral dabigatran etexilate pharmacokinetics and pharmacodynamics in hemodialysis. *Journal of clinical pharmacology* 2014 Aug;54(8):901-9

[15] Stangier J, Rathgen K, Stähle H et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clinical pharmacokinetics* 2010 Apr;49(4):259-68

[16] Khadzhyrov D, Wagner F, Formella S et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thrombosis and haemostasis* 2013 Apr;109(4):596-605

[17] Singh T, Maw TT, Henry BL et al. Extracorporeal therapy for dabigatran removal in the treatment of acute bleeding: a single center experience. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2013 Sep;8(9):1533-9 (full text)

[18] Artunc F, Muehlbacher T, Baumann D et al. Removal of Dabigatran Is Superior by Sustained Low Efficient Dialysis (SLED) Compared to Intermittent Hemodialysis. *Blood purification* 2015;39(4):331-2

[19] Chang DN, Dager WE, Chin AI et al. Removal of dabigatran by hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013 Mar;61(3):487-9

[20] Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ et al. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood* 2012 Mar 1;119(9):2172-4 (full text)

[21] Wychowski MK, Kouides PA Dabigatran-induced gastrointestinal bleeding in an elderly patient with moderate renal impairment. *The Annals of pharmacotherapy* 2012 Apr;46(4):e10

[22] Claisse G, Delavenne X, Masson I et al. Venovenous haemodiafiltration for the management of dabigatran overdose in intensive care unit. *Clinical kidney journal* 2015 Apr;8(2):199-201

[23] Esnault P, Gaillard PE, Cotte J et al. Haemodialysis before emergency surgery in a patient treated with dabigatran. *British journal of anaesthesia* 2013 Nov;111(5):776-7 (full text)