

I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO) NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE E LE COMPLICANZE EMORRAGICHE: LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

M. Lettino

IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano - Mi.

I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) sono stati sviluppati dalla ricerca clinica degli ultimi anni in diverse indicazioni per le quali l'impiego degli inibitori della vitamina K, come warfarin e acenocumarolo, era stato per un cinquantennio l'unico trattamento antitrombotico disponibile. A partire dal 2009 sono comparsi anche i dati relativi alla prevenzione dello stroke e dell'embolismo sistemico nei pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare, in un campo nel quale i numerosi limiti della terapia anticoagulante tradizionale si erano resi evidenti da tempo e avevano probabilmente contribuito alla sua sottoutilizzazione, nonostante il rischio oggettivo dei pazienti e le raccomandazioni delle linee guida. I nuovi anticoagulanti appartengono a due categorie principali: quella degli inibitori diretti della trombina, come il dabigatran, e quella degli inibitori diretti del fattore X attivato (Xa), come rivaroxaban, apixaban ed edoxaban. Alcune caratteristiche farmacologiche li differenziano dagli anticoagulanti tradizionali, come la rapida insorgenza d'azione, la predittività dell'effetto antitrombotico, che non richiede il monitoraggio di laboratorio per definire la posologia, la scarsa interazione con altri farmaci e il tempo breve di eliminazione.

Come per tutti gli anticoagulanti anche per i NAO il sanguinamento è l'evento avverso più rappresentato nella casistica dei pazienti studiati dai trial e in quella del mondo reale; tra tutte le emorragie, quella gastro-intestinale sembrerebbe essere per alcuni di essi anche più frequente di quanto riportato con lo stesso warfarin. D'altro canto alcuni dei vantaggi di questi nuovi farmaci ne costituiscono anche gli elementi di debolezza in caso di complicanze emorragiche maggiori. La mancanza di test di laboratorio altamente specifici e in grado di fornire una misura del loro effetto antitrombotico da un lato e la non disponibilità di un antidoto dall'altro sono percepiti oggi dalla comunità scientifica come alcune delle problematiche di maggior rilievo, per le quali è in corso un'estesa ricerca scientifica. Di fronte alla potenzialità che i NAO con-

tribuiscono ad estendere l'impiego della terapia anticoagulante ad una vasta popolazione di pazienti di tutte le età, che ne hanno indicazione e che ad oggi sono sotto-trattati, è particolarmente importante acquisire una chiara idea di quali siano i rischi reali di emorragia, di come si possa prevenire il fenomeno il più possibile, e di come trattare le emorragie maggiori nel momento in cui si dovessero presentare.

Complicanze emorragiche maggiori: le evidenze dai trial clinici randomizzati

La definizione di sanguinamento maggiore adottata da tutti i trial clinici randomizzati condotti con i NAO è quella proposta dall'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ¹. Il sanguinamento maggiore include pertanto: i sanguinamenti fatali, quelli che hanno condizionato una riduzione dell'emoglobinemia ≥ 2 gr/dL o che hanno comportato la trasfusione di almeno due unità di emazie concentrate, e quelli sintomatici che si sono verificati in area o organo critici. Nello studio RE-LY, che ha sperimentato due diverse dosi di dabigatran, confrontandole con warfarin, in una popolazione di pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) nella quale erano inclusi tutti i livelli di rischio tromboembolico, sono state riportate differenze nell'incidenza dei sanguinamenti maggiori tra la dose alta del nuovo anticoagulante (dabigatran 150 mg) e la bassa dose (dabigatran 110 mg) ². Con dabigatran 150 mg, superiore a warfarin nella riduzione dell'end-point composito primario di stroke ed embolismo sistemico, i sanguinamenti maggiori si sono manifestati con incidenza sovrapponibile nei due bracci di trattamento (3.11% versus 3.6% per anno per dabigatran e warfarin rispettivamente, $p=0.31$). Con dabigatran 110 mg invece, a fronte di una non inferiorità del farmaco rispetto a warfarin per l'end-point di efficacia, si è assistito ad un numero significativamente più basso di sanguinamenti maggiori, la cui incidenza annua è stata di 1.53% con il nuovo farmaco vs 1.69% con warfarin ($p=0.003$) ³. Va comunque segnalato che con entrambe le dosi di dabigatran, il numero dei sanguinamenti fatali è stato significativamente inferiore a quello riportato con warfarin (OR 0.56, $p=0.009$) e che l'eventuale permanenza del paziente in terapia intensiva a causa di complicanze legate al trattamento è stata minore con il nuovo anticoagulante rispetto a quello tradizionale ⁴.

Rivaroxaban è stato il primo inibitore diretto del fattore Xa tra i nuovi anticoagulanti orali che ha completato con successo la sperimentazione nella FANV mediante l'utilizzo di una dose unica di farmaco, con la possibilità di ridurre la posologia in alcune categorie predefinite di pazienti. Nello studio ROCKET-AF, in una popolazione di pazienti ad alto rischio tromboembolico medio, il rivaroxaban è risultato non inferiore a warfarin nella prevenzione dello stroke cardioembolico e dell'embolismo sistemico ⁵. Nello stesso studio, inoltre, l'end-point primario di sicurezza è stato il composito di sanguinamenti maggiori, secondo la classificazione ISTH, e di sanguinamenti non maggiori ma clinicamente rilevanti, e l'incidenza è stata sovrapponibile nei pazienti assegnati a rivaroxaban e nei pazienti assegnati a warfarin (14.9% per anno con il primo vs 14.5% per anno, HR 1.03, 95% CI 0.96 – 1.11; $p=0.44$). Anche in questo caso i sanguinamenti fatali sono stati significativamente meno

numerosi con il nuovo farmaco rispetto all'anticoagulante tradizionale (0.2 vs 0.5% per anno, $p=0.003$).

Analogamente al rivaroxaban, anche apixaban è stato testato con una sola posologia nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, confrontandolo sia con warfarin (studio ARISTOTLE) ⁶ che con l'aspirina (studio AVERROES) ⁷ per la prevenzione dello stroke e dell'embolismo sistemico. Considerando più specificatamente lo studio ARISTOTLE, assimilabile agli studi RELY e ROCKET-AF di cui si è già parlato, si è tentato di includere nel trial una popolazione di pazienti a rischio tromboembolico medio-alto, tra i quali potessero essere rappresentati un certo numero di soggetti con pregresso stroke o TIA, che sono notoriamente a più alto rischio di un nuovo episodio ischemico o di complicanze emorragiche. Anche in questo caso era prevista una riduzione della posologia in alcune sottopopolazioni predefinite, come quella dei grandi anziani, dei pazienti con basso peso corporeo o di quelli con compromissione della funzione renale. Anche apixaban è risultato non inferiore a warfarin per gli end-point di efficacia. Sono stati riportati sanguinamenti maggiori in 327 pazienti assegnati ad apixaban (2.13% per anno) e in 462 pazienti assegnati a warfarin, documentando pertanto, con il nuovo anticoagulante, un'associazione con le complicanze emorragiche significativamente inferiore a quella documentata con gli anticoagulanti tradizionali (HR 0.69, 95% CI 0.60 – 0.80; $p<0.001$). Valutando l'andamento delle emorragie maggiori per tutta la durata del trattamento mediante un'analisi intention-to-treat modificata, è stata rilevata una riduzione delle stesse del 27% nel braccio apixaban, se paragonato al braccio warfarin, altamente significativa dal punto di vista statistico.

Edoxaban è l'ultimo inibitore diretto del fattore Xa per il quale è stata completata la ricerca clinica di fase III. Nello studio ENGAGE-AF il farmaco è stato confrontato con il warfarin nella popolazione di pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, tentando anche in questo caso di selezionare pazienti con profilo di rischio per cardioembolismo medio-alto ⁸. Analogamente a quanto avvenuto con dabigatran, anche per edoxaban sono state testate due diverse posologie (edoxaban 30 mg ed edoxaban 60 mg), con ulteriore modulazione della dose in base alla potenziale esposizione del paziente al farmaco e all'insorgenza, anche nel corso del trial, di condizioni che avessero potuto suggerire una riduzione o aumento di dosaggio. Confermata anche in questo caso la non inferiorità del nuovo farmaco rispetto al warfarin per la prevenzione dello stroke cardioembolico, è stata rilevata un'incidenza annua di sanguinamenti maggiori del 3.43% con warfarin, del 2.75% con edoxaban ad alta dose (HR 0.80, 95% CI 0.71-0.91; $p<0.001$) e dell'1.61% con edoxaban a bassa dose (HR 0.47, 95% CI 0.41-0.55; $p<0.001$), con l'evidenza quindi di un numero significativamente minore di emorragie maggiori nei pazienti del secondo e terzo gruppo. Con edoxaban sono risultati meno frequenti anche i sanguinamenti pericolosi per la vita e l'associazione di sanguinamenti maggiori e sanguinamenti non maggiori ma clinicamente rilevanti.

Tutti i nuovi anticoagulanti sono accomunati dalla proprietà di aver prodotto un numero estremamente limitato di sanguinamenti endocranici, in ogni caso statisticamente inferiori a quelli del braccio warfarin di ciascun trial. Nella tabella I sono riportati i sanguinamenti maggiori espressi come hazard ratio per ciascun trial e per ciascuna posologia contemplata per i nuovi farmaci, mentre nella tabella II è riportato l'hazard ratio dello stroke emorragico.

Tabella I - Sanguinamento maggiore con i nuovi anticoagulanti orali.

	<i>N. pazienti</i>	<i>Incidenza annua</i>	<i>HR</i>	<i>ITT: p</i>
Dabigatran 110 mg	322	2.71% / yr	0.8	0.003
Dabigatran 150 mg	375	3.11% / yr	0.93	0.31
Warfarin	397	3.36		RE-LY
Rivaroxaban 20 mg	395	3.60% / yr	1.04	0.58*
Warfarin	386	3.45% / yr		ROCKET-AF
Apixaban 5 mg	327	2.13% / yr	0.69	<0.001
Warfarin	462	3.09% / yr		ARISTOTLE
Edoxaban 60 mg	418	2.75% / yr	0.89	<0.001
Edoxaban 30 mg	254	1.61% / yr	0.47	<0.001
Warfarin	524	3.43% / yr		ENGAGE AF

*p valutato con l'analisi "on treatment".

Tabella II - Stroke emorragico e nuovi anticoagulanti orali.

	<i>Incidenza annua</i>	<i>HR</i>	<i>ITT: p</i>
Dabigatran 110 mg	0.12% / yr	0.31	<0.001
Dabigatran 150 mg	0.10% / yr	0.26	<0.001
Warfarin	0.38% / yr		RE-LY
Rivaroxaban 20 mg	0.26% / yr	0.59	0.012*
Warfarin	0.44% / yr		ROCKET-AF
Apixaban 5 mg	0.24% / yr	0.51	<0.001
Warfarin	0.47% / yr		ARISTOTLE
Edoxaban 60 mg	0.26% / yr	0.54	<0.001
Edoxaban 30 mg	0.16% / yr	0.33	<0.001
Warfarin	0.47% / yr		ENGAGE AF

* Analisi ITT modificata

Anticoagulanti e sanguinamento gastrointestinale

I pazienti candidati alla terapia anticoagulante orale per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche della fibrillazione atriale sono spesso pazienti anziani, affetti da plurime comorbilità e trattati con un certo numero di altri farmaci. Rispetto alla popolazione generale si stima che siano a maggior rischio di sanguinamento gastrointestinale, con un incremento di probabilità dello stesso dello 0.2-0.5%⁹. Il sanguinamento può originare dal tratto gastrointestinale superiore, dall'intestino tenue o dal tratto gastrointestinale inferiore. Nel primo caso la causa di sanguinamento è più spesso rappresentata dalla gastrite o dall'ulcera peptica, nel secondo caso da teleangectasie, mentre per il tratto gastrointestinale inferiore sono spesso coinvolti i diverticoli del colon o una neoplasia vegetante che si può collocare dal cieco al retto. Già in condizioni normali e in assenza di ogni terapia farmacologica la mucosa ga-

strointestinale va incontro a continuo rimaneggiamento e riparazione, con una certa probabilità che si formino erosioni superficiali clinicamente silenti, favorite dall'azione delle sostanze chimiche digestive e dai batteri saprofiti. La presenza di una ricca vascolarizzazione di questi distretti rende pertanto plausibile una certa tendenza spontanea al microanguinamento, anche in assenza di vere e proprie patologie¹⁰. Ogni terapia antitrombotica può a sua volta concorrere ad aumentare la probabilità di sanguinamento gastrointestinale attraverso due meccanismi principali: 1. in virtù del proprio effetto sull'emostasi (che facilita il sanguinamento di ogni lesione già presente e portata a farlo); 2. a seguito di una propria azione lesiva sulla mucosa dei visceri, con lo sviluppo di patologie che sono propense a sanguinare. La concomitanza di entrambi gli effetti è ampiamente nota per i farmaci antiaggreganti. Come riportato nella tabella III, alcuni tra i nuovi anticoagulanti orali (dabigatran, rivaroxaban, alta dose di edoxaban) sono associati ad un incremento del rischio di sanguinamento gastrointestinale, secondo quanto emerso dai rispettivi trial di fase III relativi alla fibrillazione atriale non valvolare. È noto che il rischio assoluto di un sanguinamento gastro-intestinale superiore è piuttosto basso nella popolazione generale, aggirandosi intorno ad 1 caso per 1.000 soggetti per anno e che tale rischio sia aumentato di 2-3 volte nei soggetti che vengono trattati con la terapia anticoagulante tradizionale. Ad una prima valutazione dei dati ricavabili dagli studi di fase II e III con i NAO tale rischio parrebbe aumentato di un ulteriore 30% rispetto a warfarin¹¹. Ad un'analisi post-hoc dei dati emersi dai trial clinici RE-LY e ROCKET-AF si è anche cercato di identificare la sede più comune dei sanguinamenti gastro-intestinali associati rispettivamente a dabigatran e rivaroxaban. Nello studio RE-LY il 53% dei sanguinamenti gastrointestinali maggiori dei pazienti assegnati ad una delle due posologie di dabigatran si è manifestato a carico del tratto gastrointestinale basso, con un pattern che è esattamente contrario a quello che è avvenuto nel braccio warfarin, dove il 75% dei sanguinamenti gastrointestinali è avvenuto nel tratto superiore¹². Nei pazienti che hanno assunto dabigatran 150 mg, cir-

Tabella III - Principali sedi di sanguinamento maggiore con i nuovi anticoagulanti orali (HR rispetto a warfarin).

Sede	Dabigatran 110mg/150mg	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban 60mg/30mg
Gastrointestinali	1.10 1.50	1.45	0.89	1.23 0.67
In organo o area critica	?	0.69	?	0.51 0.32
↓ Hb ≥2 dr/dL	?	1.22	?	0.98 0.56
Pericolosi per la vita	0.81 0.68	?	?	0.51 0.32
Clinicamente rilevanti (non maggiori)	?	1.04	0.68*	0.86 0.66

* Maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti; ? = dato non noto.

ca il 50% dei sanguinamenti gastrointestinali sono stati considerati “pericolosi per la vita”, con la necessità di un apporto trasfusionale ≥ 4 unità di emazie concentrate. All’analisi post hoc dello studio ROCKET-AF è emerso che a fronte di un maggior numero di sanguinamenti gastrointestinali rispetto a warfarin, la loro prevalente localizzazione è stata analoga a quella già riportata per dabigatran e che quelli pericolosi per la vita sono stati in realtà sovrapponibili al warfarin, mentre sono stati sicuramente minori i sanguinamenti fatali. I soggetti assegnati a rivaroxaban che si sono rivelati più a rischio di sanguinamento gastrointestinale sono stati: i pazienti che assumevano in concomitanza aspirina o un antiinfiammatorio non steroideo, i pazienti con un precedente sanguinamento gastroenterico, i soggetti in terapia con gastroprotettori (anti H2 o inibitori di pompa protonica), i pazienti con comorbilità che aumentano in generale il rischio emorragico (alterata funzione renale; pregresso stroke o TIA) e infine i pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva¹⁰. Nel tentativo di spiegare il meccanismo attraverso cui alcuni nuovi anticoagulanti orali si associno ad un maggior rischio di sanguinamento gastrointestinale, è stata invocata l’ipotesi che giochi un ruolo rilevante l’incompleto assorbimento degli stessi anticoagulanti, con conseguente persistenza di parte di essi nel lume dei visceri. Il warfarin viene ampiamente assorbito, con una quota residua intra-intestinale di meno del 5%, peraltro inattiva dal punto di vista farmacologico. Per dabigatran e rivaroxaban una quota rilevante di farmaco attivo è presente nelle feci: tale quota potrebbe agire come anticoagulante locale associando questa attività a quella dell’anticoagulazione sistemica, con effetti proemorragici su lesioni vulnerabili. Quanto alla differenza tra rivaroxaban e apixaban, entrambi anti-fattore Xa, la maggiore propensione a favorire emorragie gastrointestinali di rivaroxaban potrebbe essere associata alla modalità di somministrazione del farmaco che, con la singola dose, raggiungerebbe un picco più elevato di anticoagulazione in un certo momento temporale della giornata, sia a livello sistemico che a livello locale.

Complicanze emorragiche maggiori: le evidenze dal mondo reale

L’impiego dei nuovi anticoagulanti orali nel mondo non è stato ad oggi così estensivo come era stato inizialmente preventivato, nonostante le evidenze scientifiche favorevoli e una maneggevolezza superiore a quella degli inibitori della vitamina K. Oltre a ciò, la penetrazione dei vari farmaci ha seguito anche la sequenza temporale con la quale sono apparsi sul mercato, dopo l’iter registrativo, con la conseguente maggiore diffusione di dabigatran e rivaroxaban, rispetto ad apixaban, giunto successivamente, e ad edoxaban, del quale non abbiamo nessuna esperienza nel mondo reale della fibrillazione atriale, non essendo stato ancora approvato in nessun paese del mondo per questa indicazione. Tutto ciò spiega perché abbiamo molti dati sul mondo reale di dabigatran, mentre i dati sono ancora assai carenti sia per rivaroxaban che per apixaban. Ed è proprio a proposito di dabigatran che nel 2012 sono giunte dalla Nuova Zelanda le prime segnalazioni che sembravano rilevare un eccesso di sanguinamento, tale da compromettere l’implementazione successiva del farmaco. La commercializzazione di dabigatran era iniziata in quel paese nell’estate del 2011 senza alcun vincolo prescrittivo e con piena rimborsa-

bilità, e l'uso si era diffuso rapidamente, tanto che dopo soli 2 mesi si annoveravano circa 7.000 pazienti trattati. Erano però seguiti un eccesso di complicanze emorragiche, un audit condotta dalla Società Australiana di Ematologia e l'identificazione di un certo numero di casi i cui dettagli venivano presto pubblicati¹³. Emergeva subito che il farmaco era stato prescritto con troppa leggerezza ad una popolazione di pazienti che non aveva nessuna delle caratteristiche di quelli dello studio RE-LY. I fattori che avevano contribuito all'eccesso di sanguinamento si potevano così riassumere: l'errore nella prescrizione da parte dei medici, la presenza di una funzione renale compromessa in un gran numero di pazienti, che avrebbe potuto controindicare l'uso del farmaco, l'età avanzata della popolazione trattata e la non disponibilità di misure farmacologiche specifiche per gestire l'eccesso di emorragia. È dello stesso periodo una comunicazione di "sicurezza" dell'FDA che, ribadendo i benefici dimostrati per dabigatran rispetto a warfarin, richiama gli operatori sanitari a prescrivere il farmaco solo entro i limiti di quanto era stato approvato in sede registrativa e nelle categorie appropriate di pazienti¹⁴.

È proprio su iniziativa dell'FDA che sono stati successivamente approvati alcuni progetti di valutazione osservazionale dell'incidenza di complicanze emorragiche associate all'uso di dabigatran. Ciò è stato fatto in prima battuta con il programma "Mini-Sentinel", iniziativa pilota nel contesto del più vasto progetto Sentinel, destinato a rendere possibile una sorveglianza attiva sugli effetti indesiderati di farmaci approvati dall'ente regolatorio americano attraverso l'analisi di fonti amministrative, provenienti a loro volta sia dalle istituzioni presso cui sono stati ricoverati i pazienti che dalle compagnie assicurative che si occupano di salute del cittadino. A questa prima analisi i pazienti che assumevano dabigatran sembravano avere nel mondo reale un minor numero di eventi emorragici in generale, e gastrointestinali in particolare, rispetto a coloro che ricevevano un trattamento con warfarin. A tale iniziativa è seguito, sempre ad opera dell'FDA, uno studio più vasto, condotto su oltre 134.000 pazienti di Medicare, di età maggiore o uguale a 65 anni, nei quali è stato prescritto dabigatran o warfarin per la prevenzione del rischio cardioembolico in corso di FANV. Lo studio ha confermato che i pazienti trattati con dabigatran hanno avuto una minore incidenza di stroke ischemico, di stroke emorragico e di morte rispetto ai pazienti trattati con warfarin, confermando però i dati del trial clinico RE-LY in merito ai sanguinamenti maggiori, e in particolare ai sanguinamenti gastrointestinali. I pazienti trattati con dabigatran, infatti, presentavano un HR di 1.28 (1.14-1.44) per i sanguinamenti gastrointestinali maggiori, con un'incidenza degli stessi per mille persone per anno del 34.2% versus il 26.5% di warfarin¹⁵. Il dato, differente dai risultati dell'osservazione "Mini-Sentinel", è stato attribuito alla maggiore anzianità della popolazione osservata, peraltro più vicina alla popolazione nella quale è realmente vantaggioso utilizzare i nuovi farmaci rispetto a quelli tradizionali.

Uno studio osservazionale danese ha a sua volta esplorato l'efficacia e la sicurezza di dabigatran in una popolazione della comune pratica clinica, utilizzando i dati provenienti dai registri nazionali obbligatori, che possono incrociare l'anagrafica dei pazienti con gli eventi clinici della loro vita e le prescrizioni ricevute¹⁶. La popolazione danese è risultata paragonabile alla popolazione dello studio RE-LY per molte delle caratteristiche basali, inclusa l'età media e la distribuzione tra i due sessi. I pazienti danesi hanno però presenta-

to un profilo di rischio tromboembolico significativamente minore. I sanguinamenti maggiori non sono stati dissimili da quelli verificatisi nella popolazione che ha ricevuto il warfarin, inclusi quelli gastrointestinali, che sono stati significativamente inferiori solo con la dose più bassa di dabigatran (HR 0.60, 95%CI 0.37-0.99). Solo i sanguinamenti intracranici si sono confermati sempre inferiori, con qualsivoglia posologia di dabigatran, rispetto al warfarin, così come inferiore è stata la mortalità e l'incidenza di infarto miocardico, tutti elementi a favore di un uso più estensivo del nuovo anticoagulante.

Conclusioni

Nei prossimi anni è atteso un incremento della prevalenza di fibrillazione atriale nel mondo e, con essa, del numero di potenziali complicanze correlate con l'aritmia, che sono sostanzialmente rappresentate dallo stroke. L'invecchiamento della popolazione e la concomitanza delle comorbidità saranno una condizione di estensione dei criteri di eleggibilità dei pazienti per la terapia anticoagulante orale e la disponibilità dei nuovi farmaci dovrebbe idealmente permettere un uso più ampio delle nuove terapie. La stratificazione del rischio emorragico consentirà peraltro di identificare i pazienti che potrebbero sanguinare e che vanno attentamente seguiti dal punto di vista clinico, senza che si precluda per loro l'impiego di terapie innovative, che hanno la potenzialità di scongiurare la mortalità e l'invalidità associati ad uno stroke cardioembolico, favorendo peraltro un rischio minore di stroke emorragico rispetto alla terapia tradizionale. Per i nuovi farmaci che parrebbero associarsi ad un aumento delle emorragie del tratto gastrointestinale, dovranno essere impiegate tutte le misure farmacologiche e non di protezione di questo apparato. Benché non sia oggetto della presente trattazione, è facile ipotizzare che una corretta gestione dei sanguinamenti acuti dovrà coinvolgere diversi specialisti nel contesto del Dipartimento di Emergenza, i quali potranno avvalersi delle metodiche diagnostiche più avanzate, inclusi i test di laboratorio ancora in fase di sperimentazione, che consentiranno di valutare l'entità dell'anticoagulazione legata ai nuovi farmaci. Dovranno essere disponibili i preparati farmacologici volti alla correzione dell'anticoagulazione, allo scopo di antagonizzare l'effetto dei nuovi farmaci, e le tecniche più avanzate per il controllo dei sanguinamenti in alcuni siti specifici, come quello gastrointestinale, in questo caso mediante l'impiego dell'endoscopia digestiva interventistica. L'impiego corretto dei nuovi farmaci, rigorosamente all'interno delle indicazioni e delle precauzioni raccomandate, rimarrà comunque la modalità più sicura per fare delle complicanze emorragiche ad essi correlate una limitazione minore al loro utilizzo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Shulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al.* Definition of major bleeding in clinical investigations of antihaemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010; 8:202-4
- 2) *Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.* Dabigatran vs warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51

- 3) *Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.* Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363:1875-76
- 4) *Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ et al.* Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013; 128:2325-32
- 5) *Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891
- 6) *Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992
- 7) *Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806-817
- 8) *Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-2104
- 9) *Coleman CI, Sobieraj DM, Winkler S et al.* Effect of pharmacological therapies for stroke prevention on major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2012; 66:53-63
- 10) *Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J.* Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants-defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013; 110:205-212
- 11) *Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET.* New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding. A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145(1):105-112
- 12) *Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al.* Risk of bleeding with two doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123:2363-72
- 13) *Harper P, Young L, Merriman E.* Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med* 2012; 366(9):864-866
- 14) FDA drug safety communication: update for the risk of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran) <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm326580.htm> 2012; Nov 2
- 15) FDA drug safety communication: FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm> 2014; May 3
- 16) *Larsen TB, Rasmussen LH, Skjot F et al.* Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real world” patients with atrial fibrillation. A prospective nationwide cohort study. *JACC* 2013; 61(22):2264-73