

CLUB di AMD

Regione Emilia Romagna

NEWS DALLA LETTERATURA

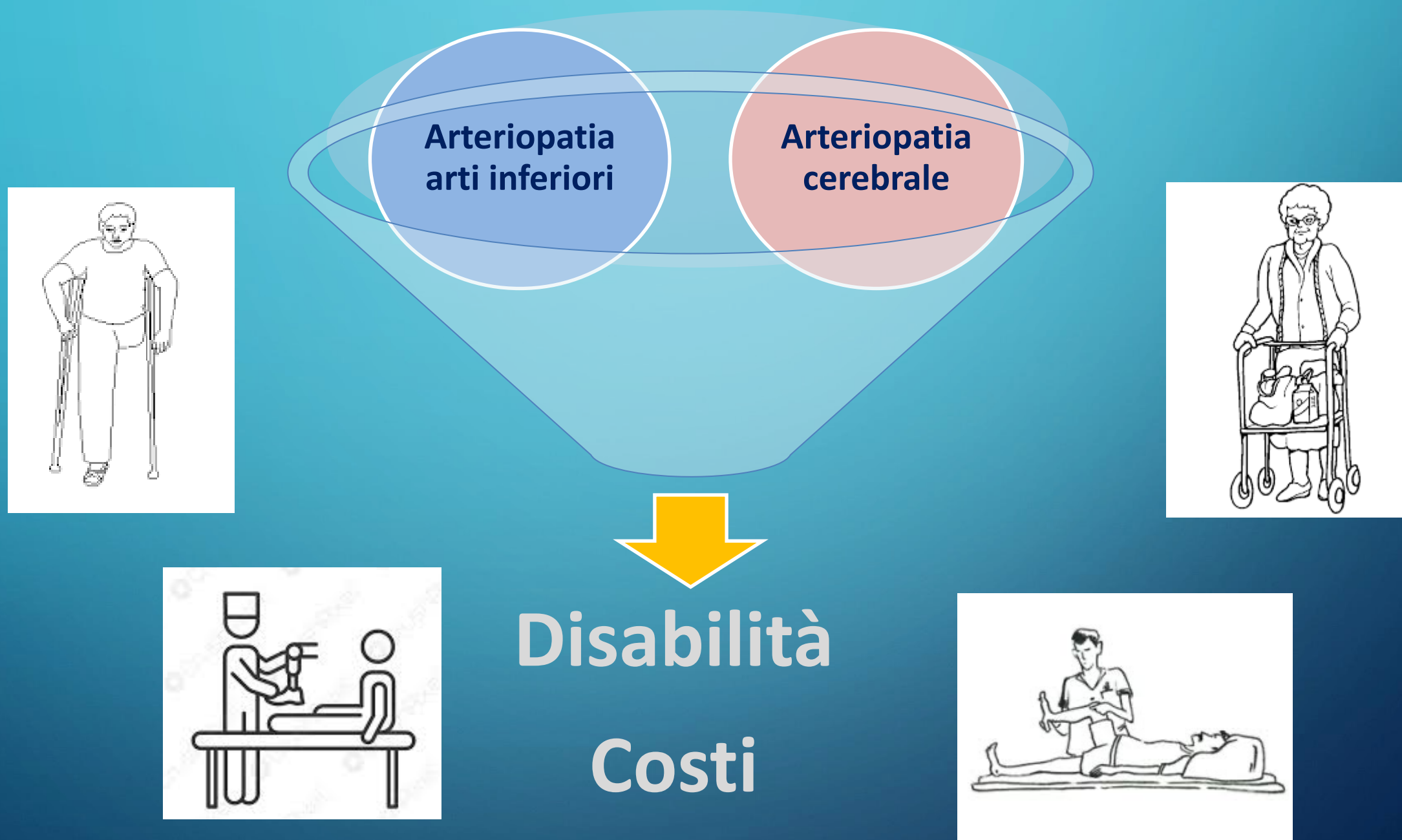
03/05/2022

Il diabete mellito tra arteriopatia periferica e rivaroxaban

Dr.ssa Valentina Lo Preiato
Dr.ssa Arianna Mazzotti

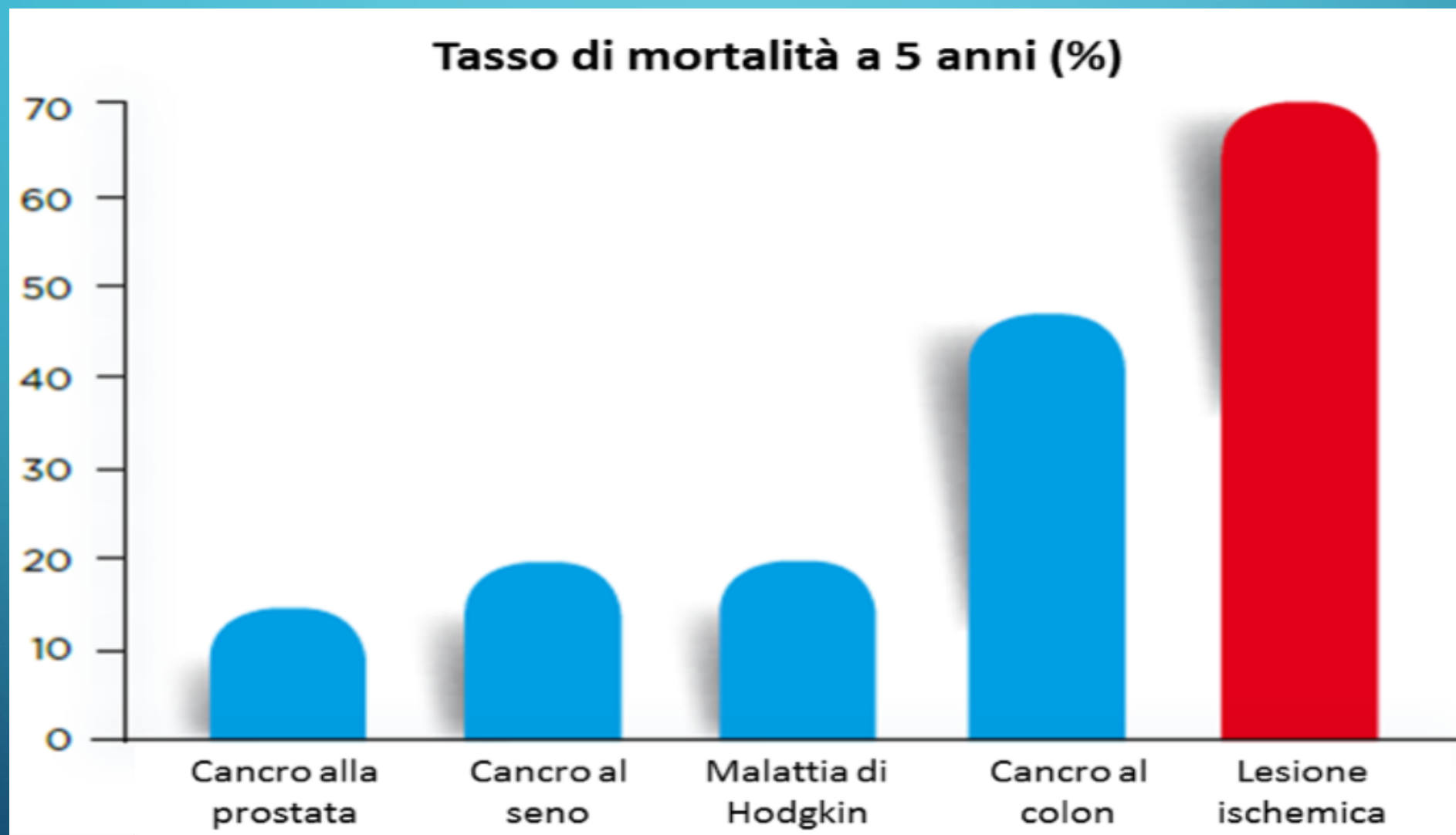
Perché parlare di arteriopatia periferica

nel paziente con diabete mellito?



L'ulcera ischemica uccide più del cancro

Mortalità a 5 anni a seguito di amputazione minore: 29-69%
Mortalità a 5 anni a seguito di amputazione maggiore: 52-80%



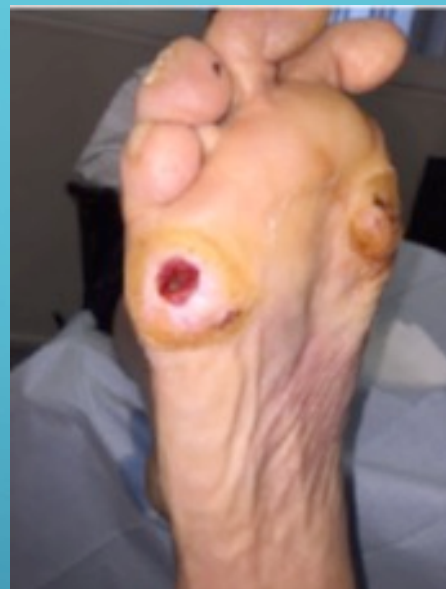
L'arteriopatia periferica nel piede diabetico:

...da piede neuropatico a piede neuroischemico...

NEUROPATICO
87%



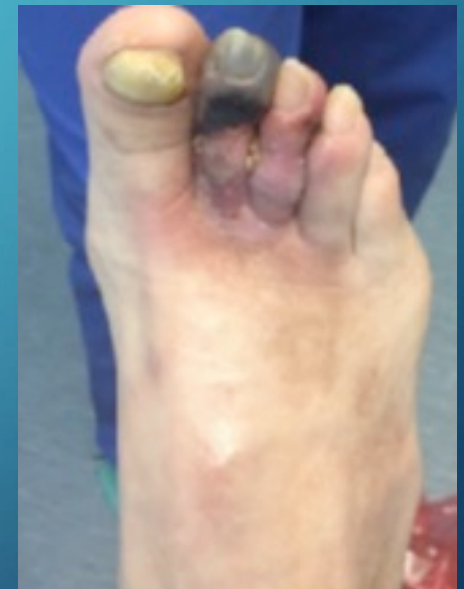
NEUROPATICO
30%



**NEURO-
ISCHEMICO**
60%



ISCHEMICO
10%



1980s

2000s

Arteriopatia periferica e piede diabetico: entità del problema



**300.000 persone
con piede diabetico**

**7.000 amputazioni
ogni anno**



**-35% amputazioni
maggiori nei
pazienti diabetici
dal 2003 al 2013**

**Annali
AMD 2020**

**Controllo del piede effettuato
nel 14,3% delle visite diabetologiche
(nel 2018: 21,4%)**



La «masked PAD»

**Pazienti asintomatici perchè incapaci
di camminare una distanza sufficiente per scatenare dolore**

Obesità



Neuropatia periferica



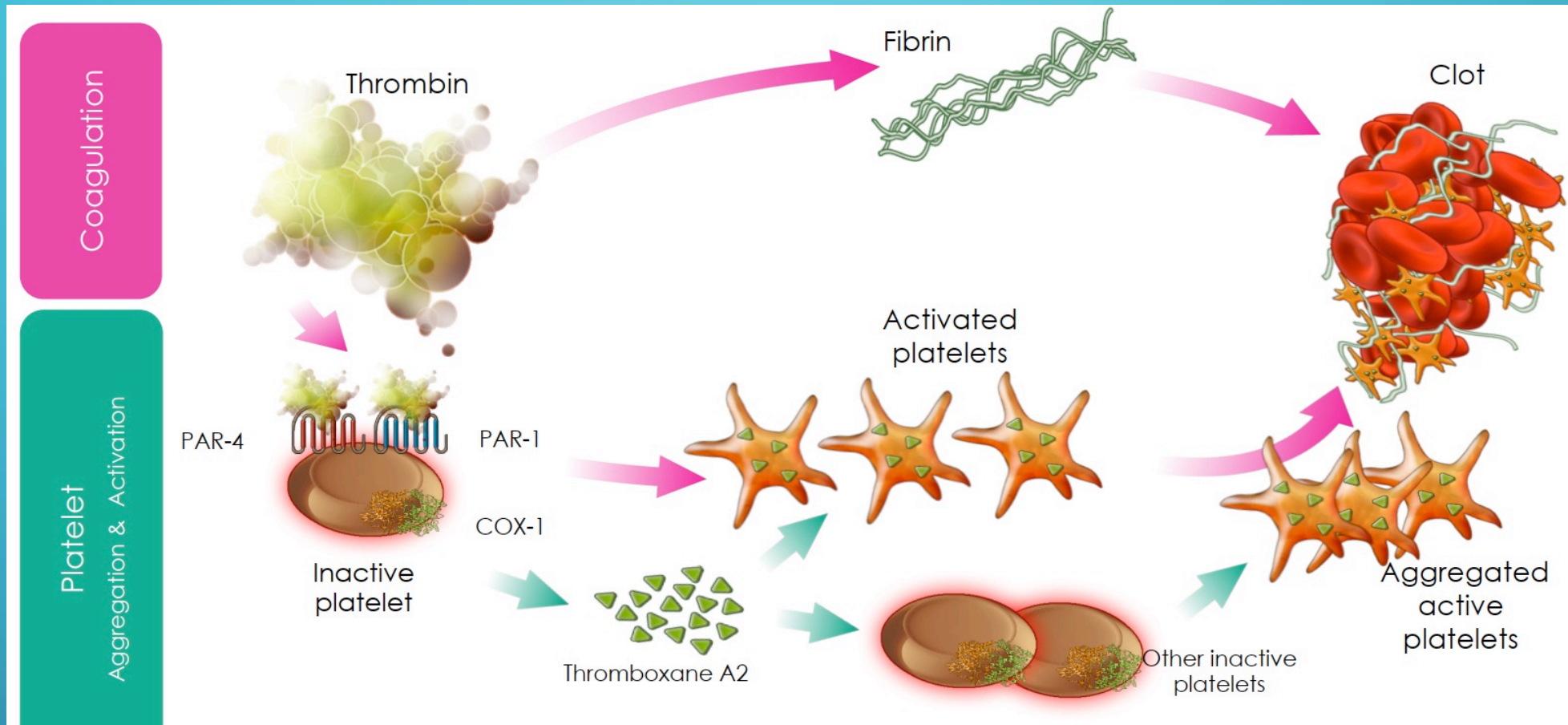
Osteoartrosi



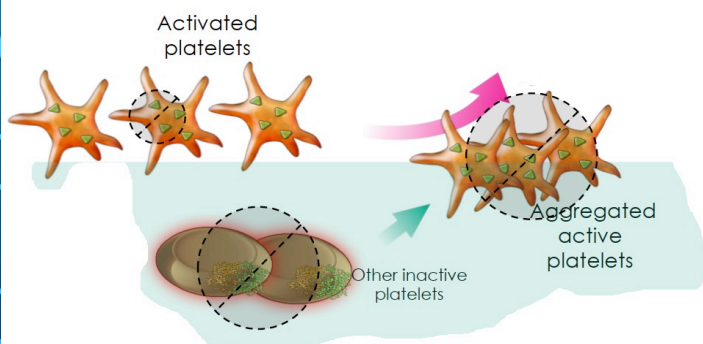
Insufficienza cardiaca



PAD e doppia inibizione



AGGREGATION



Acido Acetilsalicilico

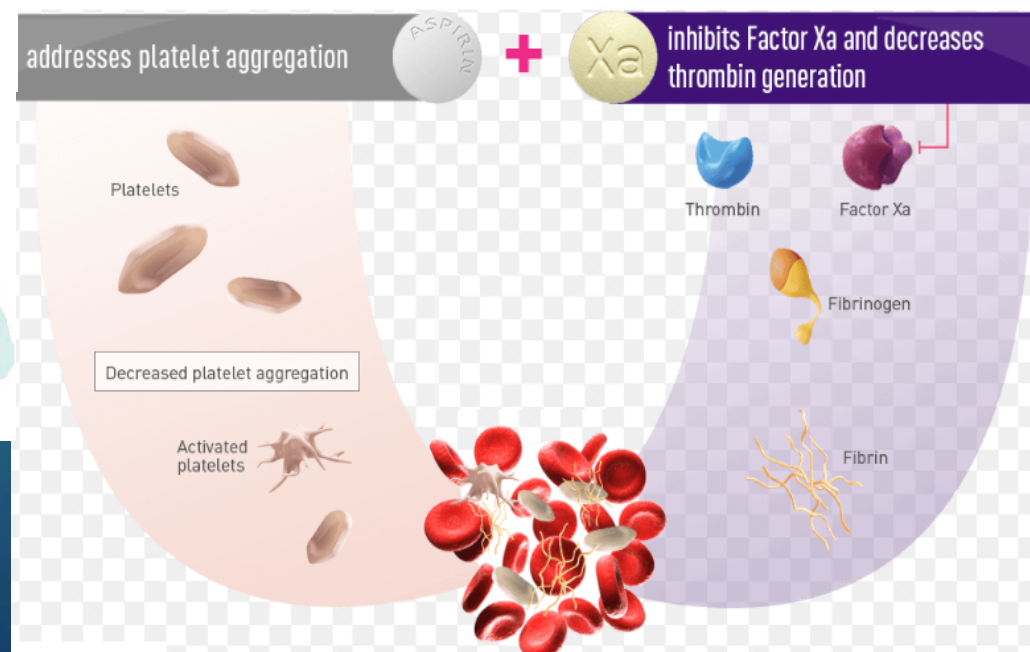
addresses platelet aggregation



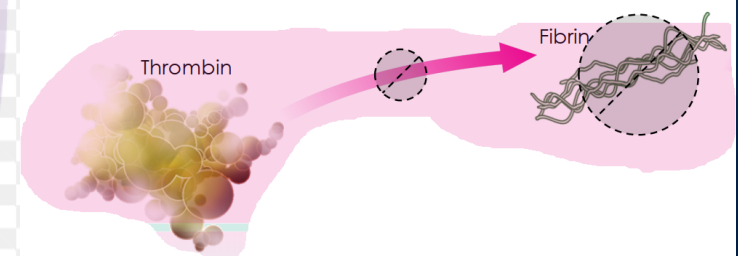
+



inhibits Factor Xa and decreases
thrombin generation

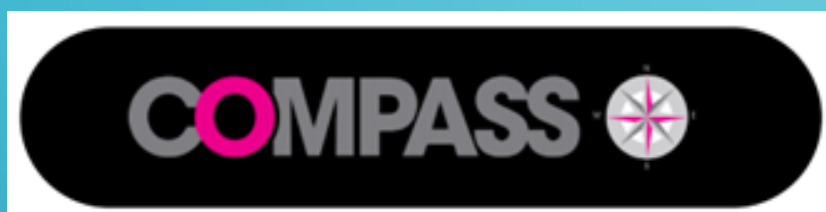


COAGULATION



Rivaroxaban

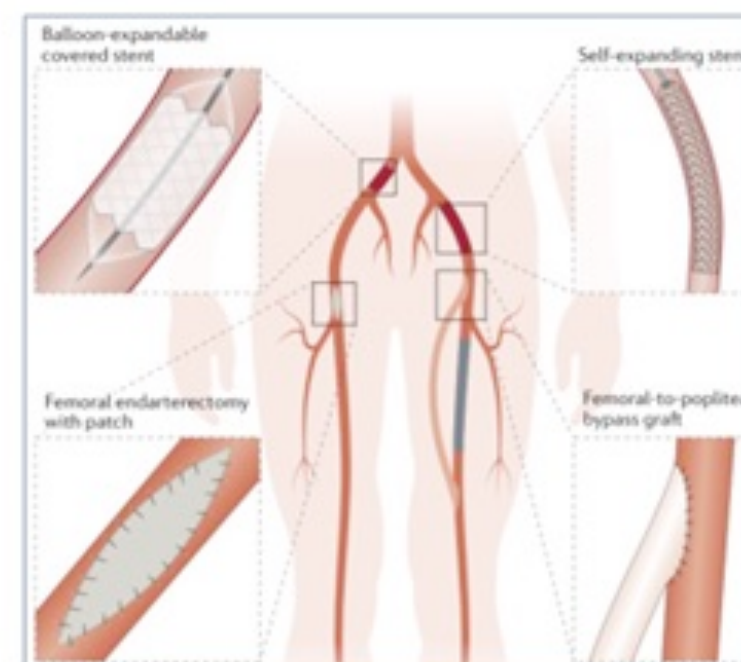
a dosaggio vascolare (2,5 mg BID): gli studi clinici



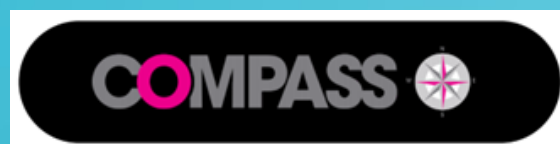
Chronic phase



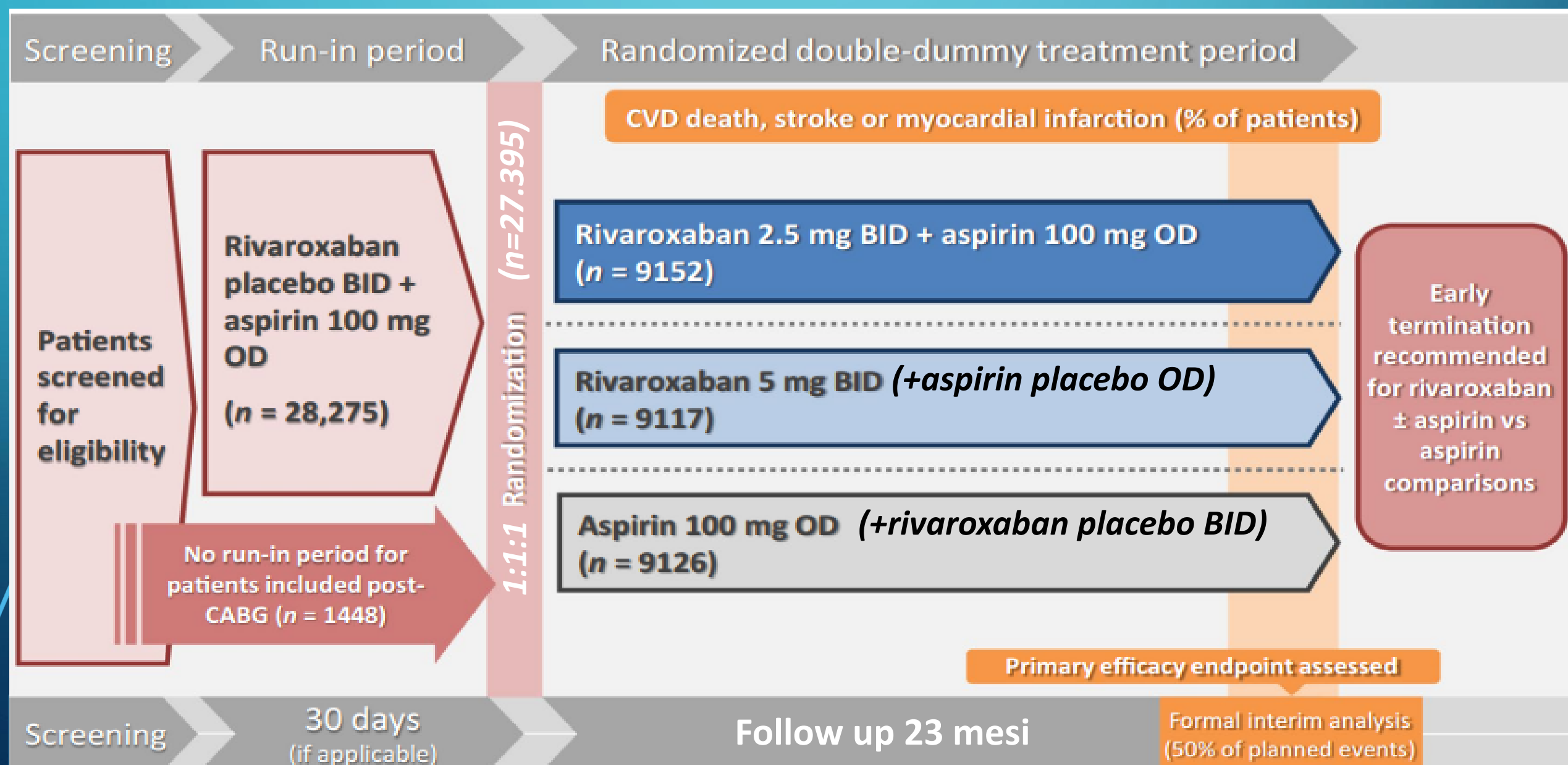
Post-revascularisation

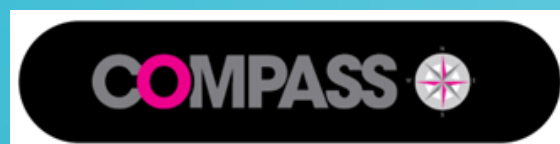


Studio Compass



Obiettivo: valutazione del trattamento con Rivaroxaban da solo o in associazione ad ASA rispetto alla sola ASA nella prevenzione di IMA, ictus cerebrale e mortalità CV in pazienti con cardiopatia ischemica o arteriopatia periferica.





CRITERI DI INCLUSIONE:

➤ Coronary artery disease (CAD):

- Myocardial infarction within the last 20 years
- Multi-vessel coronary disease (stenosis of greater than or equal to 50% in 2 or more coronary arteries) with symptoms or with history of stable or unstable angina
- Multi-vessel percutaneous coronary intervention (PCI)
- Multi-vessel CABG surgery
- If age < 65 years:
 - CAD with documented atherosclerosis or revascularization of another bed other coronary
 - at least 2 additional risk factors:
 - 1) Current smoker (within 1 year of randomization)
 - 2) Diabetes mellitus
 - 3) Renal dysfunction with estimated glomerular filtration rate < 60 ml/min
 - 4) Heart failure
 - 5) Non-lacunar ischemic stroke ≥1 month ago

➤ Peripheral arterial disease (PAD):

- Previous aorto-femoral bypass surgery, limb bypass surgery, or percutaneous transluminal angioplasty revascularization of the iliac, or infra-inguinal arteries, or
- Previous limb or foot amputation for arterial vascular disease, or
- History of intermittent claudication and one or more of the following:
 - 1) An ankle/arm blood pressure (BP) ratio < 0.90, or
 - 2) Significant peripheral artery stenosis (≥50%) documented by angiography, or by duplex ultrasound, or
 - 3) Previous carotid revascularization or asymptomatic carotid artery stenosis ≥50% as diagnosed by duplex ultrasound or angiography.

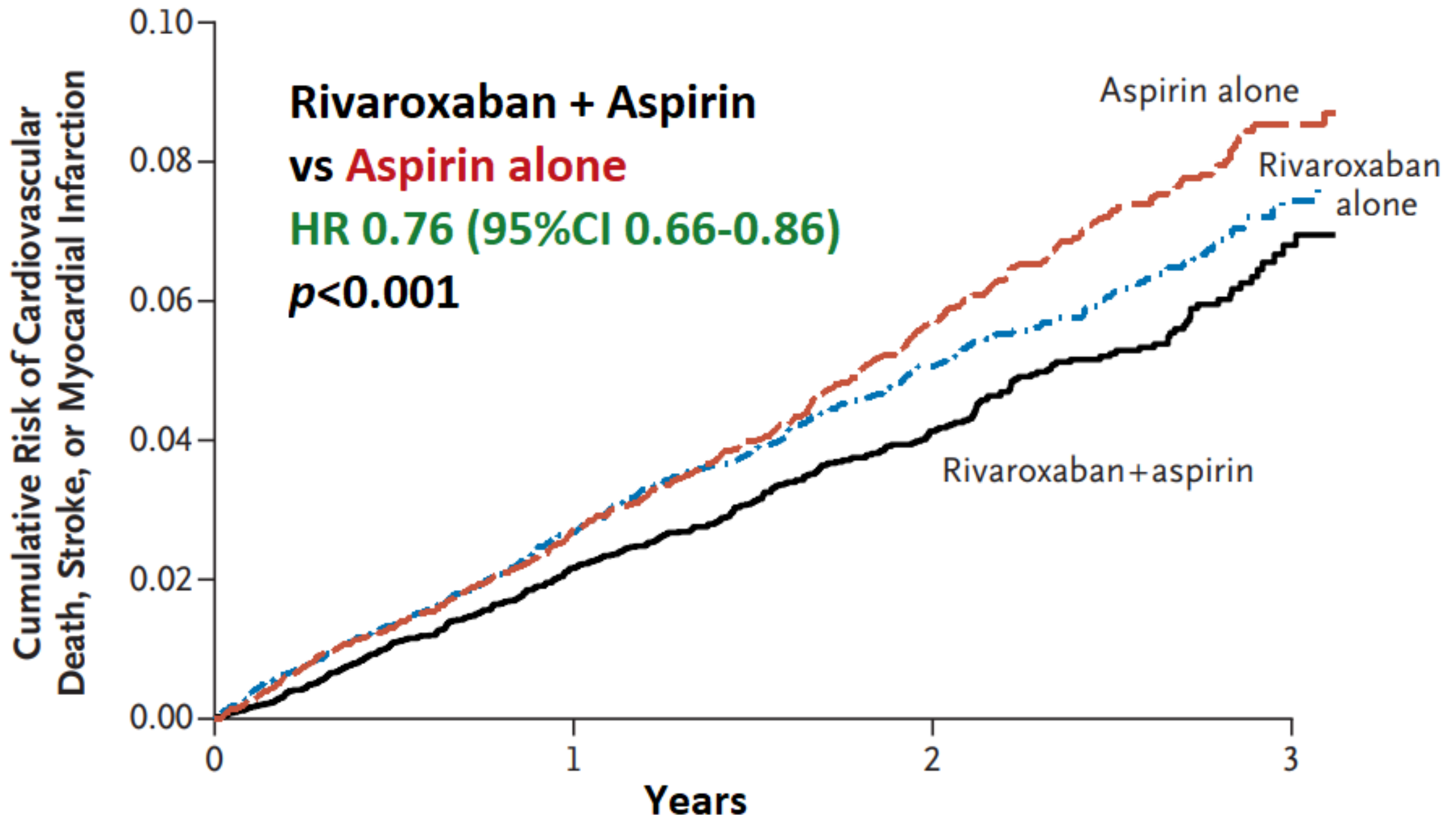


CRITERI DI ESCLUSIONE:

- Stroke ≤1 month or any haemorrhagic or lacunar stroke
- Need for dual antiplatelet therapy, other non-aspirin antiplatelet therapy, or oral anticoagulant therapy
- Severe HF (EF <30% or NYHA class III or IV symptoms)
- GFR <15 ml/min

Studio Compass

**-24%
MACE**



Studio Compass a confronto



RRR/RRI	Rivaroxaban 2.5 mg BID + aspirin ¹	Lipid lowering (1 mmol/L) ^{2,3}	BP lowering (10 mmHg) ⁴	ACEi ⁵	Empagliflozin ⁶	Alirocumab ⁷
MACE	−24%	−21%	−20%	−18%	−14%	−14%
All-cause mortality	−18%	−9%	−13%	−14%	−32%	−15%

1. Eikelboom JW et al. *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330
2. CTT Collaboration. *Lancet* 2015;385:1397–1405
3. Collins R et al. *Lancet* 2016;388:2532–2561
4. Ettehad D et al. *Lancet* 2016;387:957–967
5. Dagenais GR et al. *Lancet* 2006;368:581–588
6. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128
7. Schwartz GG et al. *N Engl J Med* 2018;379:2097–2107

Studio Compass valutazione del profilo di sicurezza

Criteri ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis):

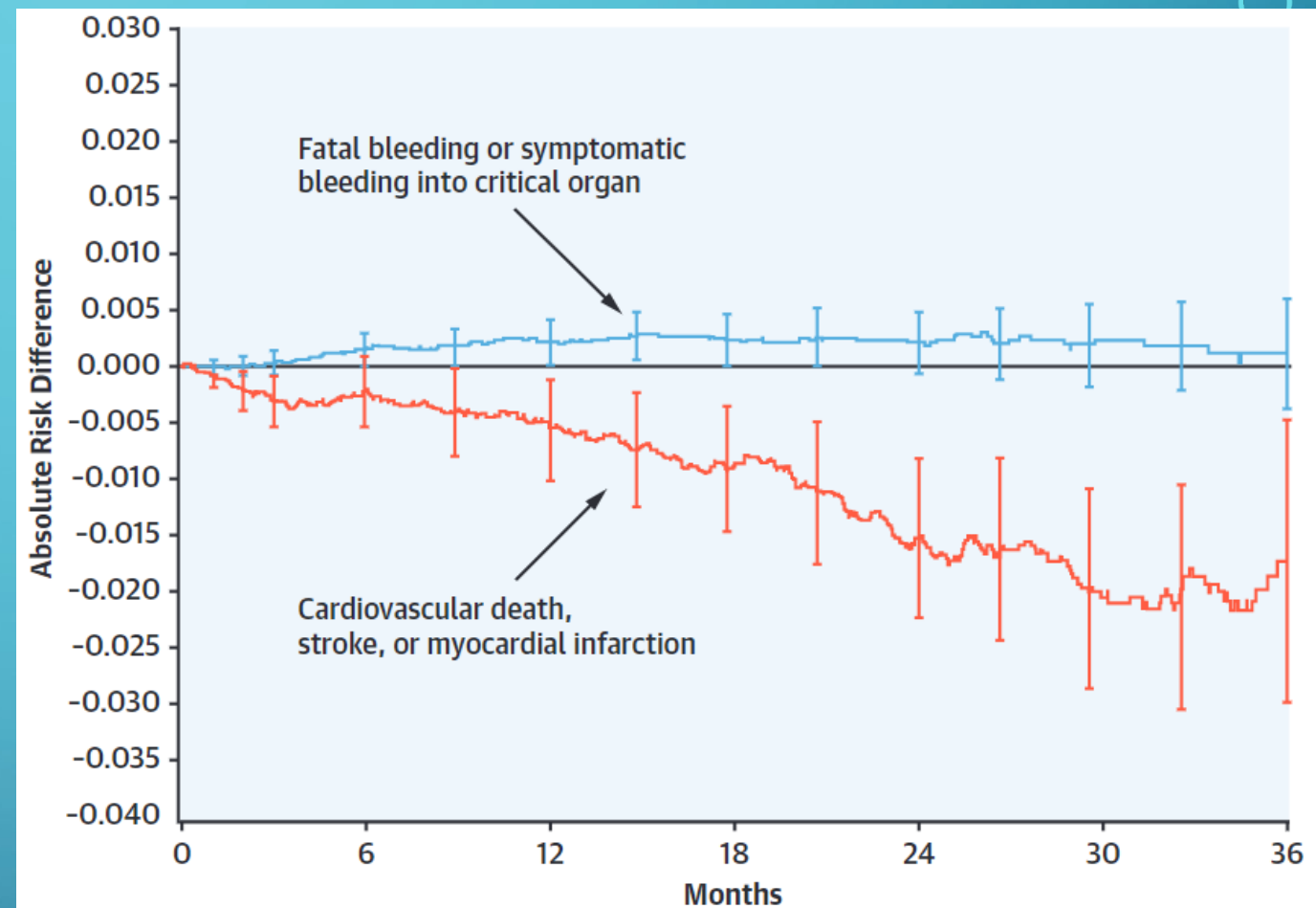
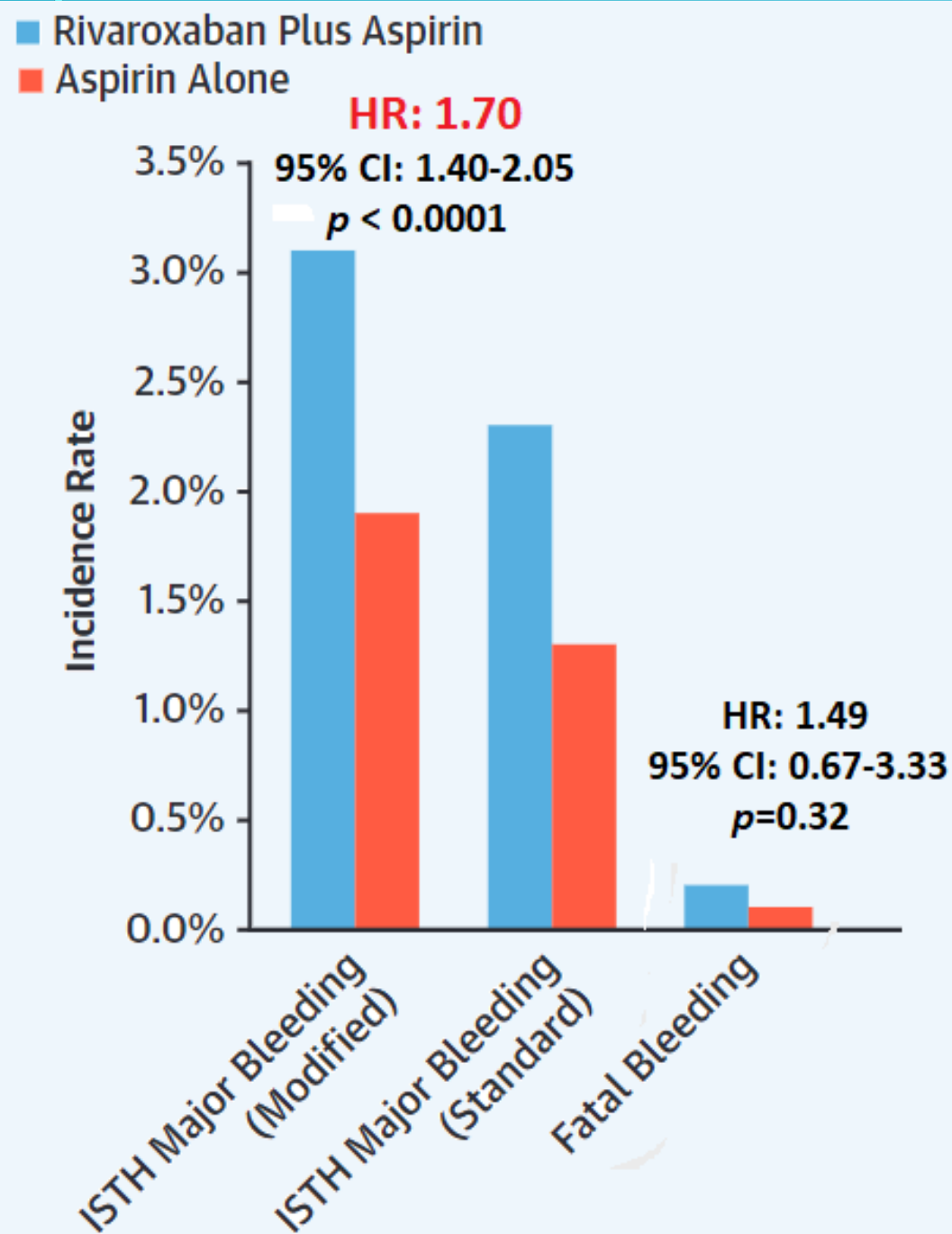
- Fatal bleeding
- Bleeding in a critical area or organ (intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome)
- Bleeding causing a fall in hemoglobin level of 2 gr/dL or more, or leading to transfusion of 2 or more units of whole blood or red cells.

Criteri ISTH modificati (International Society on Thrombosis and Haemostasis):

- Fatal bleeding
- Bleeding in a critical area or organ (intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome)
- **Bleeding into the surgical site requiring re-operation**
- **Bleeding leading to hospitalization**



Studio Compass valutazione del profilo di sicurezza



Pazienti ≥ 75 anni: HR 0,89 (IC 95% 0,7-1,1)
 rischio emorragico: HR 2,12 (IC 95% 1,5-3,0)
 Pazienti < 75 anni: HR=0,70 (IC 95% 0,6-0,8)
 rischio emorragico: HR 1,53 (IC 95% 1,2-1,9)

Pantoprazolo 40 mg/die:
non beneficio sui sanguinamenti GI

Studio Compass: popolazione

Patients with
established
atherosclerotic
disease with a
high risk
of incident
cardiovascular
disease

- Multivessel CAD and/or prior MI
- For patients <65 years two vascular beds or two additional cardiovascular risk factors

91% CAD (n.24.824)

27% PAD (n.7.470)

- Previous interventions of peripheral bypass surgery or PTCA
- Limb or foot amputation
- Symptomatic intermittent claudication with ankle/arm blood pressure ratio <0.90 or significant peripheral artery stenosis
- Previous carotid revascularization or asymptomatic carotid artery stenosis ≥50%

Studio Compass: subanalisi PAD



7.470 pazienti

	Low-dose rivaroxaban plus aspirin versus aspirin alone	
	HR (95% CI)	p value
Primary and secondary outcomes		
Cardiovascular death, stroke, myocardial infarction*	0.72 (0.57–0.90)	0.0047
Coronary heart disease death, myocardial infarction, ischaemic stroke, acute limb ischaemia†	0.68 (0.53–0.86)	0.0011
Cardiovascular death, myocardial infarction, ischaemic stroke, acute limb ischaemia†	0.71 (0.57–0.88)	0.0019
Prespecified limb outcomes		
Acute limb ischaemia‡	0.56 (0.32–0.99)	0.042
Major adverse limb event‡	0.54 (0.35–0.84)	0.0054
All vascular amputations	0.40 (0.20–0.79)	0.0069
Major amputation‡	0.30 (0.11–0.80)	0.011



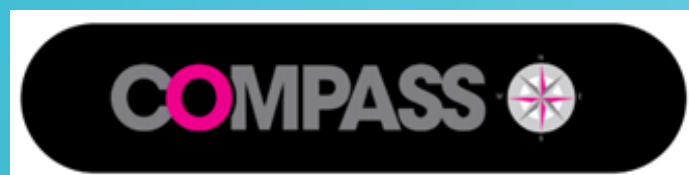
-28%
MACE



-46%
MALE



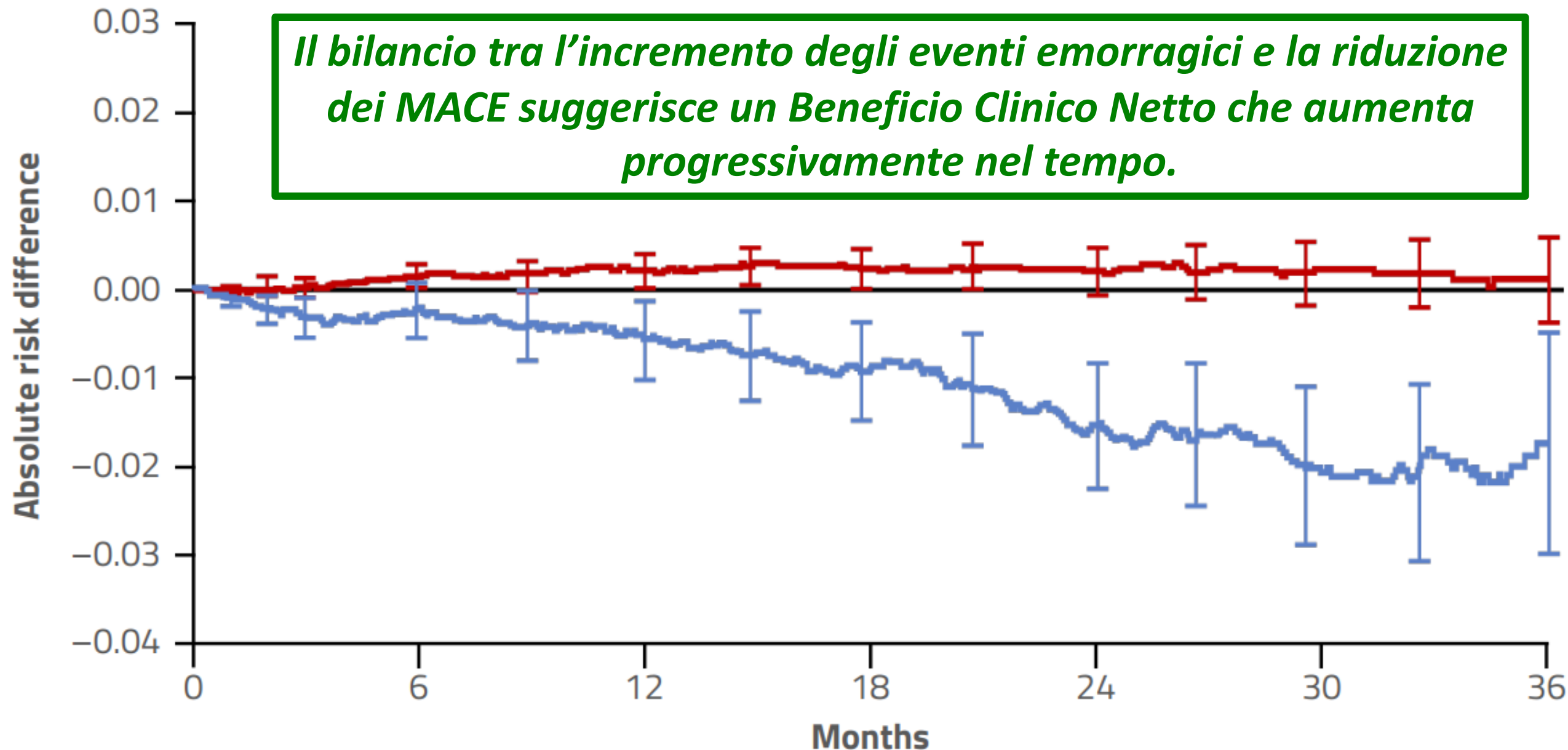
-70%
**Amputazioni
maggiori**



Studio Compass: subanalisi PAD

7.470 pazienti

Il bilancio tra l'incremento degli eventi emorragici e la riduzione dei MACE suggerisce un Beneficio Clinico Netto che aumenta progressivamente nel tempo.



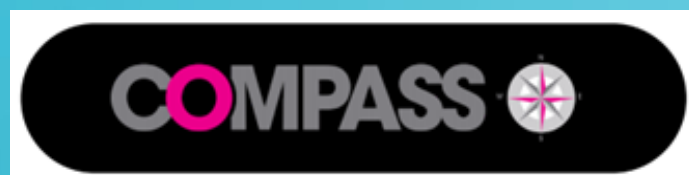
Studio Compass: subanalisi DM



**6.922 pazienti con diabete mellito
vs 11.356 pazienti senza diabete mellito**

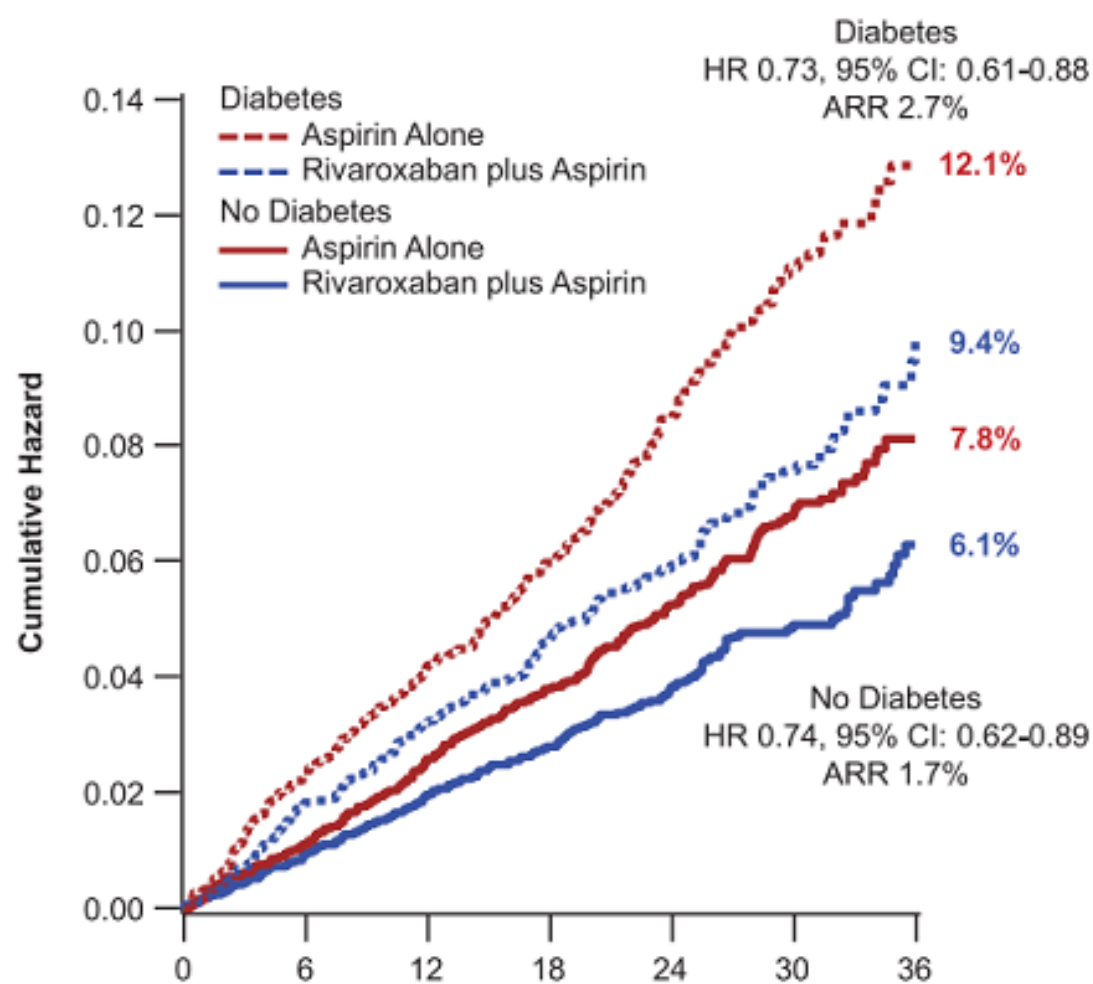
Characteristic	No Diabetes Mellitus (n=11 356)	Diabetes Mellitus (n=6922)	P Value
Age, y	69.0±7.7	67.0±8.2	<0.0001
Female	2370 (20.9)	1678 (24.2)	<0.0001
Body mass index, kg/m ²	27.7±4.3	29.3±5.2	<0.0001
Previous stroke	343 (3.0)	343 (5.0)	<0.0001
Previous myocardial infarction)	7220 (63.6)	4155 (60.0)	<0.0001
Heart failure	2328 (20.5)	1614 (23.3)	<0.0001
Coronary artery disease	10 491 (92.4)	6083 (87.9)	<0.0001
Peripheral artery disease	2792 (24.6)	2204 (31.8)	<0.0001
Estimated glomerular filtration rate, mL/min			
<30	64 (0.6)	99 (1.4)	<0.0001
30–<60	2357 (20.8)	1648 (23.8)	<0.0001
≥60	8932 (78.7)	5174 (74.8)	<0.0001

Studio Compass: subanalisi DM



6.922 pazienti con diabete mellito
vs 11.356 pazienti senza diabete mellito

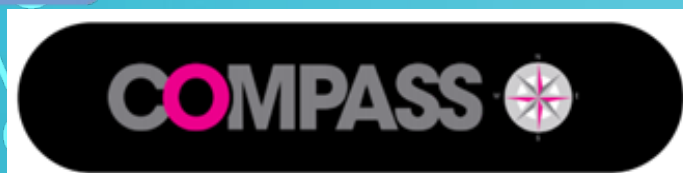
CV Death, Myocardial Infarction, Stroke, MALE, or Major Vascular Amputation



No. at Risk							
Diabetes							
Aspirin Alone	3474	3382	2947	2301	1422	771	219
Rivaroxaban plus Aspirin	3448	3372	2941	2359	1484	824	241
No Diabetes							
Aspirin Alone	5652	5579	4820	3825	2416	1381	442
Rivaroxaban plus Aspirin	5704	5638	4939	3911	2413	1375	414

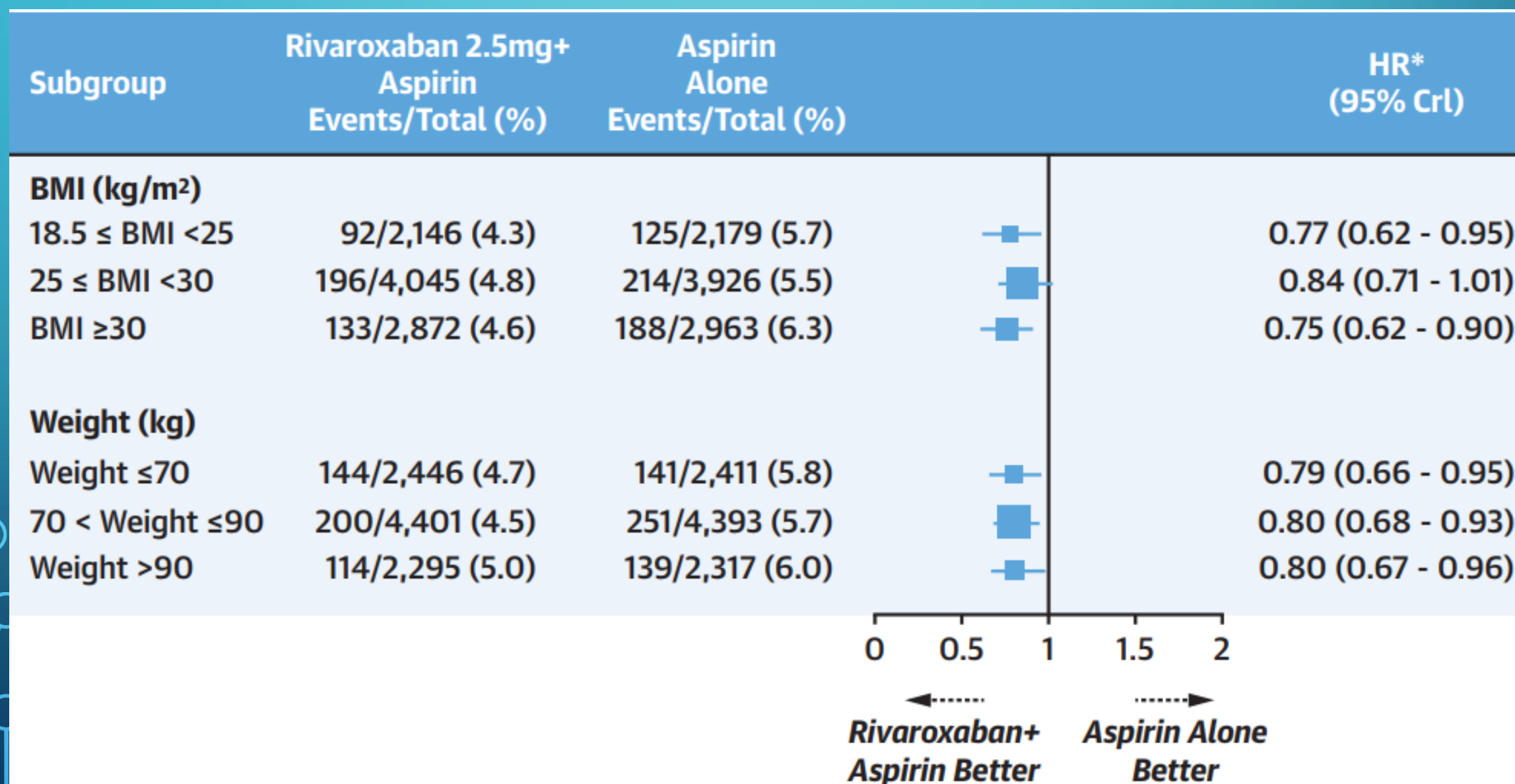
-27%
MACE + MALE

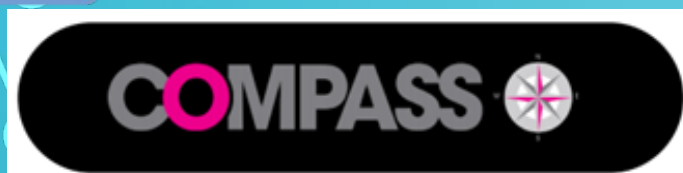
Sanguinamenti maggiori:
No DM: 4.4% vs 3.2%
HR 1.69 [95% CI, 1.33-2.15]; p<0.0001
DM: 4.5% vs 3.4%
HR, 1.69 [95% CI, 1.33-2.15]; p=0.0006



Studio Compass: subanalisi obesità

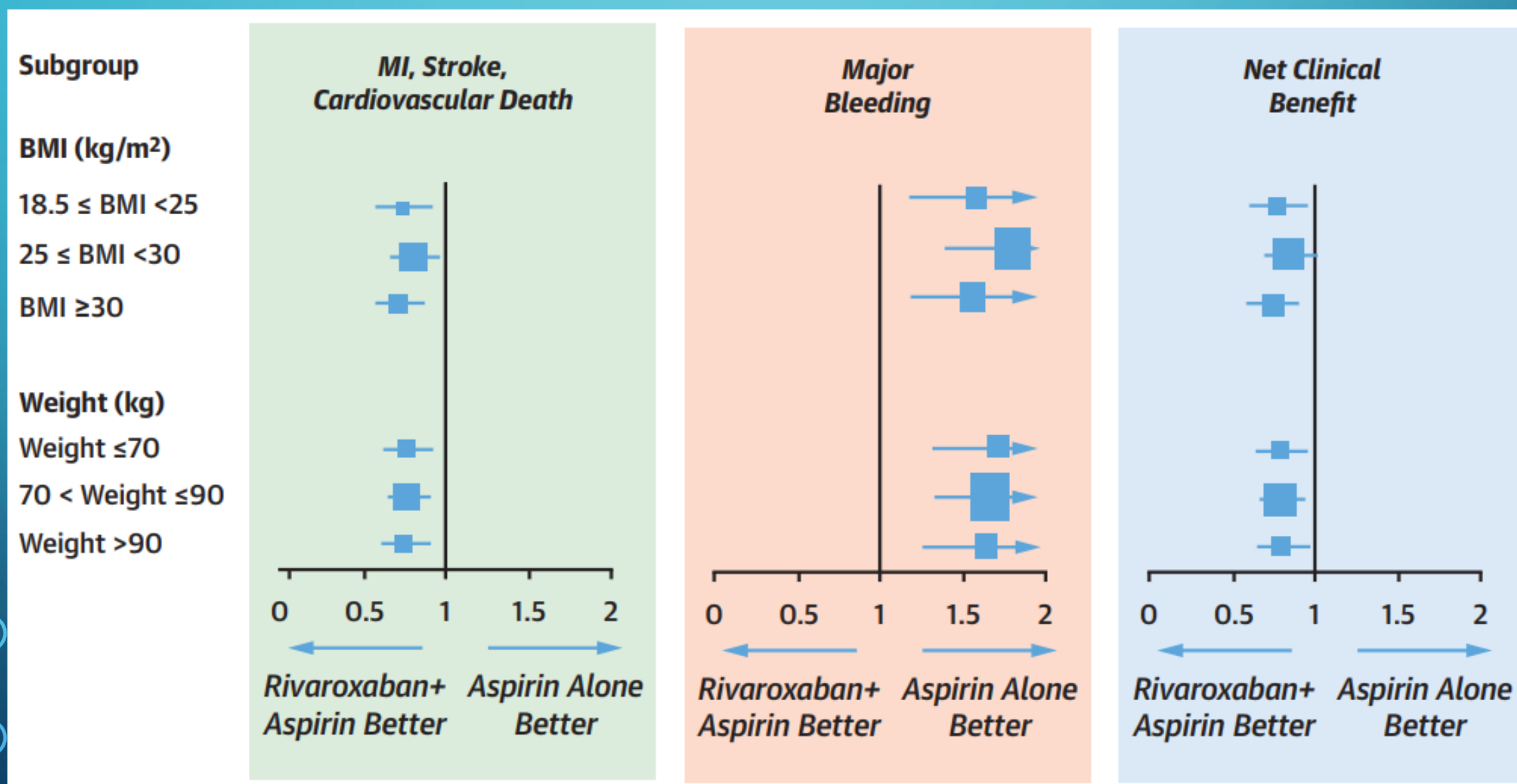
27.207 pazienti: normopeso 6.459 (24%)
sovrappeso 12.047 (44%)
obesi 8.701 (32%)





Studio Compass: subanalisi obesità

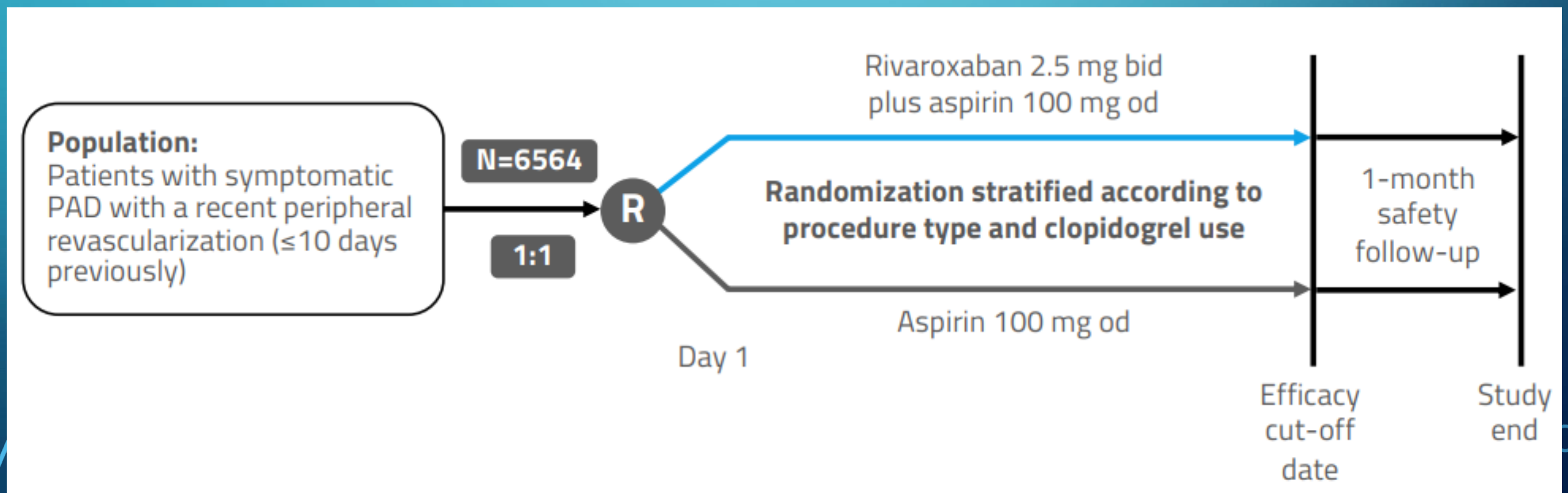
27.207 pazienti: normopeso 6.459 (24%)
sovrappeso 12.047 (44%)
obesi 8.701 (32%)



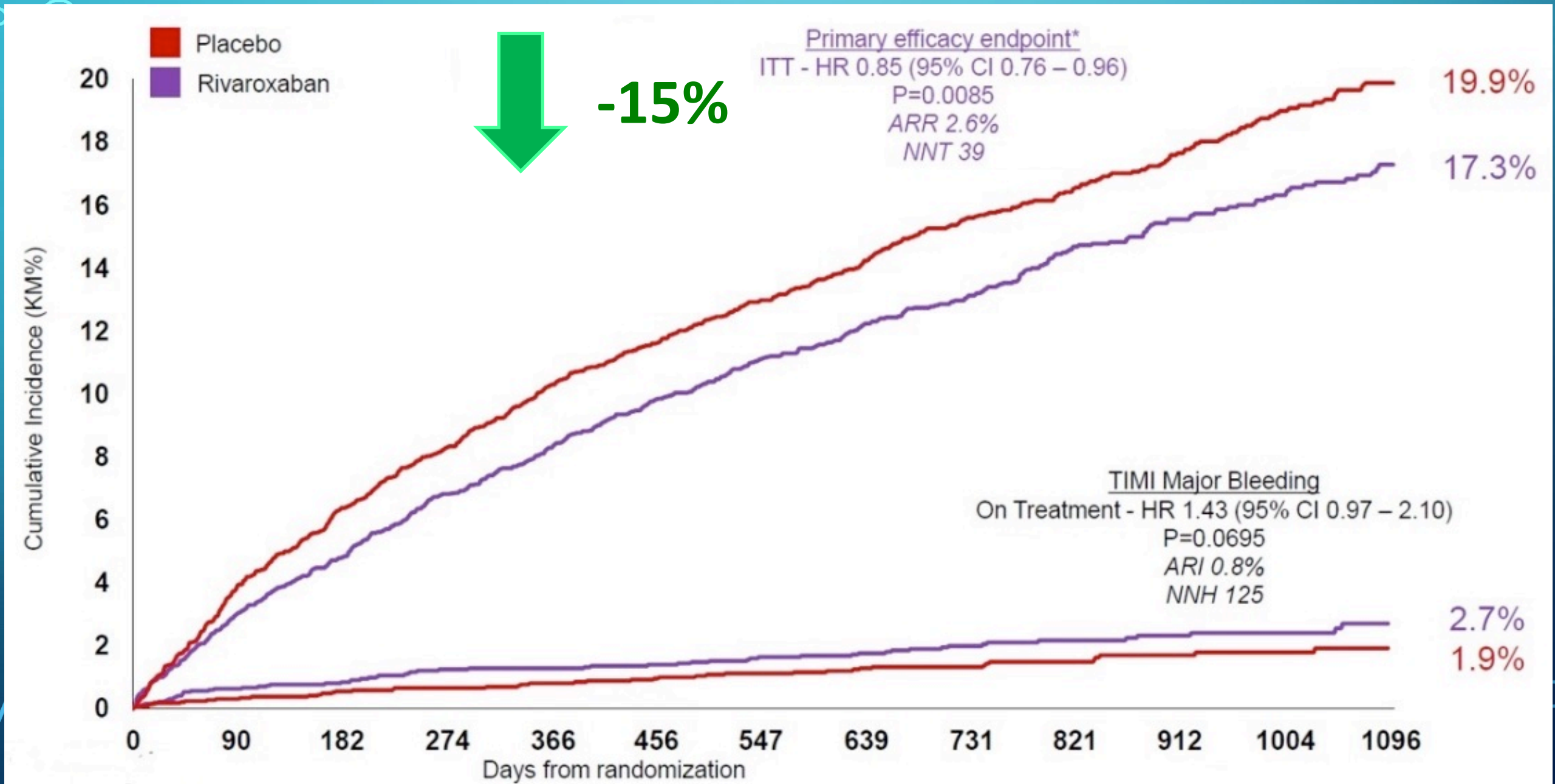
Studio Voyager PAD



Obiettivo: valutazione del trattamento con Rivaroxaban in pazienti sottoposti a rivascolarizzazione periferica nella prevenzione di ischemie acute, amputazioni maggiori per cause vascolari, infarto miocardico, ictus ischemico, morte CV.



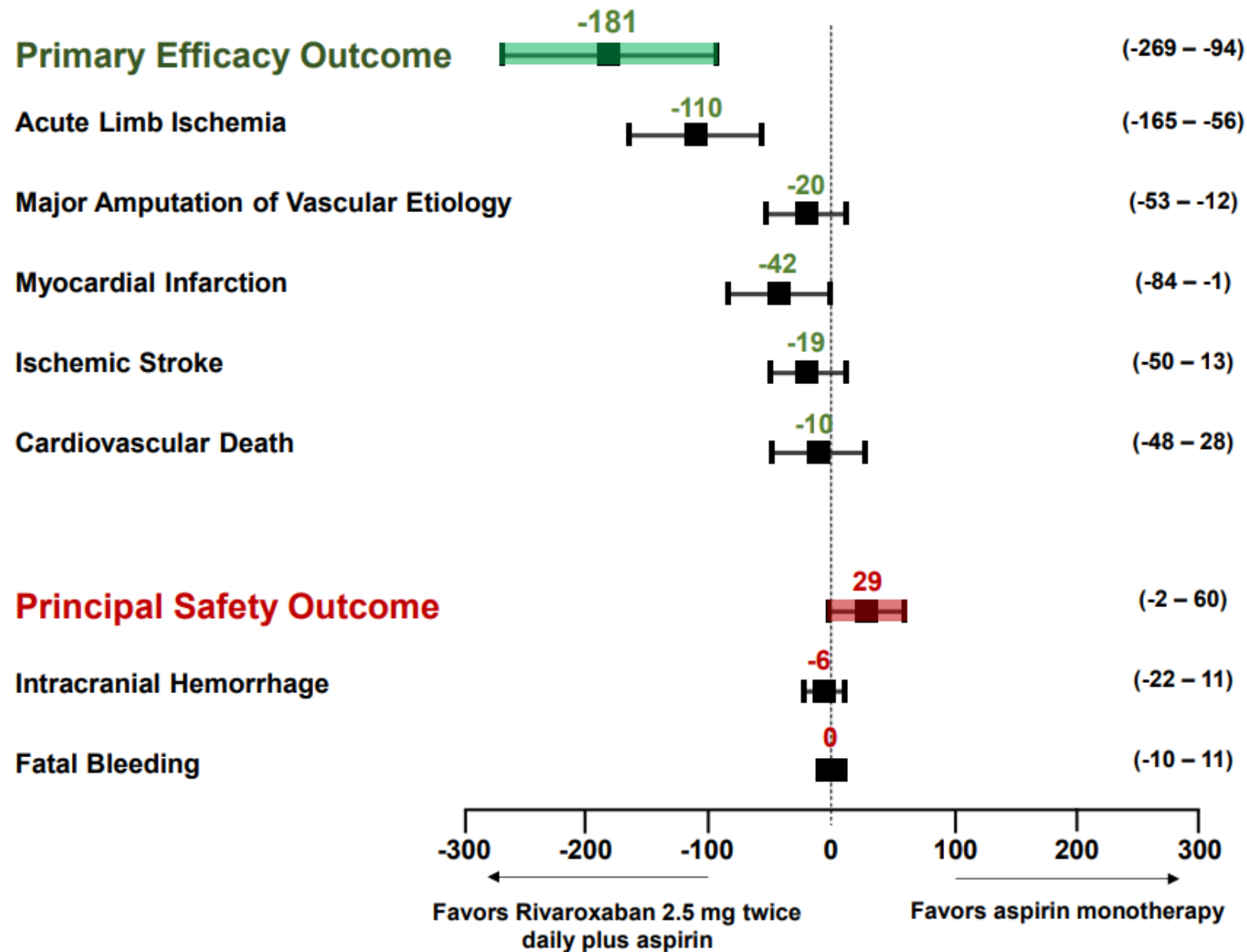
Studio Voyager PAD



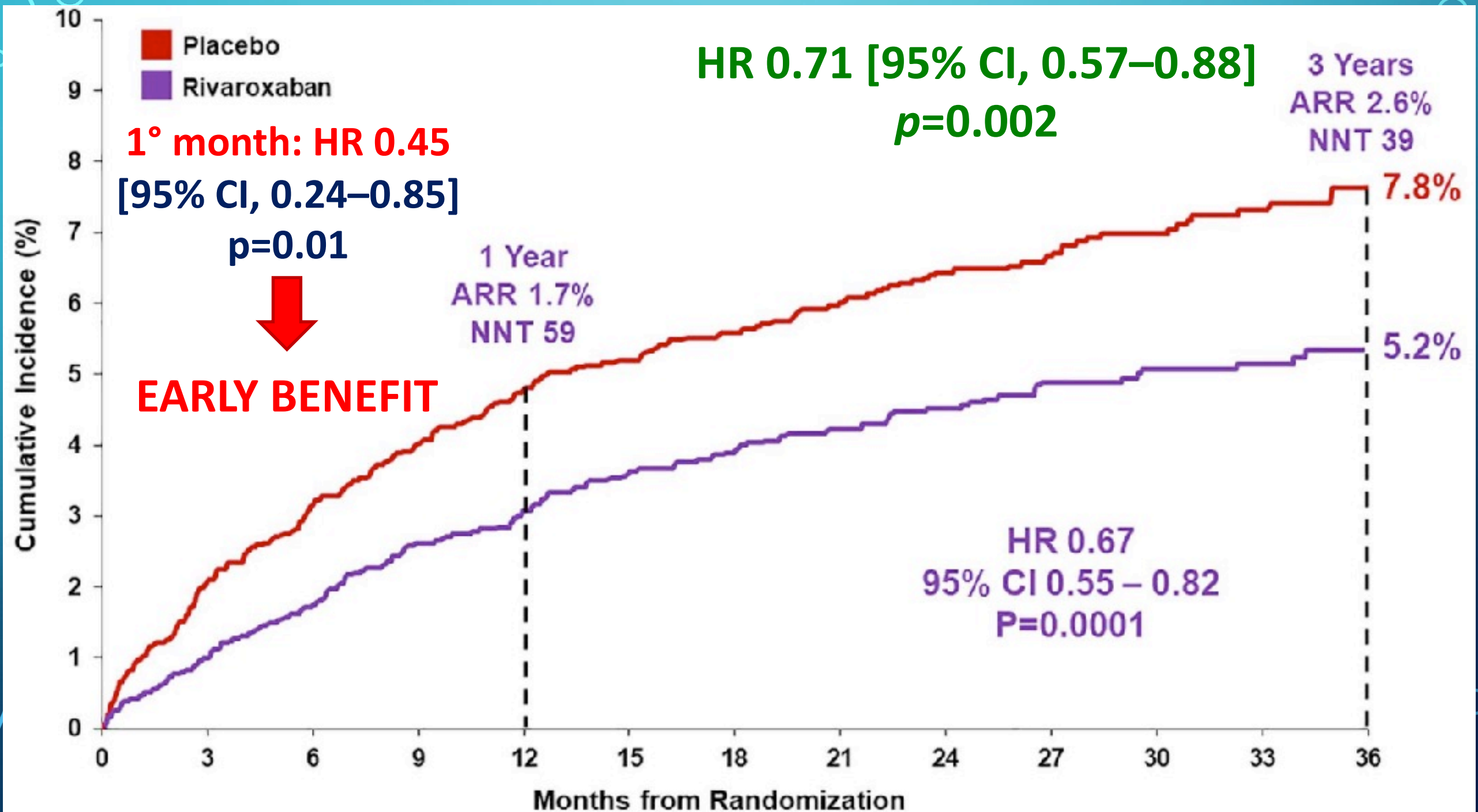
Studio Voyager PAD



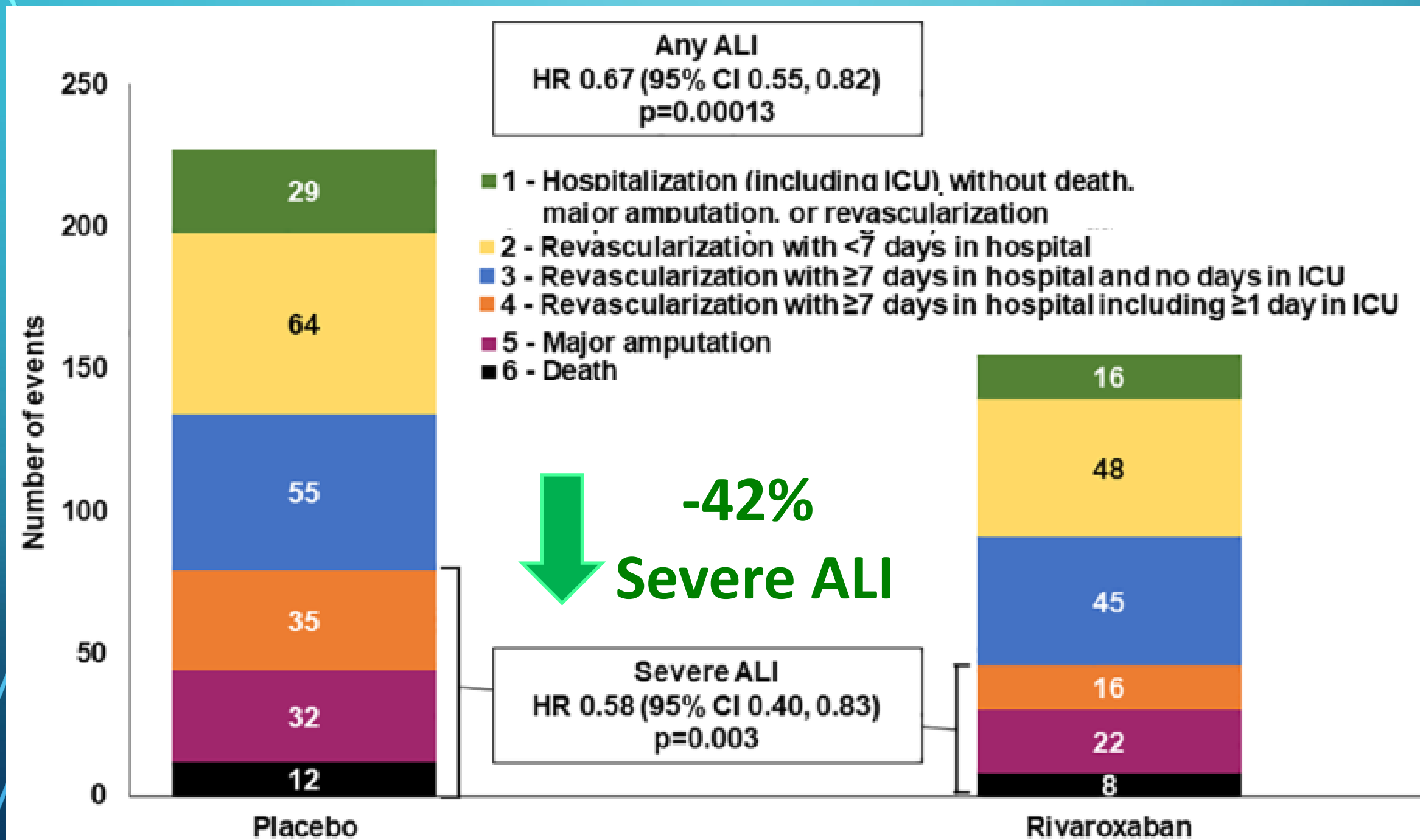
First Events Prevented and Caused for 10,000 Patients Treated with Rivaroxaban for One Year



Studio Voyager PAD subanalisi ALI



Studio Voyager PAD subanalisi ALI



Studio Voyager PAD

subanalisi tipo di rivascolarizzazione



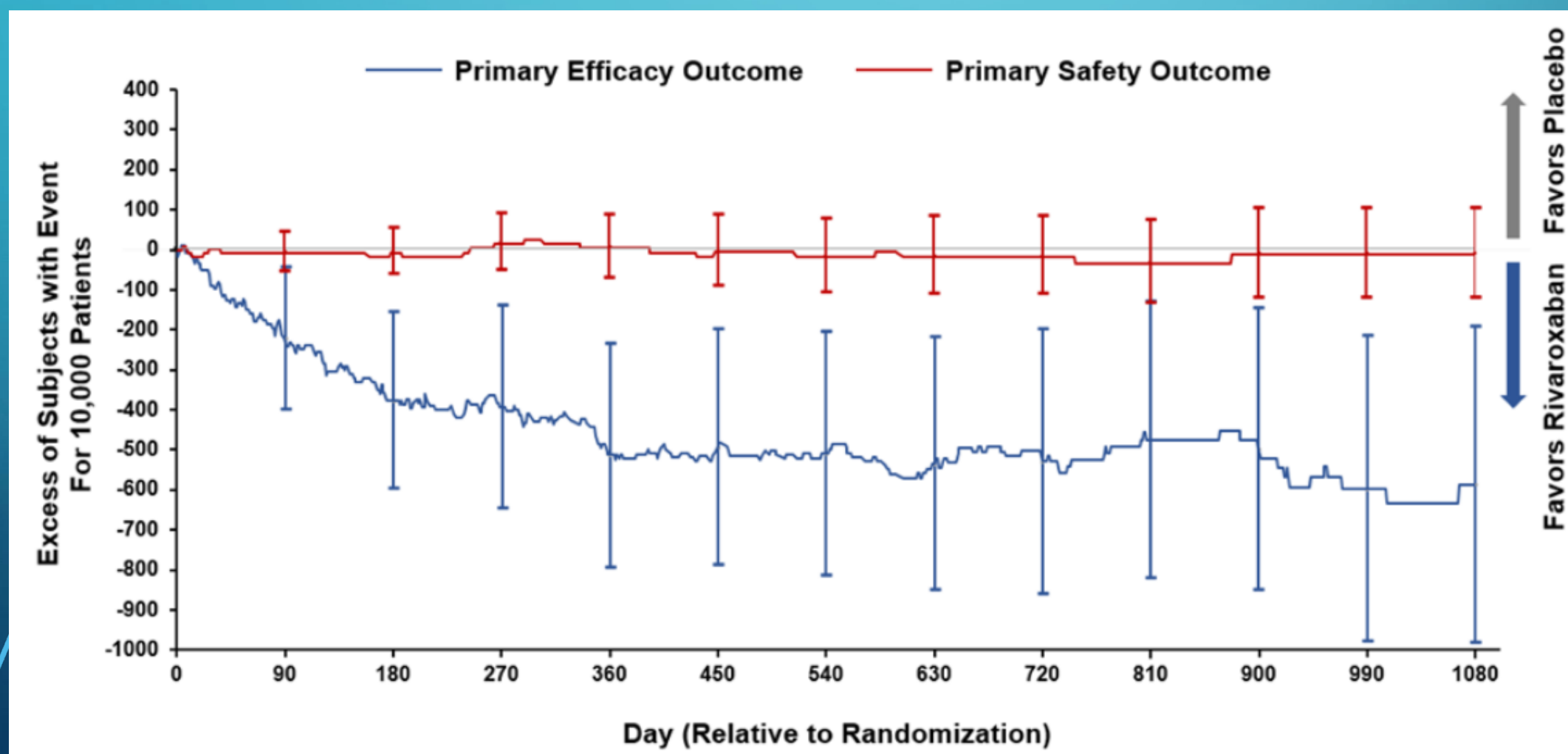
2.185 pazienti sottoposti a chirurgia



-19%

HR 0.81 [95%CI, 0.67-0.98]

p=0.026



Ogni 10000
pazienti
trattati per 1
anno:

-301 eventi
(33 IMA, 66
ictus ischemici,
141 ALI, 52
amputazioni
maggiori)

**vs 37 eventi
emorragici**



Linee guida ESC-EASD 2019 - Cardio/Diabetologi⁶

Classe

Livello di
evidenza

La terapia combinata rivaroxaban a dose vascolare (2,5 mg BID) e aspirina (100 mg OD) dovrebbe essere considerata nei pazienti con diabete e PAD sintomatica degli arti inferiori in assenza di alto rischio di sanguinamento.

Ila

B



Linee guida ESVM 2019 - Angiologi, Chirurghi Vascolari⁷

Classe

Livello di
evidenza

La terapia combinata aspirina 100 mg OD e rivaroxaban 2,5 mg BID dovrebbe essere considerata nei pazienti con PAD in assenza di alto rischio di sanguinamento o altre controindicazioni.

Ila

B



Linee guida ESVS 2019 - Chirurghi Vascolari, Angiologi⁸

Classe

Livello di
evidenza

Considera la bassa dose di aspirina e rivaroxaban 2,5 mg BID per ridurre gli eventi avversi cardiovascolari ed eventi ischemici nei pazienti con ischemia cronica degli arti inferiori.

2

B

Rimborsabilità AIFA



La rimborsabilità a carico del SSN è limitata a pazienti:

- con diagnosi di arteriopatía periferica sintomatica
- che NON necessitino di doppia terapia anti-aggregante o di terapia anticoagulante a dose piena o altra terapia anti-aggregante diversa dalla aspirina
- in aggiunta ad acido acetilsalicilico.

Arteriopatía periferica sintomatica:

- Pregresso By-pass aorto-femorale
- Pregresso by-pass dell'arto inferiore
- Pregressa rivascolarizzazione mediante angioplastica AAll
- Pregressa amputazione per malattia vascolare
- Claudicatio intermittens associata a :
 - rapporto pressione arteriosa caviglia/braccio < 0.90
 - stenosi arteriosa periferica > 50%
 - stenosi carotidea sottoposta a rivascolarizzazione o stenosi carotidea sintomatica > 50%

Scheda tecnica

Indicazione: Rivaroxaban, somministrato con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano coronaropatia o arteriopatia periferica sintomatica.

Posologia: la dose raccomandata è 2,5 mg due volte al giorno.

Modalità di assunzione: Rivaroxaban è assorbito rapidamente e le concentrazioni massime (Cmax) si riscontrano 2 - 4 ore dopo l'assunzione della compressa.

L'assorbimento orale di rivaroxaban è pressoché completo e la biodisponibilità orale è elevata (80 - 100%), indipendentemente dal digiuno o dall'assunzione di cibo.

La compressa è frantumabile e può essere somministrata anche via PEG.

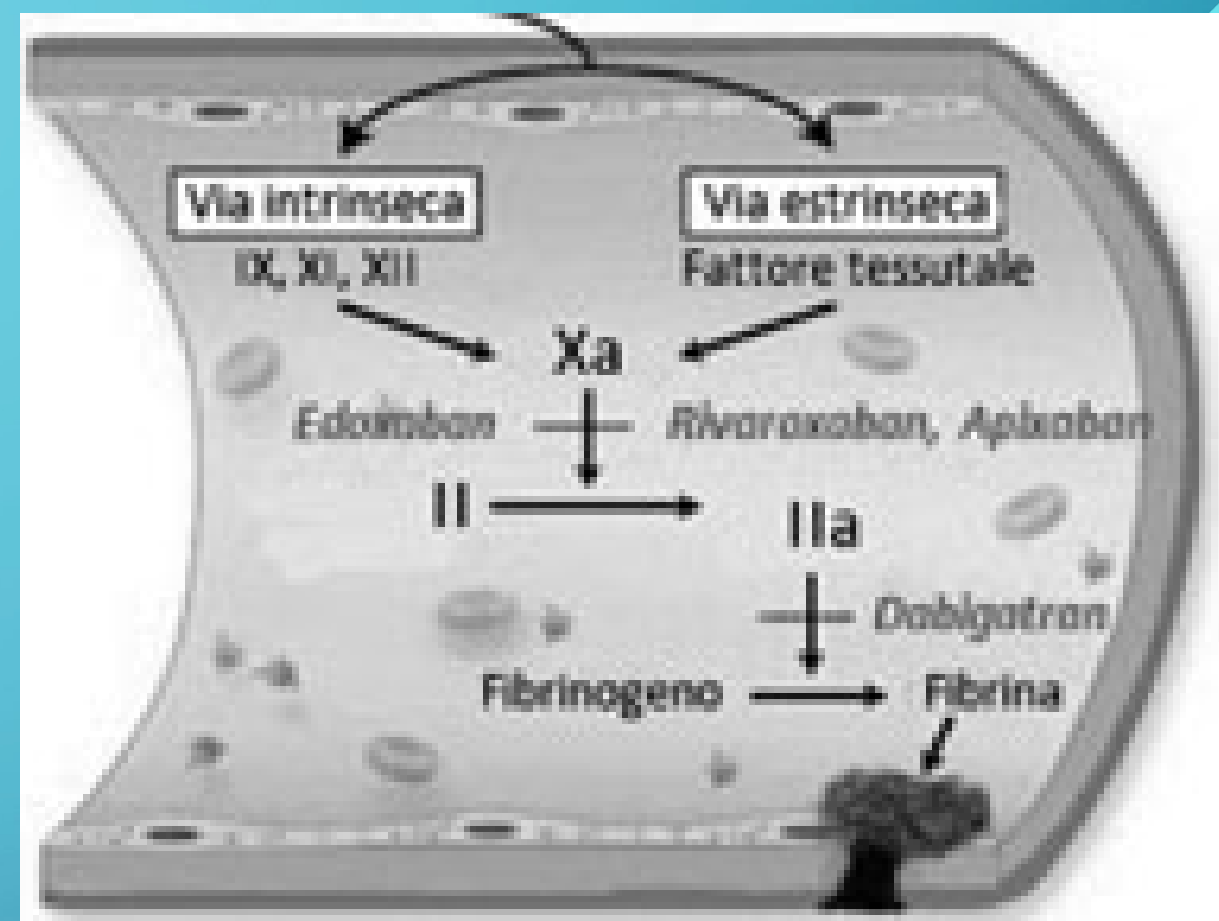
Metabolismo: del farmaco: il legame con le proteine plasmatiche è elevato (92-95%); la componente principale del legame è l'albumina sierica.

Approssimativamente i 2/3 della dose somministrata di rivaroxaban subiscono una degradazione metabolica (CYP3A4 e CYP2J2); una metà viene poi eliminata per via renale e l'altra metà per via fecale.

Il rimanente 1/3 della dose somministrata viene escreto direttamente per via renale, come principio attivo immodificato nelle urine.

Scheda tecnica

Meccanismo d'azione: Rivaroxaban è un inibitore diretto e altamente selettivo del fattore Xa. L'inibizione del fattore Xa interrompe le vie intrinseca ed estrinseca della cascata della coagulazione e inibisce sia la formazione di trombina. Rivaroxaban non inibisce la trombina (fattore II attivato) e non è stato dimostrato alcun effetto sulle piastrine.



Il tempo di protrombina (PT) valutato con Neoplastin espresso in secondi (INR è calibrato e validato solo per le cumarine) è influenzato da rivaroxaban in misura dose-dipendente ($r=0,98$). Con altri reagenti si ottengono risultati diversi.

Il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e il HepTest sono aumentati in misura dose-dipendente; tuttavia, non sono raccomandati per determinare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban.

Durante il trattamento con rivaroxaban, un monitoraggio dei parametri della coagulazione non è necessario nella pratica clinica.

Qualora clinicamente indicato, i livelli di rivaroxaban possono essere misurati mediante un test anti-fattore Xa quantitativo opportunamente calibrato.

Scheda tecnica

Compromissione renale: i limitati dati clinici relativi ai pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15 - 29 mL/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban aumentano in misura significativa. Rivaroxaban pertanto deve essere usato con cautela in questi pazienti. Non è raccomandato l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min.

Compromissione epatica: Nei pazienti cirrotici Child Pugh A sono state osservate solo lievi variazioni della farmacocinetica di rivaroxaban (aumento medio di 1,2 volte dell'AUC), pressoché paragonabili a quelle del gruppo sano di controllo. Nei pazienti cirrotici Child Pugh B, l'AUC media di rivaroxaban è risultata significativamente aumentata (2,3-2,6 volte). Questi pazienti presentavano anche ridotta eliminazione renale di rivaroxaban.

Non sono disponibili dati relativi ai pazienti con grave compromissione epatica. Rivaroxaban è quindi controindicato nei pazienti con patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C.

Popolazione anziana: non è previsto aggiustamento della dose, tuttavia porre attenzione al fatto che il rischio emorragico aumenta con l'aumentare dell'età.

Scheda tecnica

Interazioni con altri medicinali:

- ❑ Rivaroxaban non è raccomandato nei pazienti in trattamento concomitante con:
 - antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo)
 - inibitori delle proteasi del HIV (ad es. ritonavir)

Tali farmaci sono potenti inibitori del CYP3A4 e interferiscono con la P-gp (trasporto intestinale) → aumentano le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente rilevante (2,6 volte) → aumento del rischio emorragico.

I farmaci soli inibitori del CYP3A4 (es. claritromicina, eritromicina, fluconazolo) determinano aumento delle concentrazioni plasmatiche decisamente minori (1,3-1,5 volte) che generalmente non sono clinicamente rilevanti; possono invece essere potenzialmente significative in pazienti a maggior rischio di sanguinamento (anziani, pazienti con deflessione della funzione renale o epatica).

- ❑ Usare cautela se i pazienti sono trattati congiuntamente con medicinali che influiscono sull'emostasi:
 - farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)
 - inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)
 - inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI)

Scheda tecnica

Controindicazioni:

- **Emorragie clinicamente significative in atto.**
- **Lesioni o condizioni tali da costituire un rischio significativo di sanguinamento maggiore:**
 - **ulcerazione gastrica recente o in corso**
 - **varici esofagee accertate o sospette**
 - **presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento**
 - **recente traumatismo cerebrale o spinale**
 - **recente intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico**
 - **recente emorragia intracranica**
 - **malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari**
- **Trattamento concomitante con altri anticoagulanti:**
 - **eparine non frazionate**
 - **eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), tranne nel caso specifico in cui le eparine non frazionate siano somministrate a dosi necessarie per mantenere in efficienza un catetere centrale aperto, venoso o arterioso**
 - **derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.)**
 - **anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, apixaban, ecc.)**
- **In pazienti con pregresso ictus emorragico o lacunare, o ictus di qualsiasi tipo nel mese precedente.**

Scheda tecnica

Raccomandazioni posologiche prima e dopo procedure invasive e interventi chirurgici:

il trattamento con Rivaroxaban 2,5 mg deve essere interrotto, se possibile, almeno 12 ore prima dell'intervento.

Il trattamento deve essere ripreso non appena la situazione clinica lo consenta e sia stata raggiunta un'emostasi adeguata.

Gestione dell'emorragia:

Rivaroxaban deve essere interrotto o posticipato a seconda della severità del sanguinamento, considerando che il farmaco ha un'emivita compresa tra 5 e 13 ore.

In caso di difficile gestione della emorragia, si deve considerare:

- somministrazione di uno specifico agente antagonista inibitore del fattore Xa (andexanet alfa),
- somministrazione di un agente procoagulante specifico per l'inversione dell'effetto anticoagulante, come il concentrato di complesso protrombinico (PCC), il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC) o il fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa).

Tuttavia ad oggi esiste un'esperienza clinica molto limitata con l'uso di questi medicinali nei soggetti trattati con rivaroxaban.

Non si prevede che la protamina solfato e la vitamina K influiscano sull'attività anticoagulante di rivaroxaban.

Nei soggetti trattati con rivaroxaban vi è esperienza limitata con l'acido tranexamico, mentre non vi è alcuna esperienza con l'acido aminocaproico e l'aprotinina.

Non esistono né un razionale scientifico né esperienze con la desmopressina EV.

A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che rivaroxaban sia dializzabile.

Grazie!