

Manegevolezza dei DOACs

Dott.ssa Liuba Fusco

Introduzione 1

- Gli anticoagulanti orali diretti sono suddivisi in 2 classi principali: gli inibitori diretti del fattore Xa (ie, EDOXABAN, APIXABAN, RIVAROXABAN) e gli inibitori diretti della trombina (ie, DABIGATRAN).
- I DOACs hanno dimostrato la superiorità o la non inferiorità nella riduzione delle complicanze tromboemboliche con un ridotto rischio di sanguinamento rispetto alle terapie precedenti

Ruff CT, Giugliano RP et al Lancet 2014

Cohen AT et al N Eng J Med 2016

Introduzione 2

- I DOAC (Direct oral anticoagulant) sono i farmaci più usati nei pazienti con fibrillazione atriale, tromboembolismo venoso e coagulopatie.
- L'uso è aumentato negli ultimi anni soprattutto grazie agli indubbi vantaggi rispetto agli antagonisti della VIT K

Per esempio: riduzione rischio di determinati sanguinamenti, riduzione della frequenza di test clinici, meno frequenza dei follow up, onset e offset più immediati, meno interazioni con i farmaci e con gli alimenti

Linee Guida 2021

Jan Steffel, Ronan Collins, Matthias Antz, Pieter Cornu, Lien Desteghe, Karl Georg Haeusler, Jonas Oldgren, Holger Reinecke, Vanessa Roldan-Schilling, Nigel Rowell, Peter Sinnaeve, Thomas Vanassche, Tatjana Potpara, A John Camm, Hein Heidbüchel, External reviewers: Gregory Y H Lip, Thomas Deneke, Nikolaos Dargatzis, Giuseppe Boriani, Tze-Fan Chao, Eue-Keun Choi, Mellanie True Hills, Itamar de Souza Santos, Deirdre A Lane, Dan Atar, Boyoung Joung, Oana Maria Cole, Mark Field, 2021 **European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, EP Europace, 2021;** euab065, <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>

Indicazioni e controindicazioni 1

- Il termine “FA non valvolare” si riferisce alla FA in assenza di valvole meccaniche o di stenosi mitralica moderato severa (usually of rheumatic origin) che sono stati dei criteri di esclusione dalla fase III dei trial.
- The INVICTUS-program investigating the use of VKA, Rivaroxaban or Aspirin in patients with rheumatic heart disease is currently ongoing (NCT02832531).

Condition	Eligibility for NOAC	Comment
Mechanical prosthetic valve	Contraindicated	Excluded from pivotal RCTs Data indicating worse outcome ^{15,16}
Moderate to severe mitral stenosis (usually rheumatic)	Contraindicated	Excluded from pivotal RCTs Little rationale for less efficacy and safety vs. VKA
Other mild to moderate valvular disease (e.g. degenerative aortic stenosis, mitral regurgitation etc.) Bioprosthetic valve/valve repair (after >3 months postoperative)	Included in NOAC trials Acceptable	Data regarding efficacy and safety overall consistent with patients without valvular heart disease ^{12,17-22} Some data from NOAC RCTs Single RCT indicating non-inferiority to VKA ²⁴ Patients without AF usually on ASA after 3-6 months post-surgery, hence NOAC therapy acceptable for stroke prevention if diagnosed with AF
Severe aortic stenosis	Limited data (excluded in RE-LY)	No pathophysiological rationale for less efficacy and safety Most will undergo intervention
Transcatheter aortic valve implantation	Acceptable	Single RCT + observational data May require combination with APT ^{25,26}
Percutaneous transluminal aortic valvuloplasty	With caution	No prospective data May require combination with APT
Hypertrophic cardiomyopathy	Acceptable	No rationale for less efficacy and safety vs. VKA Observational data positive for NOACs ³³⁻³⁶

Indicazioni e controindicazioni 2

- Until recently, oral anticoagulation (OAC) in patients with AF and biological valves or after valve repair constituted a grey area:
- In the 'Rivaroxaban for Valvular Heart Disease and Atrial Fibrillation' (RIVER) trial rivaroxaban was non-inferior to warfarin regarding the mean time until the combined endpoint of death, major cardiovascular events, or major bleeding at 12 months in 1005 patients with AF or flutter and a bioprosthetic mitral valve.
- Similarly, edoxaban was non-inferior in 220 patients included in the 'Efficacy and Safety of edoxabaN in Patients After Heart Valve Repair or Bioprosthetic vaLve Replacement' (ENAVLE) trial (presented at ACC 2020).

Indicazioni e controindicazioni 3

- Controindicati in gravidanza e nei pazienti pediatrici
- Pazienti con FA e sindrome antifosfolipidi dovrebbero essere trattati con VKA

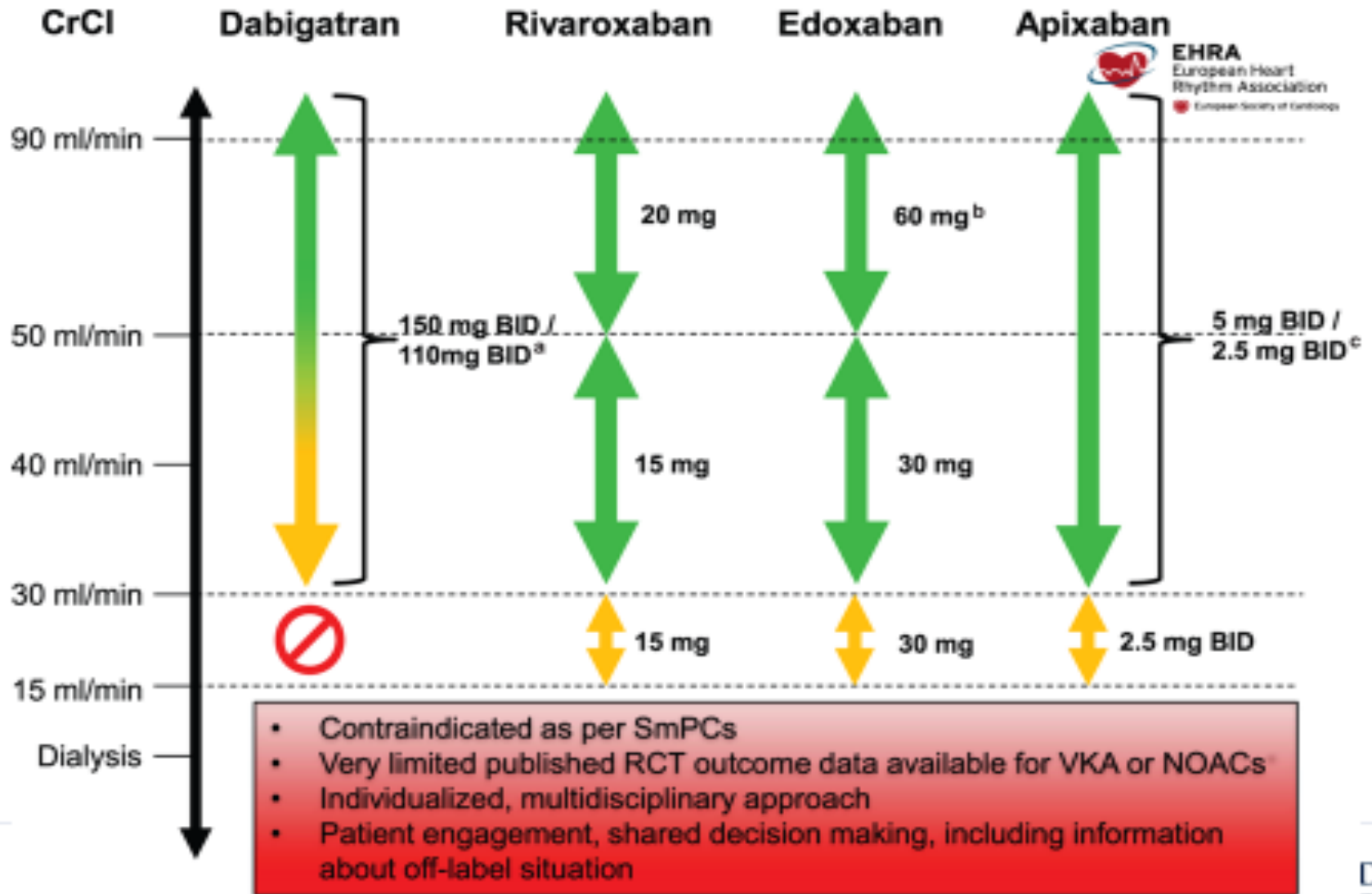
Punti di manegevolezza

Per cogliere in pieno l'utilità e la manegevolezza di questi farmaci bisogna conoscerne le caratteristiche soprattutto in determinati scenari clinici che andremo ad esaminare.

1. Comorbidity principali che modificano la farmacocinetica
2. Cosa fare in caso di: dose mancata, assunzione dose doppia, assunzione dose incerta
3. Interazioni che modificano farmaco dinamica e farmacocinetica
4. Gestione preoperatoria e gestione sanguinamenti
5. Timing dei controlli

Comorbidity: insufficienza renale

- I pz con IR hanno un rischio aumentato sia tromboembolico che emorragico
- Tutti i DOACs sono eliminati per via renale (in particolare il Dabigatran)
- Prima di decidere la dose va quindi stabilita la funzione renale con la formula di Cockcroft-Gault CrCl
- In generale tutti i DOACs sono sicuri ed efficaci in pz con moderato CKD(CrCl 30-50 mL/min)
- Le dosi di Dabigatran, edoxaban, rivaroxaban devono essere modificate in base alla funzione renale



Comorbidity: insufficienza epatica

- I pz con insufficienza epatica hanno un rischio aumentato sia tromboembolico che emorragico
- Rivaroxaban e apixaban richiedono un metabolismo con l'attività del Citocromo P 450
- Le restrizioni all'uso sono basate sulla classificazione di Child-Pugh (in caso di disfunzione severa è approvato solo l'uso di warfarin)
- Dabigatran, apixaban ed edoxaban sono delle opzioni accettabili senza modifica della dose in pz con disfunzione epatica moderata

Baseline assessment:

- H/o thromboembolism or bleeding?
- Relevant co-medications and over-the-counter drugs?
- CBC, liver function test, PT/INR, aPTT, renal function
- High bleeding risk (e.g., H/o major bleeding (varices), uncontrolled alcohol intake, etc.)?

Highest risk patients →

Consider no anti-thrombotic therapy or evaluate alternative stroke prevention strategy



All other patients ↓

Parameter	1 point	2 points	3 points
Encephalopathy	No	Grade 1-2	Grade 3-4
Ascites	No	Mild	≥ Moderate
Bilirubin	< 2 mg/dL	2-3 mg/dL	> 3 mg/dL
	< 34 μmol/L	34-50 μmol/L	> 50 μmol/L
Albumin	> 3.5 g/dL	2.8-3.5 g/dL	< 2.8 g/dL
	> 35 g/L	28-35 g/L	< 28 g/dL
INR	< 1.7	1.71-2.30	>2.30

NOAC Use recommendations in liver disease			
	A (<7 pts)	B (7-9 pts)	C (>9 pts)
Dabigatran	Normal dose	Use with caution	Not recommended
Apixaban			
Edoxaban			
Rivaroxaban		Not recommended	

- ✓ Assess Child-Pugh score
- ✓ Check NOAC use recommendations in liver disease
- ✓ Check for drug-drug interactions
- ✓ Discuss in multidisciplinary team

- Close follow-up (see also Fig. 3)**
- Signs of (occult) bleeding?
 - Adherence? Side effects?
 - (New) co-medications, incl. NSAIDs, aspirin, OTC?
 - CBC, liver function, PT/INR, aPTT, renal function
 - Continue bleeding risk minimization strategies
 - Re-enforce education, incl. alcohol abstinence

Dose non assunta

- Per I DOAC che prevedono la doppia dose nelle 24 h, la dose dimenticata può essere presa fino a 6 h dopo l'orario previsto.
- Per I DOAC che prevedono un solo dosaggio , la dose dimenticata può essere presa fino a 12 h dopo l'orario previsto

Assunzione Dose Doppia

- In caso il pz ha assunto una doppia dose:
- Per i DOAC a doppio regime , si può saltare la dose prevista 12 h dopo e riprendere il regolare regime dopo 24 h
- Per i DOAC a singolo regime, il pz deve continuare la dose normale senza modificare la dose del giorno dopo.

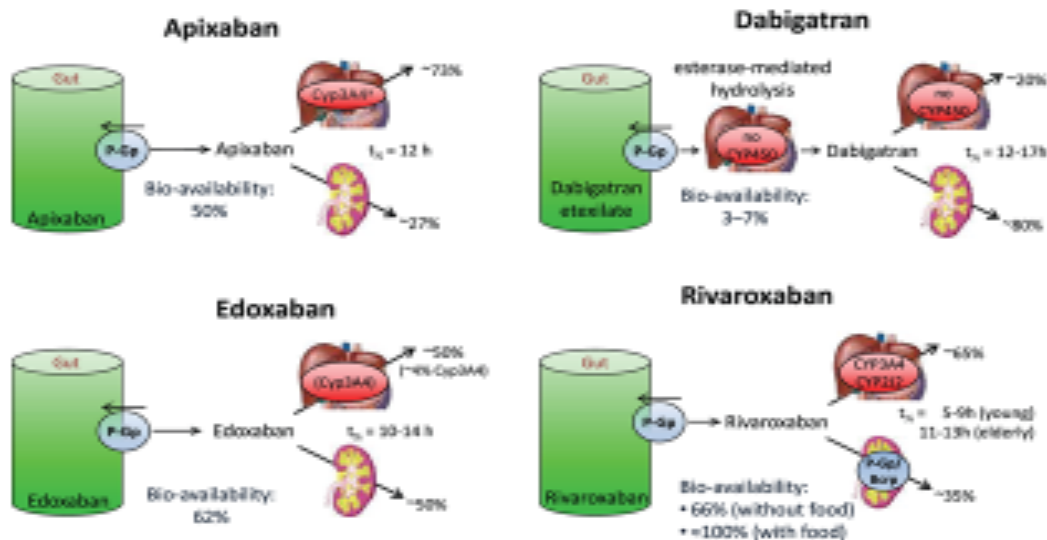
Dose assunta incerta

- For NOACs with a BID dosing regimen, it is generally advisable to not take another tablet/capsule, but to continue with the regular dose regimen, i.e. starting with the next dose at the 12 h interval.
- For NOACs with a QD dosing regimen, when thromboembolic risk is high (CHA₂DS₂-VASc ≥ 3), it may generally be advisable to take another tablet 6–8 h after the original (uncertain) intake and then continue the planned dose regimen. In case the thromboembolic risk is low (CHA₂DS₂-VASc ≤ 2) we advise to wait until the next scheduled dose.

INTERAZIONI

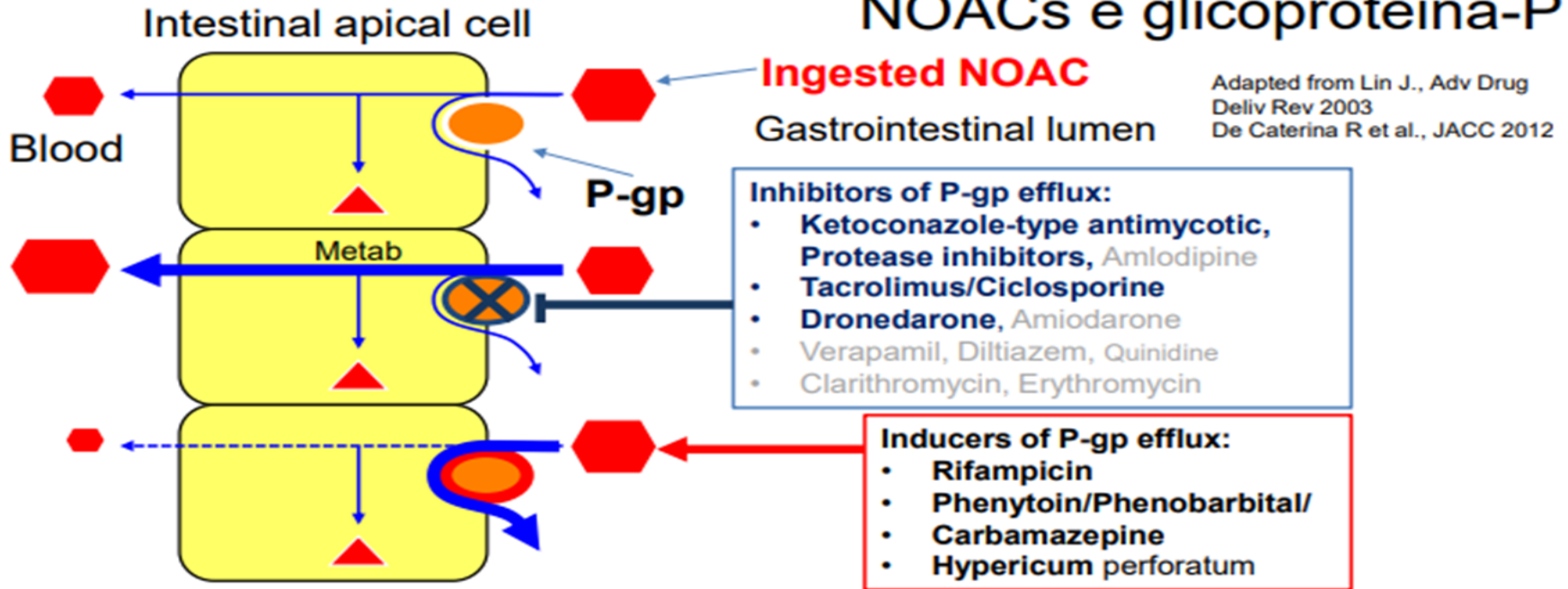
- An important interaction mechanism for most NOACs consists of significant GI re-secretion over a P-glycoprotein (P-gp) transporter after absorption in the gut. P-gp is also involved in active renal secretion of NOACs. Competitive inhibition of the P-gp pathway will result in increased plasma levels, which needs to be considered since many drugs used in AF patients are P-gp inhibitors (e.g. verapamil, dronedarone, amiodarone, ranolazine, and quinidine).
- CYP3A4-type cytochrome P450-dependent elimination is relevantly involved in the hepatic clearance of rivaroxaban and apixaban. Strong cytochrome P (CYP) 3A4 inhibition or induction may affect plasma concentrations, and should be evaluated in context. Non-metabolic clearance of apixaban is diverse (including excretion of the unchanged compound by >50%).
- In general, NOAC use is not advisable in combination with drugs that are strong inhibitors of both P-gp and/or CYP3A4. Conversely, strong inducers of P-gp and/or CYP3A4 (such as rifampicin, carbamazepine, etc.) will markedly reduce NOAC plasma levels; concomitant use with NOACs should be avoided or used with great caution and surveillance.

Figure 5 Absorption and metabolism of the different NOACs. There are interaction possibilities at the level of ...

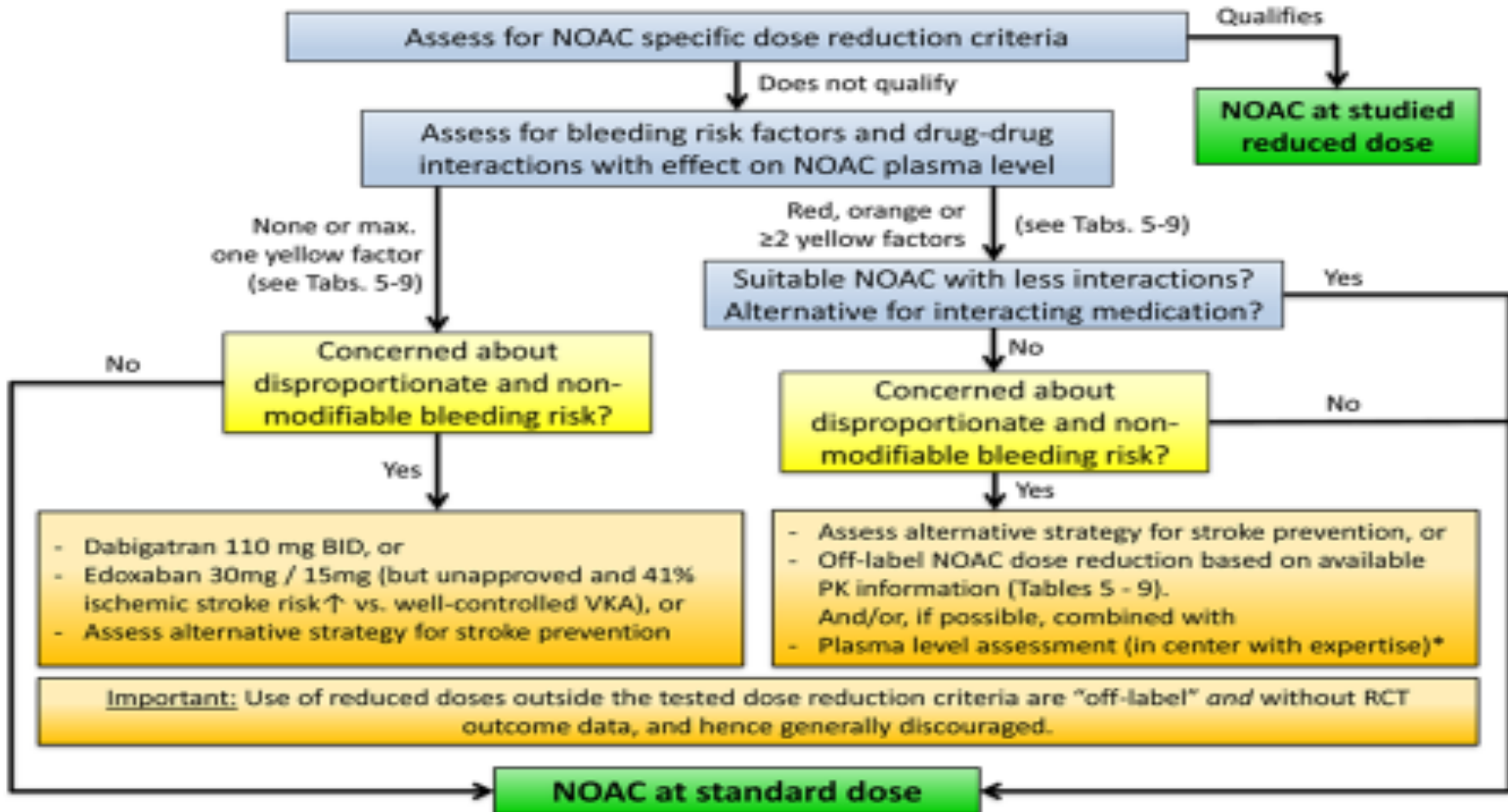


	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Bio-availability	3–7%	50%	62% ¹⁷	66% without food Almost 100% with food
Prodrug	Yes	No	No	No
Clearance non-renal/renal of absorbed dose (if normal renal function; see also Section 8)	20%/80%	73%/27% ¹⁸	50%/50% ⁹	65%/35%
Liver metabolism: CYP3A4 involved	No	Yes (elimination; minor CYP3A4 contribution) ¹⁹	Minimal (<4% of elimination)	Yes (elimination)
Absorption with food	No effect	No effect	6–22% more ²⁰	+39% more ²¹
Intake with food recommended?	No	No	No official recommendation yet	Mandatory
Absorption with H2B/PPI	-12–30% ^{22–24}	No effect	No effect	No effect ^{21,25}
Asian ethnicity	+25% ²⁴	No effect	No effect ²⁰	No effect
GI tolerability	Dyspepsia 5–10%	No problem	No problem	No problem
Elimination half-life	12–17 h ²³	12 h	9–11 h ⁹	5–9 h (young) 11–13 h (elderly)

NOACs e glicoproteina-P



	Dabigatran (Pradaxa) (107)	Rivaroxaban (Xarelto) (108)	Apixaban (Eliquis) (109)	Edoxaban (Savaysa) (24)
Mechanism of action	Direct thrombin inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor
Drug interactions	Avoid concomitant use with P-gp inducers (e.g., rifampin). P-gp inhibitors and impaired renal function can lead to increased exposure to dabigatran: avoid concomitant use with severe renal impairment (<30 ml/min); for moderate renal impairment reduce dose to 75 mg twice daily when used concomitantly with dronedarone or systemic ketoconazole	Avoid concomitant use with strong dual inhibitors of CYP3A4 and P-gp (e.g., ketoconazole, ritonavir, erythromycin) or reduce apixaban dose Avoid concomitant use with strong dual inducers of CYP3A4 and P-gp (e.g., rifampin, phenytoin, carbamazepine) Avoid concomitant use with other anticoagulants	Avoid concomitant use with strong dual inhibitors of CYP3A4 and P-gp (e.g., ketoconazole, ritonavir, erythromycin) or reduce apixaban dose Avoid concomitant use with strong dual inducers of CYP3A4 and P-gp (e.g., rifampin, phenytoin, carbamazepine) Concomitant use with antiplatelet agents, fibrinolytic agents, heparin, aspirin, and chronic	Avoid concomitant use with P-gp inducers (e.g., rifampin)



NOAC Administration: With or Without Food

Apixaban

Can be taken with or without food

Dabigatran

Yes -- may lessen risk of dyspepsia

Edoxaban

Can be taken with or without food

Rivaroxaban

Yes -- should be taken with a meal

- Requirement to take with food might have a negative influence on adherence

Gestione dei sanguinamenti 1

1. Determinare se si tratta di un sanguinamento maggiore ovvero se presenta almeno una delle seguenti caratteristiche:

- Sito critico: intracranico, intraoculare, spinale, toracico, intra addominale, retroperitoneale, intraarticolare, intramuscolare.
- Instabilità emodinamica
- Un calo dell'emoglobina maggiore o uguale a 2g/dL o la somministrazione di 2 o più unità di eritrociti concentrati

Gestione dei sanguinamenti 2

2. Stimare la concentrazione di DOAC nel plasma e determinare quando è stata assunta l'ultima dose

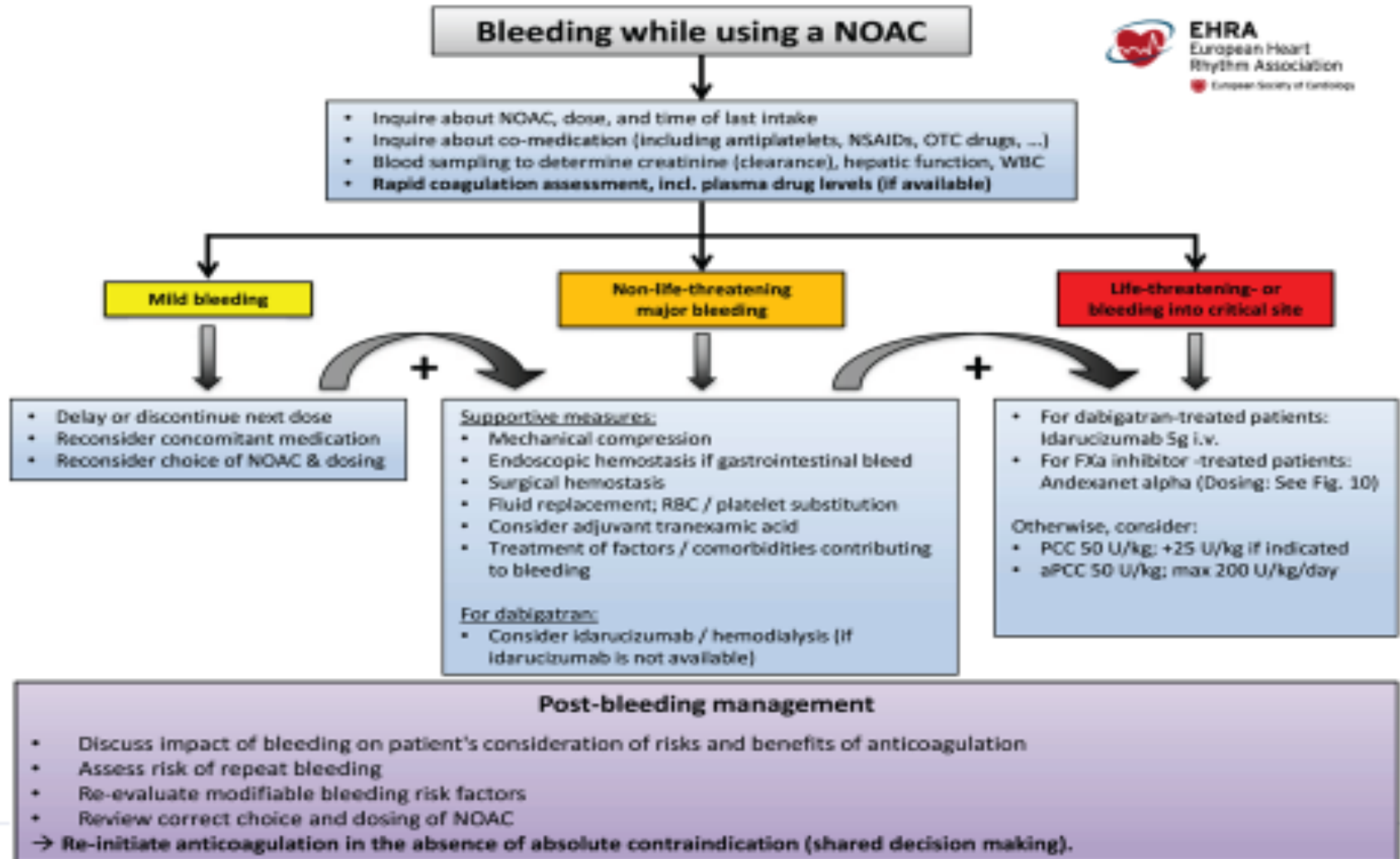
Test della coagulazione per determinare l'effetto residuo anticoagulante (PT/INR, aPTT, TT, Anti-Xa assay)

3. Valutare la funzione epatica perché una disfunzione potrebbe essere associata a coagulopatie e ridurre il metabolismo di alcuni agenti anticoagulanti

4. Valutare la funzione renale perché potrebbe determinarsi un livello più alto nel sangue e una emivita più lunga

Trattamenti in caso di sanguinamento

- Reversal Agents for Currently available DOACS (Andexanet alfa, Idarucizumab)
- Nonspecific Anticoagulation Reversal Agents(Prothrombin complex concentrate, Activated prothrombin complex concentrate)
- Supportive measures (mechanical compression, endoscopic hemostasis, surgical hemostasis, fluid replacement, RBC substitution, Platelet substitution, antifibrinolytic therapy, diuresis)



Ripresa della terapia

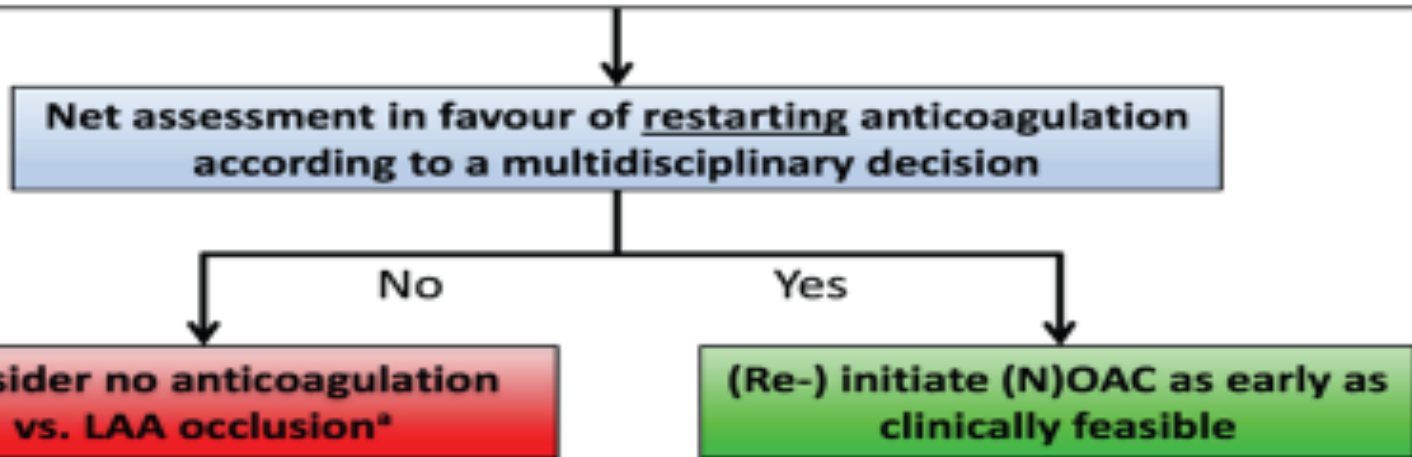
- Dipende da multipli fattori e richiede una valutazione sul singolo paziente che include comorbidità, preferenze personali e il setting di cura.
- Non c'è un consenso tra le società mediche

Continuing / Restart NOAC?



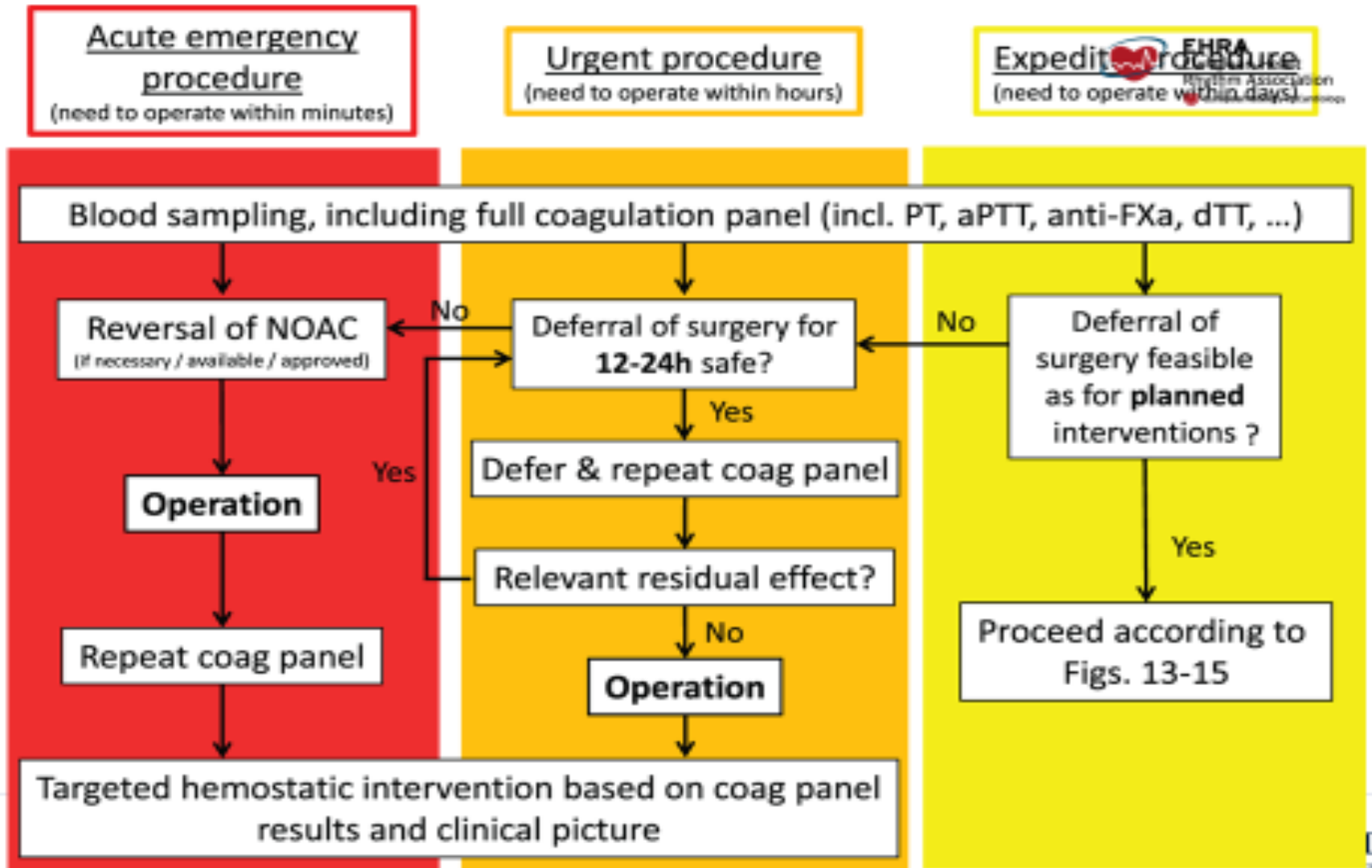
Consider factors favouring withholding vs. (re-)starting anticoagulation, e.g.:

- Unidentifiable site of bleeding
- Multiple angiodysplasias in the GI tract
- No reversible / treatable cause?
- Bleeding during treatment interruption
- Chronic alcohol abuse
- Older age
- Careful re-assessment of stroke and bleeding risk




Pz che richiedono un intervento urgente

- Se c'è necessità di un intervento urgente, il DOAC va sospeso immediatamente
- In tutte le situazioni è consigliato ottenere dati sullo stato della coagulazione (including PT, aPTT, anti-FXa, or dTT/ECA etc)



Pz che richiedono procedure chirurgiche

- La chirurgia invasiva richiede la sospensione temporanea dei DOAC
- Molte procedure meno invasive e a basso rischio di sanguinamento potrebbero anche non richiedere la sospensione della terapia anticoagulante
- Vanno comunque tenute in considerazione le caratteristiche del pz e il tipo di intervento

	Dabigatran		Apixaban - Edoxaban - Rivaroxaban 	
No perioperative bridging with LMWH / UFH				
Minor risk procedures: - Perform procedure at NOAC trough level (i.e., 12 h / 24 h after last intake). - Resume same day or latest next day.				
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50-79 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h		
CrCl 30-49 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h		
CrCl 15-29 ml/min	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	
CrCl < 15 ml/min	No official indication for use			

Important:

- Timing of interruption may require adaptation based on individual patient characteristics (Fig. 13)
- In patients / situations with risk of NOAC accumulation (renal insufficiency, older age, concomitant medication, see Fig. 6) pausing the NOAC 12-24 hours earlier may be considered.^{207,208}
- Resume full dose of NOAC 24h after low-risk- and 48 (-72) h after high-risk interventions

		Day -4	Day -3	Day -2	Day -1	Day of surgery	Day +1	Day +2
Minor risk	Dabi					No bridging		
	Apix					No bridging		
	Edo / Riva (AM intake)					No bridging		
	Edo / Riva (PM intake)					No bridging		
Low risk	Dabi					No bridging		
	Apix					No bridging		
	Edo / Riva (AM intake)					No bridging		
	Edo / Riva (PM intake)					No bridging		
High risk	Dabi			No bridging (heparin / LMWH)		No bridging	Consider prophylactic dose postoperative heparin as per hospital protocol	
	Apix			No bridging (heparin / LMWH)		No bridging	Consider prophylactic dose postoperative heparin as per hospital protocol	
	Edo / Riva (AM intake)			No bridging (heparin / LMWH)		No bridging	Consider prophylactic dose postoperative heparin as per hospital protocol	
	Edo / Riva (PM intake)			No bridging (heparin / LMWH)		No bridging	Consider prophylactic dose postoperative heparin as per hospital protocol	

Important: Timing of interruption may require adaptation based on individual patient characteristics (Fig. 13)

Timing dei controlli

TIPOLOGIA DI PAZIENTE	ESAMI PREVISTI	TIMING DEI CONTROLLI
Pazienti con età <75 anni e con clearance della creatinina > 60 ml/min (Cockroft-Gault)	Emocromo, funzionalità renale (creatinina e clearance della creatinina), funzionalità epatica	Annuale
Pazienti con età >75 anni e/o con clearance della creatinina 30-60/ml/min (Cockroft-Gault)	Emocromo, funzionalità renale (creatinina e clearance della creatinina), funzionalità epatica	Semestrale
Pazienti con clearance della creatinina 15-30 ml/min (Cockroft-Gault)	Emocromo, funzionalità renale (creatinina e clearance della creatinina), funzionalità epatica	Trimestrale

CONTROLLI DURANTE IL FOLLOW-UP

	CONSIDERAZIONI	FREQUENZA
COMPLIANCE	Istruire il paziente a portare in visione il farmaco non ancora utilizzato: annotare e calcolare l'aderenza media	AD OGNI VISITA
	Educare il paziente sull'importanza di attenersi rigorosamente allo schema di assunzione	AD OGNI VISITA
TROMBOEMBOLISMO	Patologie vascolari acute	AD OGNI VISITA
EMORRAGIA	In caso di sanguinamento anche prolungato ma a basso rischio: valutare misure preventive possibili e motivare il paziente a continuare con diligenza la terapia anticoagulante	AD OGNI VISITA
	In caso di sanguinamento rischioso o con impatto sulla qualità della vita: valutare misure preventive possibili, consultare il centro TAO	
EFFETTI COLLATERALI NOTI E NON NOTI		AD OGNI VISITA
TERAPIE CONCOMITANTI		AD OGNI VISITA
ANALISI EMATICHE		ANNUALE

Conclusioni

- I DOACs si sono ormai dimostrati farmaci sicuri, efficaci e maneggevoli
- Le linee guida e i dati che provengono dal mondo reale ci forniscono indicazioni dettagliate su come il clinico si deve comportare in varie situazioni cliniche