

IL LABORATORIO NELLA GESTIONE DEI DOAC

SOPHIE TESTA

*Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologiche
CENTRO EMOSTASI E TROMBOSI
Istituti Ospitalieri di Cremona*

PUNTI DI DISCUSSIONE

- Qualche aspetto di farmacologia
- Perchè e Quando è utile al clinico conoscere i livelli dei DOAC?
- Quali test?

DOAC

Studi di farmacologia hanno mostrato che la risposta anticoagulante è prevedibile in condizioni cliniche "standard"

Da ciò è derivato:

Somministrazione a dosaggio fisso giornaliero

La non indicazione al monitoraggio di laboratorio

Non "necessita" di antidoti (breve emivita)

1. Diversa percezione delle necessità sanitarie dei pazienti in trattamento cronico con DOAC

2. Le indicazioni date dal Piano Terapeutico (procedura amministrativa) vengono considerate come modello sanitario gestionale

MA

Si osserva che:

Esiste ampia variabilità intra/inter individuale
Modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche in
relazione a: interazioni farmacologiche, insuff. renale, insuff.
epatica, età, peso.

FARMACOLOGIA

Table II. Pharmacokinetics of warfarin and the new oral anticoagulants

Characteristics	Warfarin	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Betrixaban	Edoxaban
Molecular weight (Da)	308	628	460	436	452	548
Bioavailability (%)	98	6–7	66	63–79	40–80 ^a	50 ^a
t_{max} (h)	72–120	2–3	1–3	2–4	NR	2–3
$t_{1/2}$ (h)	20–60	7–17	8–15	7–13	5 ^b	9–11
Protein binding (%)	99	35	87	95	NR	54
Food effect	Yes	Delayed absorption	No	Delayed absorption	No	No
Dosing regimen	od	bid	bid	od	od	od
Metabolism/elimination	100% liver	80% renal 20% liver	27% renal	35% renal	5% renal	35% renal
Substrate CYP	2C9, 3A4	No	3A4	3A4, 2J2	No	3A4
Substrate P-gp	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Food interaction	Yes	No	No	No	No	NR
Monitoring required	INR	No	No	No	No	No
Target	II, VII, IX, X, P-S, P-C	II	Xa	Xa	Xa	Xa
a	33% unchanged and 33% inactive metabolite.					
b	In animals.					
	AVK	aIIa	aXa			

Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics



Sophie Testa ^{a*}, Armando Tripodi ^b, Cristina Legnani ^c, Vittorio Pengo ^d, Rosanna Abbate ^e, Claudia Dellanoce ^a, Paolo Carraro ^f, Luisa Salomone ^c, Rita Paniccia ^e, Oriana Paoletti ^a, Daniela Poli ^f, Gualtiero Palareti ^g, for the START-Laboratory Register

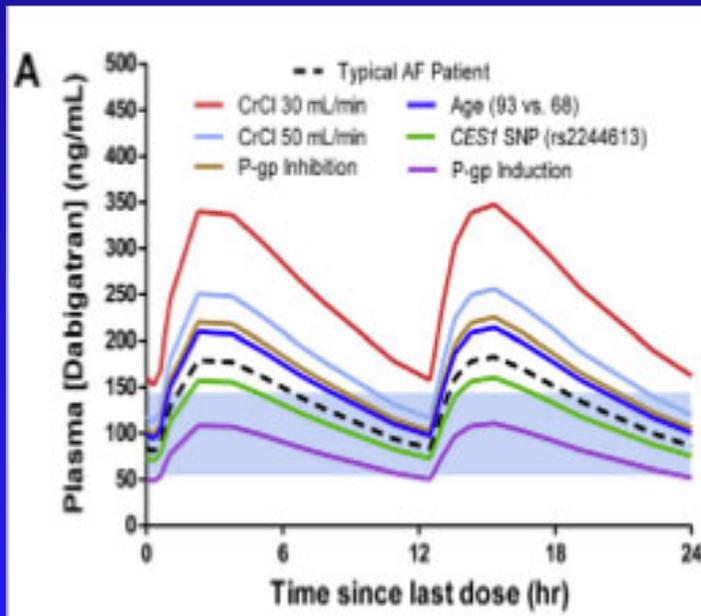
FARMACO	Basale (ng/ml) media (min-max)	Picco (ng/ml) media (min-max)
Dabigatran 110 mgx2/die	93 (14-386)	190 (31-651)
Dabigatran 150mgx2/die	91 (16-494)	210 (43-538)
Rivaroxaban 15mg/die	27 (0-88)	208 (77-393)
Rivaroxaban 20mg/die	41 (5-119)	235 (61-449)
Apixaban 2,5mgx2/die	79 (26-248)	192 (55-300)
Apixaban 5 mgx2/die	113 (42-283)	200 (102-416)

VARIABILITA'

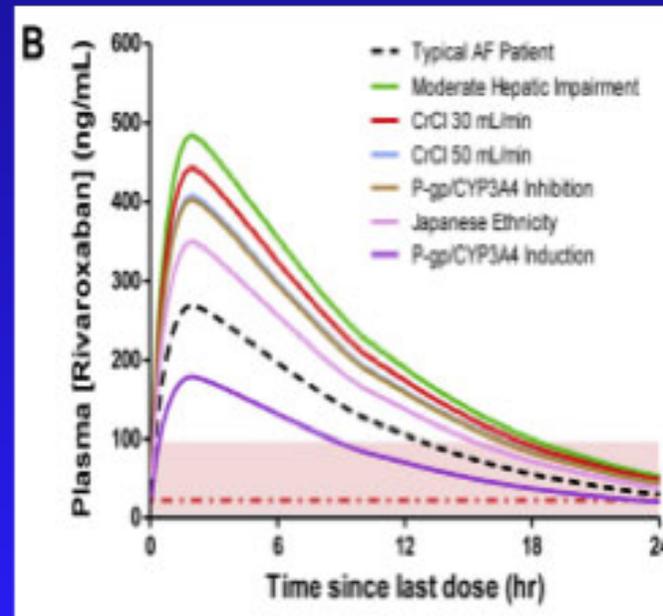
- Sesso
- Età
- Peso
- Interazioni farmacologiche
- Funzione renale
- Funzione epatica
- *Polimorfismi dei sistemi enzimatici*

VARIABILITA'

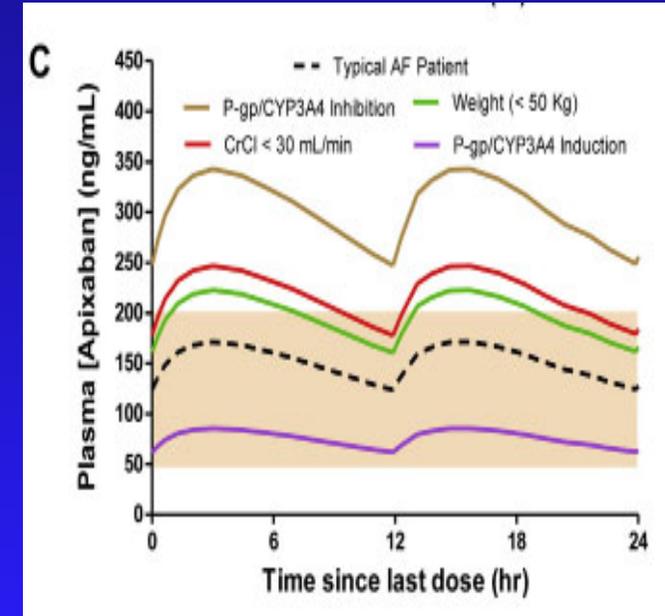
- Quale farmaco?
- A che ora è stata assunta l'ultima dose?



Dabigatran



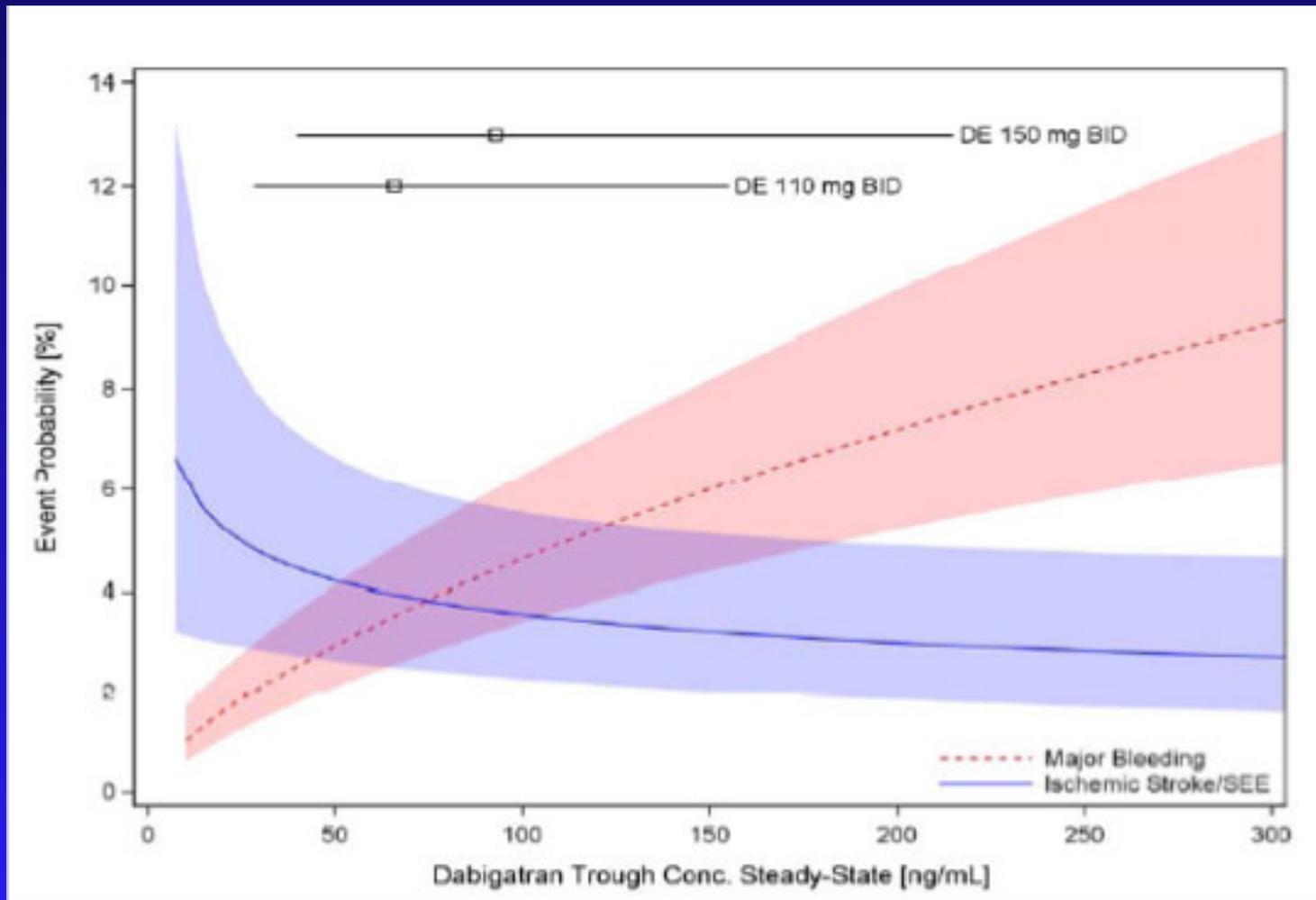
Rivaroxaban



Apixaban

**PERCHE' E' UTILE AL CLINICO
CONOSCERE I LIVELLI DI
ANTICOAGULAZIONE?**

The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients in the RE-LY Trial



THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry

BLEEDING RATES PER 100 PATIENT-YEARS

	All patients	SPAF	VTE	P value: SPAF vs VTE
n (%)	1775 (100)	1200 (67.6)	575 (32.4)	
Any bleeding, % (95% CI)	59.4 (55.2-63.9)	59.3 (54.4-64.6)	59.6 (51.7-68.4)	.4989
Minor bleeding, % (95% CI)	36.3 (33.2-39.7)	35.8 (32.2-39.7)	37.8 (31.8-44.6)	.4199
NMCR bleeding, % (95% CI)	19.7 (17.6-22.1)	20.7 (18.1-23.5)	17.2 (13.5-21.6)	.1585
Major bleeding, % (95% CI)	3.4 (2.6-4.4)	3.1 (2.2-4.3)	4.1 (2.5-6.4)	.2849

Beyer-Westendorf J, Blood 2014

PUBMED, 2016: PIU' DI 160 CASE REPORT

Life-threatening bleeding in four patients with an unusual excessive response to dabigatran: Implications for emergency surgery and resuscitation

Fatal intracerebral bleeding under rivaroxaban

Claudia Stöllberger *, Adam Bastovansky, Josef Finsterer

The Use of Dabigatran in Elderly Patients

Matthieu Legrand, MD; Joaquim Mateo, MD; Alice Aribaud; Sixtine Ginisty, MD; Pirayek Eftekhari, MD; Patrice Tran Ba Huy, MD, PhD; Ladovic Drouet, MD, PhD; Didier Payen, MD, PhD

Dabigatran-Induced Gastrointestinal Bleeding in an Elderly Patient with Moderate Renal Impairment

Maura K Wychowski and Peter A Kouides

Acute-onset severe gastrointestinal tract hemorrhage in a postoperative patient taking rivaroxaban after total hip arthroplasty: a case report

Journal of Medical Case Reports 2012, 6:129 doi:

CASE REPORT

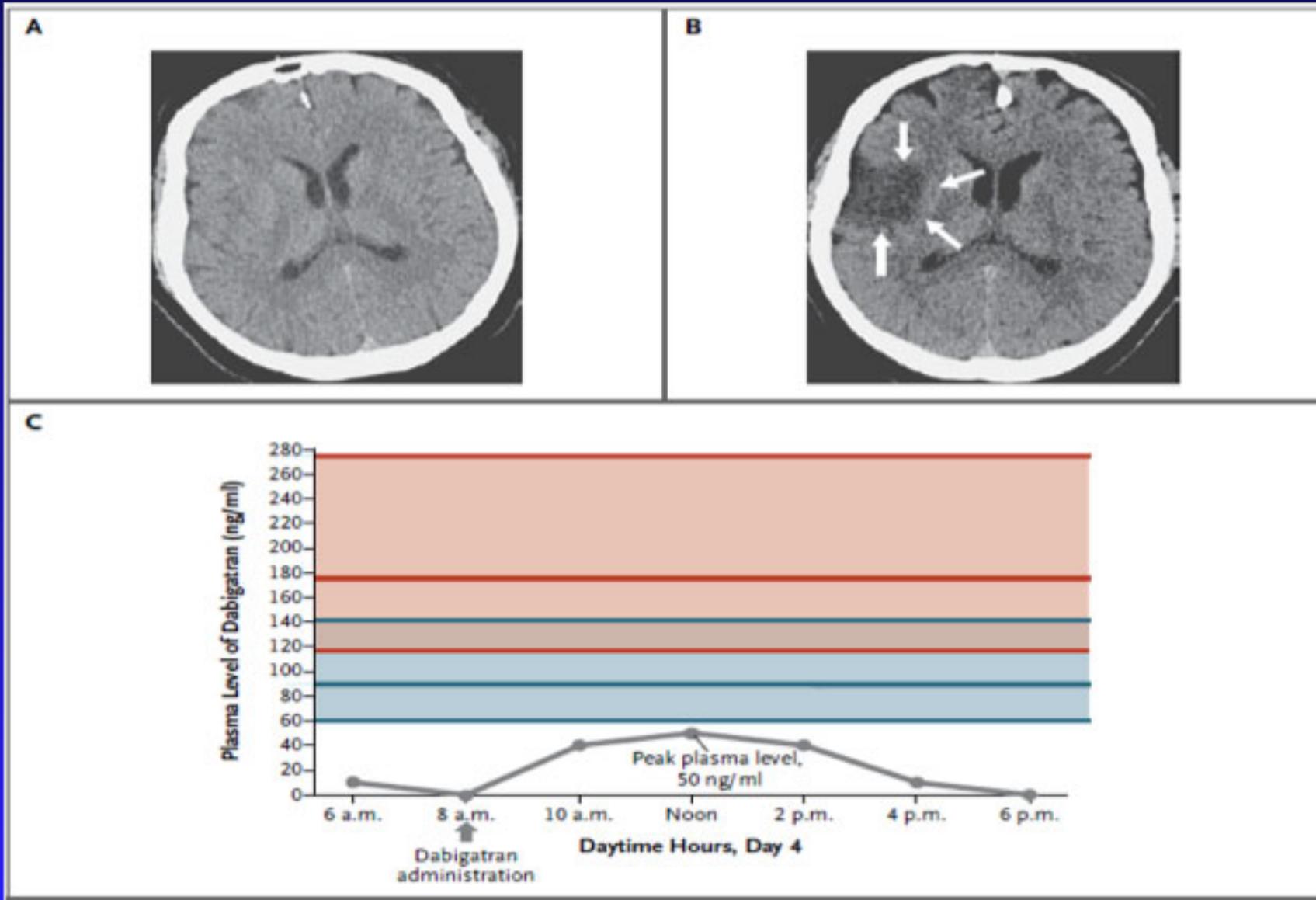
Open Access

Spontaneous splenic rupture associated with apixaban: a case report

Lacy E. Lowry^{1*} and Jonathan A. Goldner²



Ischemic Stroke in an Obese Patient Receiving Dabigatran





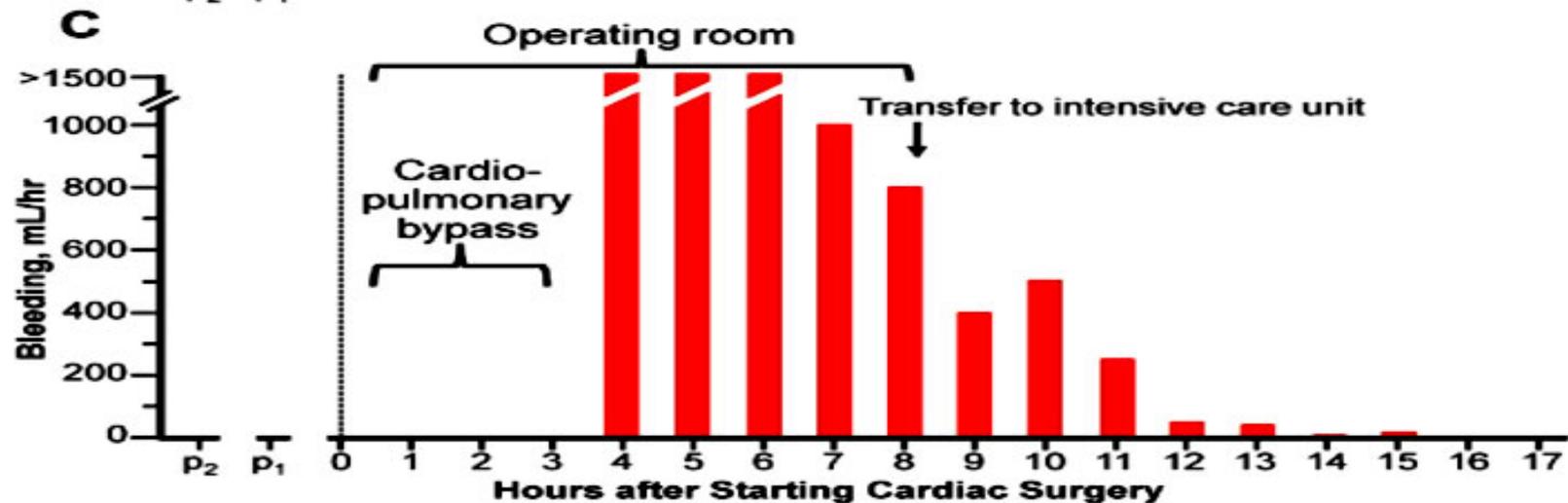
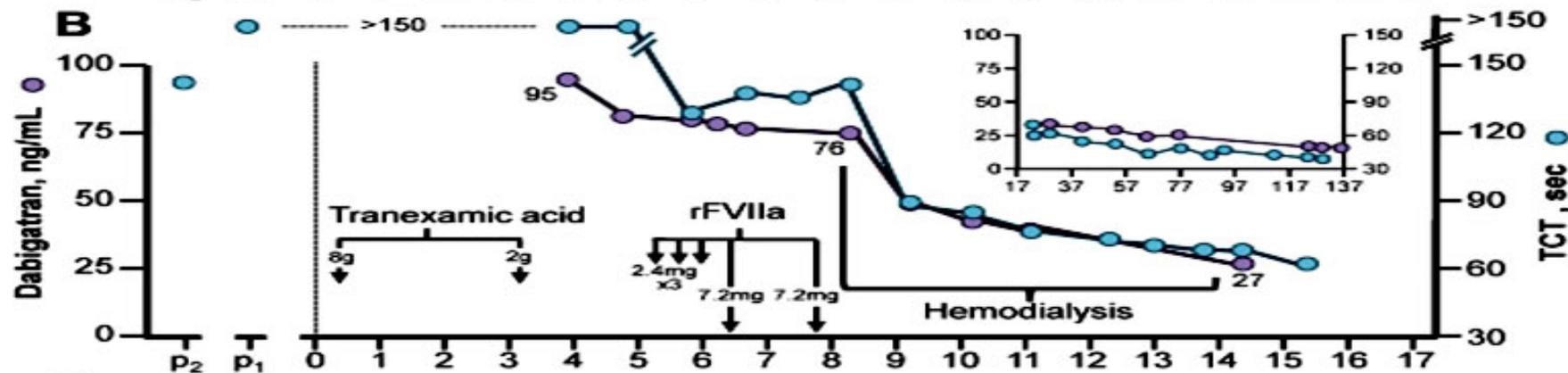
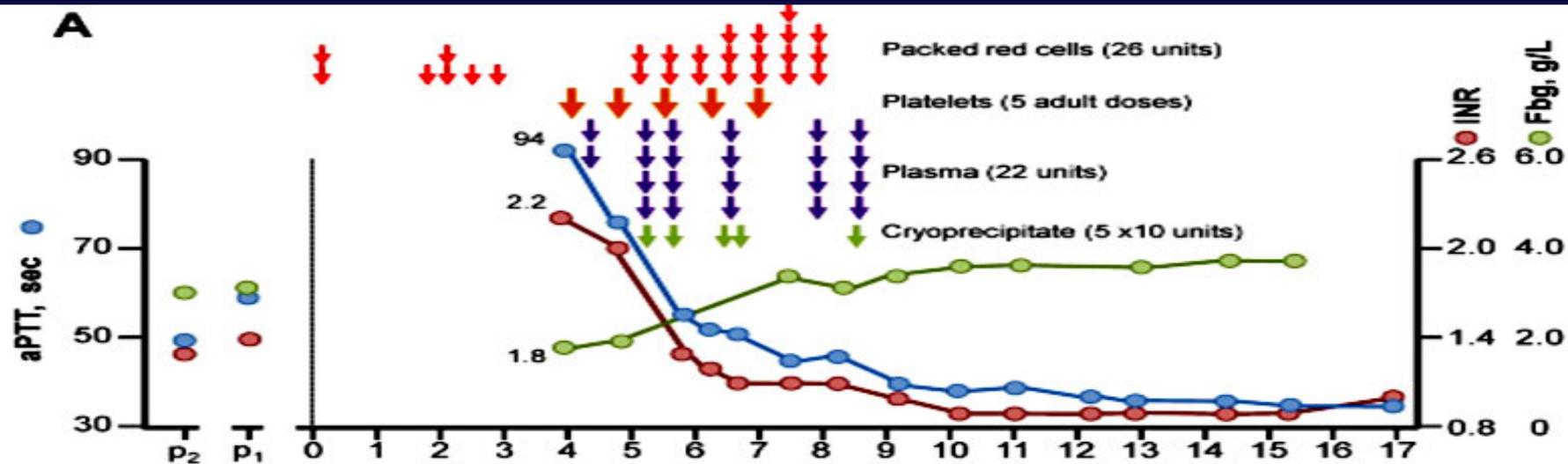
To the editor:

John W. Eikelboom
McMaster University and Hamilton Health Sciences,
Hamilton, ON

Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding

BLOOD, 1 MARCH 2012 • VOLUME 119, NUMBER 9

- Paziente di 79 anni, FA, CrCl 36 ml/min in trattamento con dabigatran 150 mg x 2
- Sospende dabigatran 2 giorni prima di SVA + BPAC
- Due controlli effettuati prima del ricovero: PT=1.3, aPTT 60sec. Non esegue ulteriori controlli pre-operatori
- Viene sottoposto ad intervento, con eparinizzazione standard (eparina 35.000 UI + 400mg di protamina)
- EMORRAGIA POST OPERATORIA (>1500 mL/hr)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

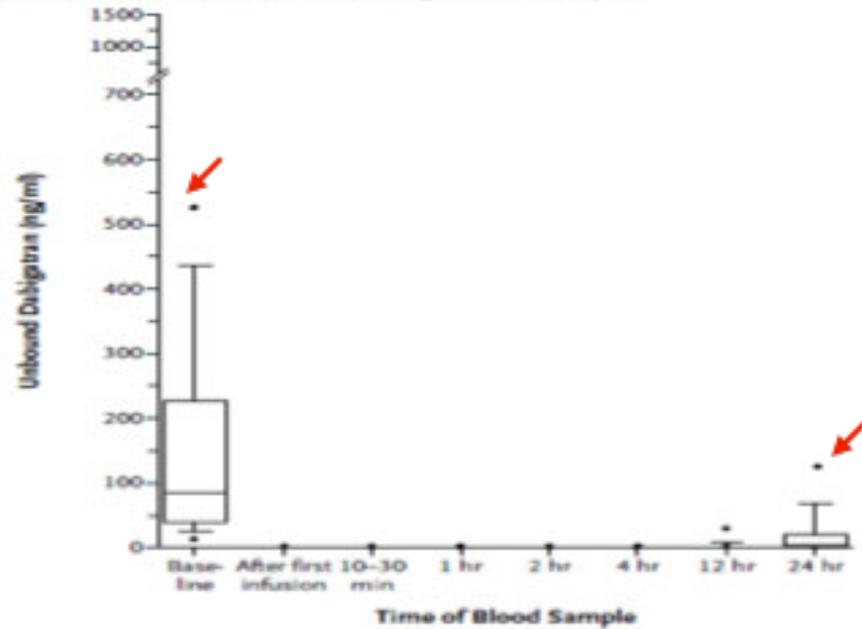
ORIGINAL ARTICLE

Idarucizumab for Dabigatran Reversal

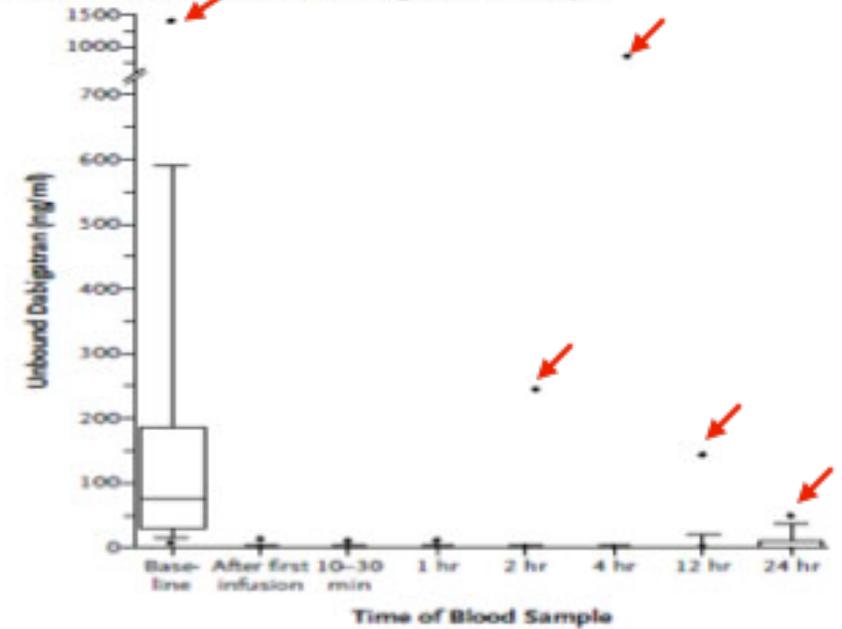
- POPOLAZIONE: 51 pazienti con emorragia maggiore (Group A) e 39 pazienti che richiedevano chirurgia in emergenza (Group B)
- SCOPO: 1. valutare la sicurezza di idarucizumab 5g ev (2 boli da 50 ml contenenti ida 2.5gr) 2. valutare la capacità di normalizzare gli effetti di dabigatran
- CRITERI DI INCLUSIONE: age >18y, no specific test required

Pollack et al, N Engl J Med 2015

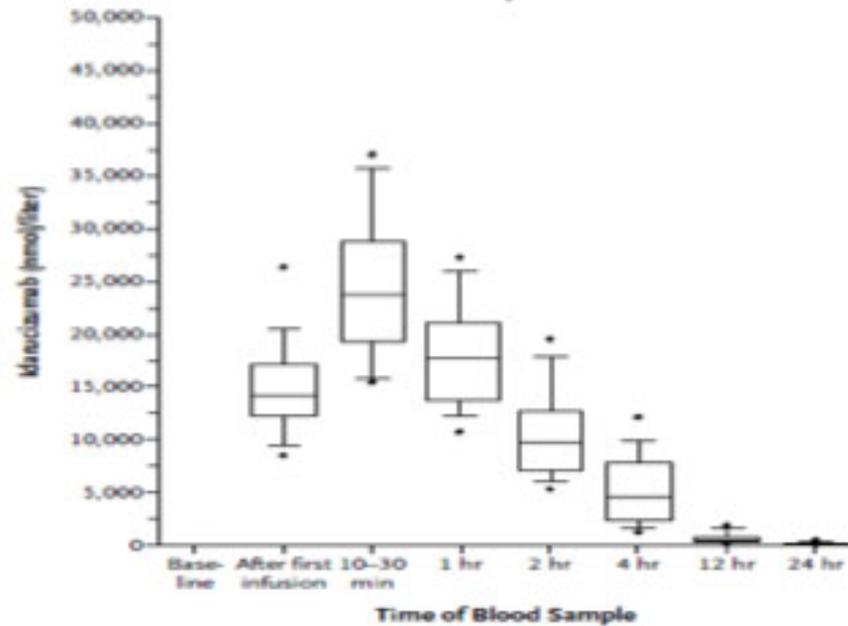
A Concentration of Unbound Dabigatran in Group A



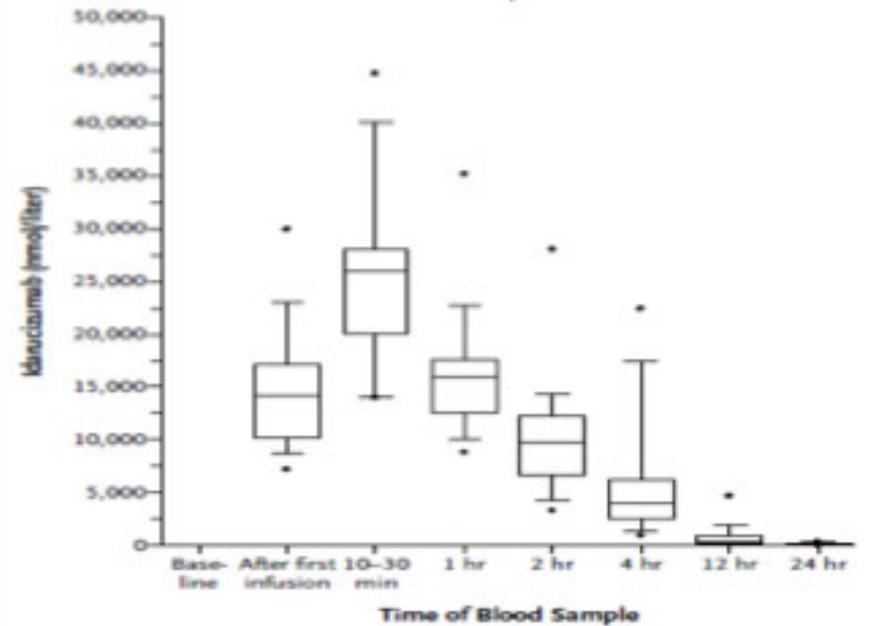
B Concentration of Unbound Dabigatran in Group B



C Concentration of Idarucizumab in Group A



D Concentration of Idarucizumab in Group B

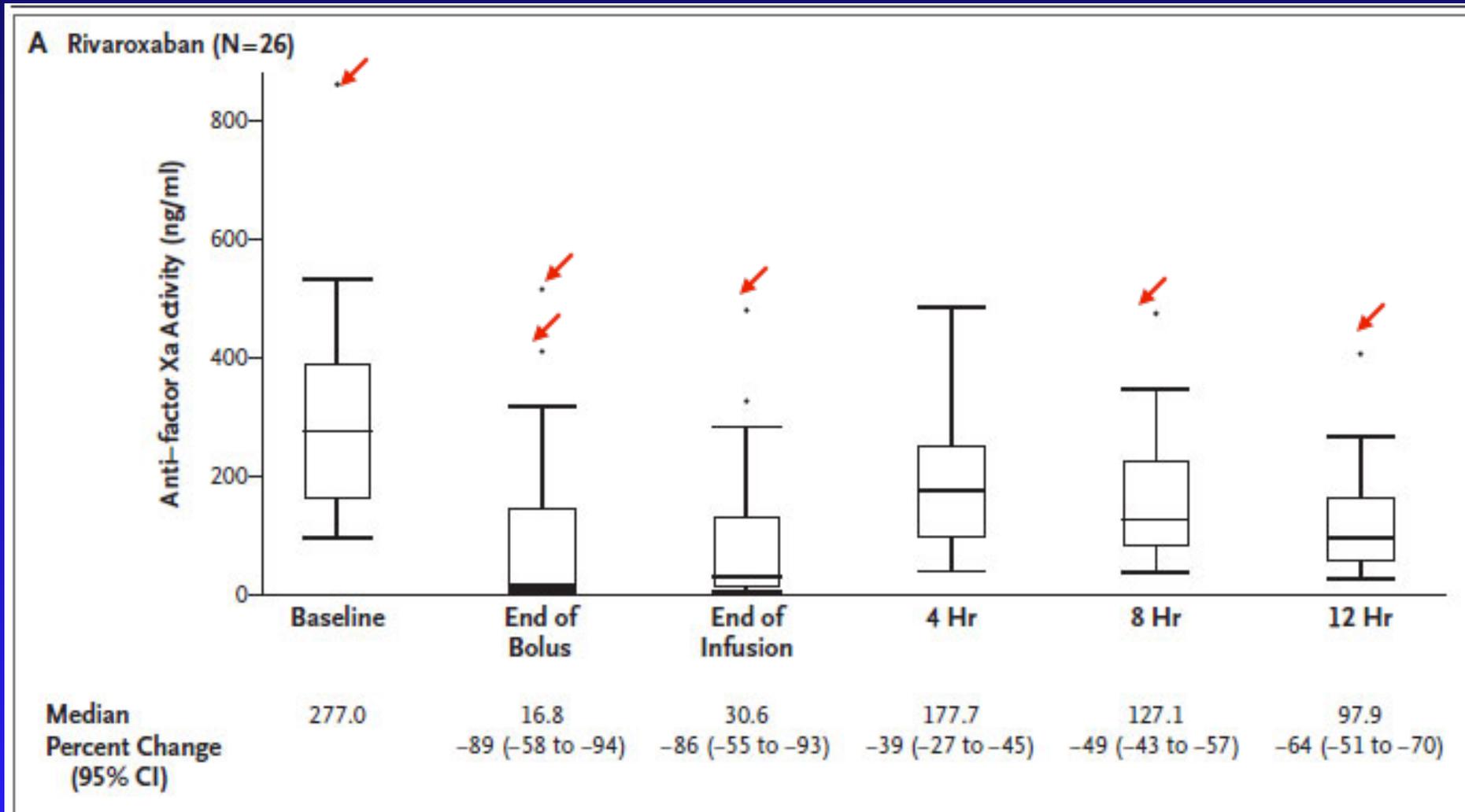


ORIGINAL ARTICLE

Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding
Associated with Factor Xa Inhibitors

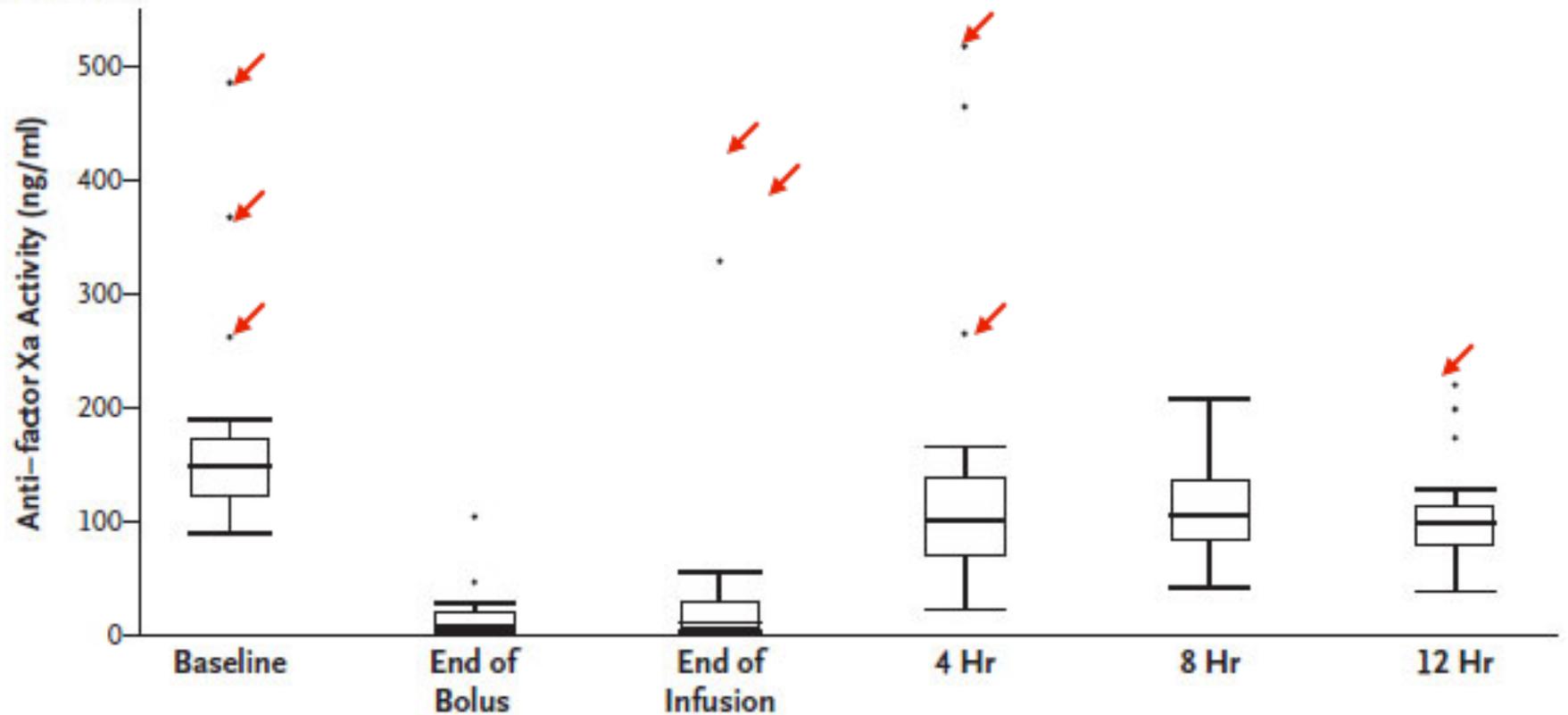
- 67 pts (26 riv., 20 apix, 21 enoxaparin) who had acute major bleeding within 18 hours after administration of aXa inhibitor.
- Patients were evaluated for changes in aXa levels and were assessed for clinical haemostatic efficacy during 12-hour period
- Follow up 30 days
- The efficacy population of 47 pts had a baseline value for anti Xa activity of at least 75ng/ml (0.5UI/mL for enoxaparin)

26 PTS ON RIVAROXABAN



20 PTS ON APIXABAN

B Apixaban (N=20)



Median
Percent Change
(95% CI)

149.7

10.3
-93 (-87 to -94)

12.5
-92 (-85 to -94)

103.0
-30 (-23 to -46)

107.1
-28 (-19 to -38)

100.2
-31 (-27 to -41)

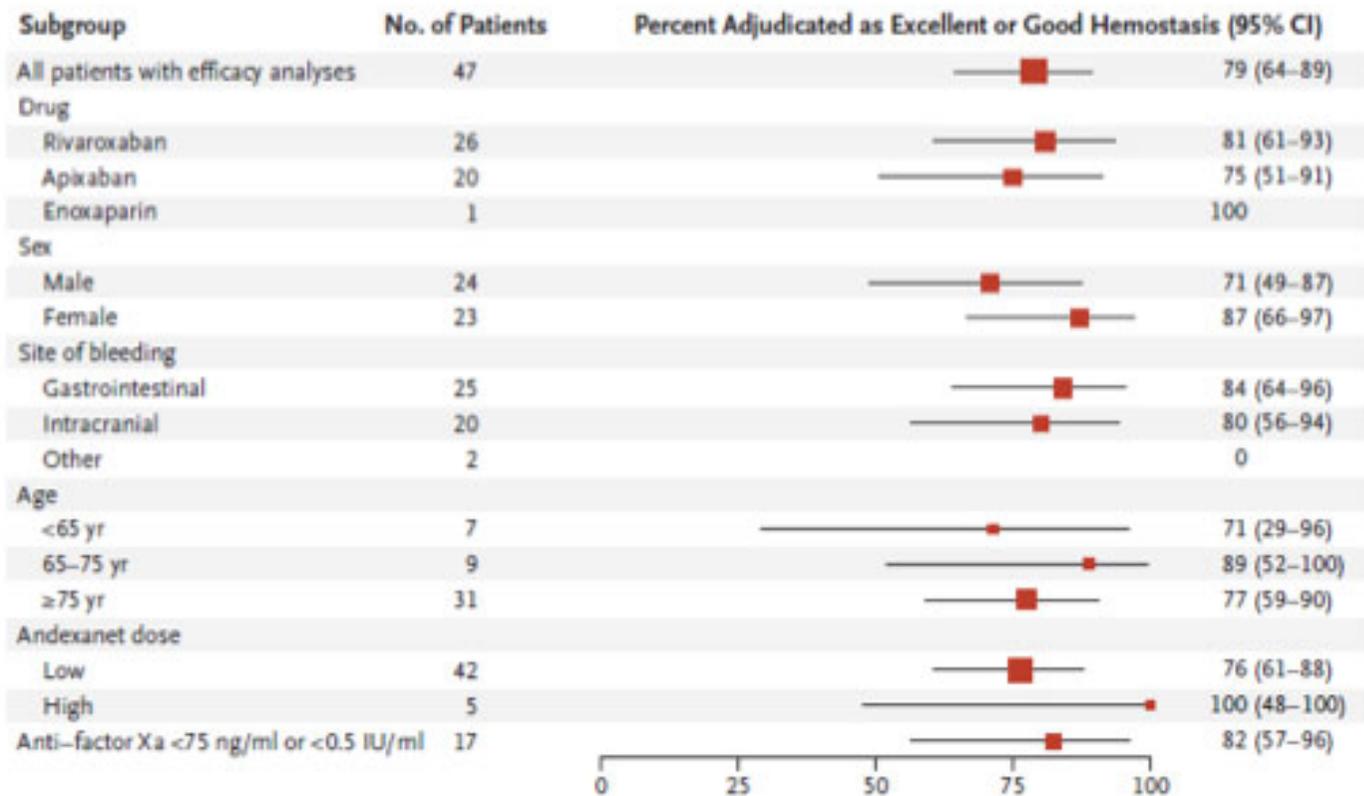


Figure 2. Subgroup Analysis of Hemostatic Efficacy.

Shown are the percentages of patients in the efficacy population who were adjudicated as having excellent or good hemostatic efficacy 12 hours after treatment with andexanet on the basis of prespecified criteria (Table S3 in the Supplementary Appendix). The size of the data points is proportional to the number of patients included in the subgroup analysis.

CONCLUSIONS

On the basis of a descriptive preliminary analysis, an initial bolus and subsequent 2-hour infusion of andexanet substantially reduced anti-factor Xa activity in patients with acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors, with effective hemostasis occurring in 79%. (Funded by Portola Pharmaceuticals; ANNEXA-4 ClinicalTrials.gov number, NCT02329327.)

QUALI INFORMAZIONI OTTENIAMO DA QUESTI DUE STUDI?

Pazienti possono presentarsi con concentrazioni di farmaco estremamente elevate (anche 10 volte maggiori rispetto ai livelli estremi della variabilità biologica)

La quantità di antidoto infusa a dosi fisse non inibisce l'effetto dei DOAC in tutti i pazienti (e forse è eccessiva nei pazienti con dosi più basse di farmaco)

QUANDO E' UTILE CONOSCERE I LIVELLI DEI DOAC?

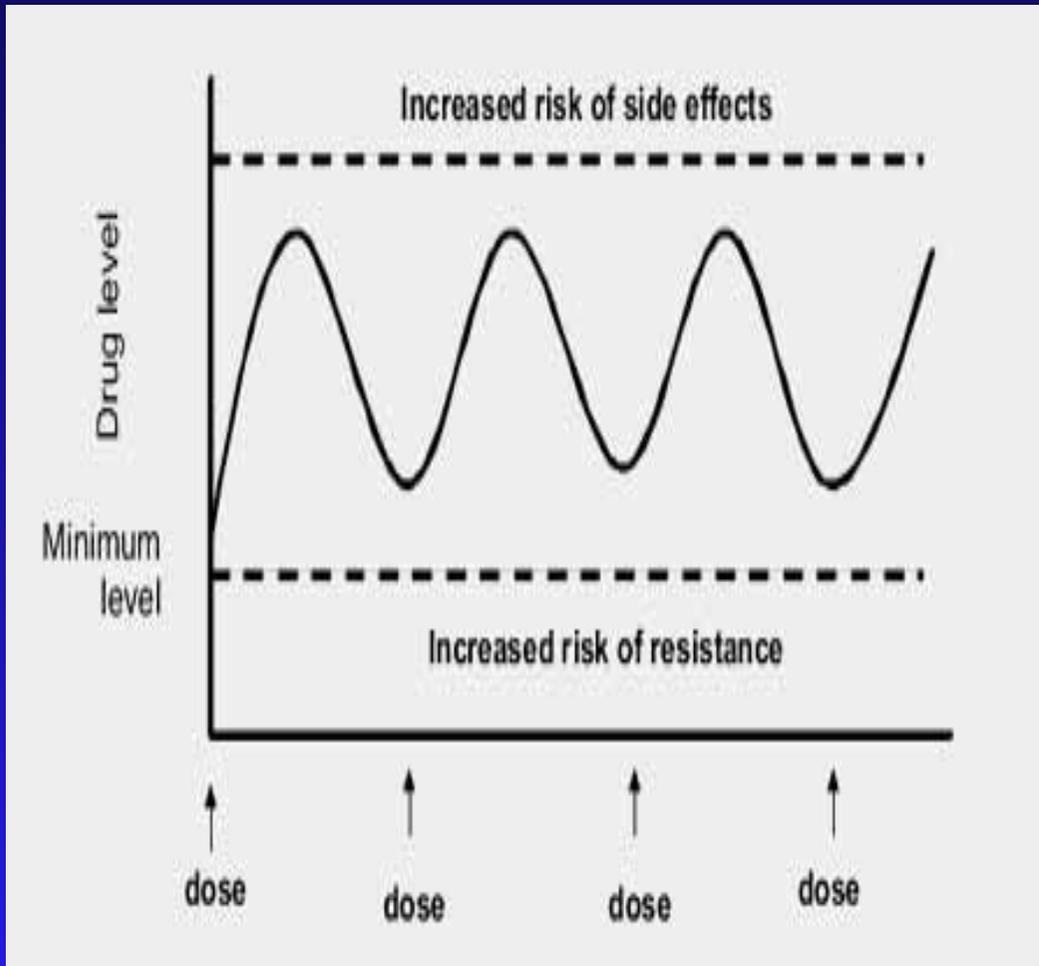
1. DOSAGGIO PERIODICO

- non è attualmente raccomandato (ma iniziano a comparire segnalazioni in letteratura)

- può essere utile per evidenziare un sovra/sottodosaggio persistente

2. DOSAGGIO IN CONDIZIONI CLINICHE PARTICOLARI

HOW MUCH IS ENOUGH?



In base agli studi di fase II e III si è assunto che:

- nel tempo (mesi/anni) si mantengano sempre livelli "accettabili"

- non si verifichino "accumuli" persistenti di farmaco

- non si verifichino condizioni persistenti di "assenza o insufficiente" attività anticoagulante

Sappiamo, però, che le complicanze con altri farmaci (es AVK) correlano con il tempo trascorso a livelli non adeguati di anticoagulazione (TTR)

Abbiamo a disposizione sufficienti evidenze per raccomandare controlli periodici di routine dei DOAC, non conoscendo i range terapeutici ?

FARMACO	Mean 10-90% (ng/ml) Basale	Median (ng/ml) Basale
Dabigatran	50-170	80
Rivaroxaban	0-100	40
Apixaban	60-200	110

Centro Emostasi e Trombosi CR

VIEWPOINT

Are New Oral Anticoagulant Dosing Recommendations Optimal for All Patients?

Even though the one-size-fits-all DOAC dosing may perform as well as or better than warfarin on average... patient safety can be further improved through individualized patient dosing.

Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA)

Vittorio Pengo¹; Luciano Crippa²; Anna Falanga³; Guido Finazzi⁴; Francesco Marongiu⁵; Gualtiero Palareti⁶; Daniela Poli⁷; Sophie Testa⁸; Eros Tiraferri⁹; Alberto Tositto¹⁰; Armando Tripodi¹¹; Cesare Manotti¹²

- Patients presenting in emergency with adverse events (Thrombosis, Bleeding)
- Immediate reverse of anticoagulation
- Perioperative management
- Renal Disease
- Liver Disease
- Suspicion or known interaction with other drugs
- Elderly patients
- Under/over weight

GESTIONE DELLE EMERGENZE NEL PAZIENTE IN DOAC

1. EMORRAGIA MAGGIORE

RAPIDA
NORMALIZZAZIONE
DELL'ASSETTO
EMOSTATICO

2. CHIRURGIA IN EMERGENZA

3. COMPLICANZA TROMBOEMBOLICA

PROCEDERE AL
TRATTAMENTO?

"REVERSE": DEFINIZIONE

Sostantivo: *contrario, opposto, inverso*

Verbo: *invertire, rovesciare, ribaltare, capovolgere*



Normalizzazione della bilancia emostatica nel paziente in cui si presuppone un'alterazione del meccanismo fisiologico della coagulazione indotto dai farmaci anticoagulanti

Idarucizumab for Dabigatran Reversal

- Idarucizumab rapidly (within few minutes) and completely reversed the anticoagulant effect of dabigatran in 88 to 98% of the patients who had had elevated clotting times at baseline
- One thrombotic event (1%) occurred within 72 hours after idarucizumab administration in a patient in whom anticoagulation had not been reinitiated

Targeted Anti-Anticoagulants

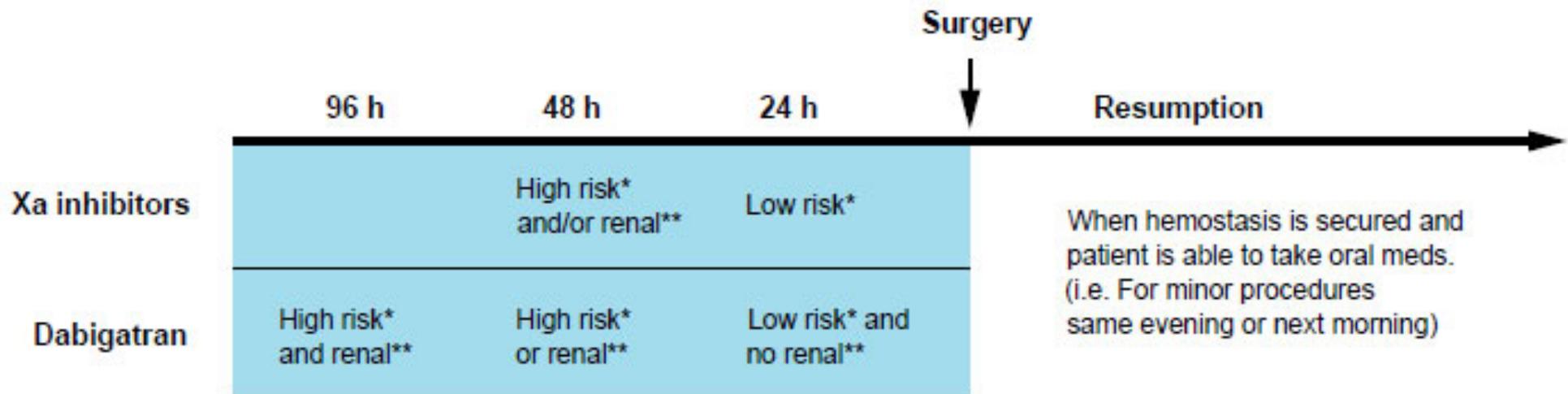
Kenneth A. Bauer, M.D.

- Dati convincenti rispetto alla normalizzazione dell'effetto anticoagulante di idarucizumab
- Non possibili conclusioni rispetto ai benefici clinici per mancanza di un gruppo di controllo
- La misura dell'attività di dabigatran è stata centralizzata e non utilizzata per gestire il reverse
- In circa $\frac{1}{4}$ dei pazienti trattati con antidoto il dTT era normale (assenza di farmaco)
- **Pertanto è utile avere la disponibilità IN TEMPO REALE di test specifici per la misura dell'effetto anticoagulante che possa guidare l'utilizzo degli antidoti per evitare un loro sovrautilizzo e consumo inutile di risorse**

LA GESTIONE PERIOPERATORIA

Perioperative management

Timing of last dose before and first dose after surgery



*Low vs. High risk for bleeding, as defined by Douketis et al. [62]

** creatinine clearance 30–49 mL min⁻¹

**Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With
Dabigatran Compared With Warfarin
Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation
Therapy (RE-LY) Randomized Trial**

	D110 (N=1487) % (n)	D150 (N=1546) % (n)
Bleeding events		
Minor bleed	8.1 (120)	9.0 (139)
<u>Major bleed</u>	<u>3.8 (57)</u>	<u>5.1 (78)</u>
Fatal bleed	0.2 (3)	0.1 (2)
Requiring reoperation	0.6 (9)	1.4 (22)
Requiring RBC transfusion	3.3 (49)	3.5 (54)

	D110 % (n/N)	D150 % (n/N)
<u>Urgent surgery</u>	<u>17.8 (19/107)</u>	<u>17.7 (25/141)</u>
Elective surgery	2.8 (38/1380)	3.8 (53/1405)
Major surgery	6.1 (29/473)	6.5 (33/511)
Minor surgery	1.9 (8/424)	3.2 (14/435)

Healey JS et al, Circulation 2012

**Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation:
results observed in four anticoagulation clinics**

Sophie Testa^{*}, Armando Tripodi[†], Cristina Legnani[‡], Vittorio Pengo[§], Rosanna Abbate[¶],
Claudia Dellanoce^{*}, Paolo Carraro[#], Luisa Salomone[‡], Rita Paniccia[¶], Oriana Paoletti^{*},
Daniela Poli[¶], Gualtiero Palareti^{**} for the START-Laboratory Register

Table 6. Correlation (r value), coefficient of determination (r²) and statistical significance (p) of DOAC plasma concentrations (at peak or trough) vs. creatinine clearance.

Drug and Dose (mg)	C Trough (r/r ²)	p	Cpeak (r/r ²)	p
<u>Dabigatran 110</u>	-0.25/0.0625	<u>0.04</u>	-0.12/0.014	ns
<u>Dabigatran 150</u>	-0.32/0.1024	<u>0.03</u>	-0.18/0.0324	ns
Rivaroxaban 20	-0.18/0.0324	ns	-0.15/0.0225	ns
Rivaroxaban 15	-0.09/0.0081	ns	0.07/0.0049	ns
Apixaban 5	-0.03/0.0009	ns	-0.17/0.0289	ns
Apixaban 2.5	-0.02/0.0004	ns	-0.01/0.0001	ns

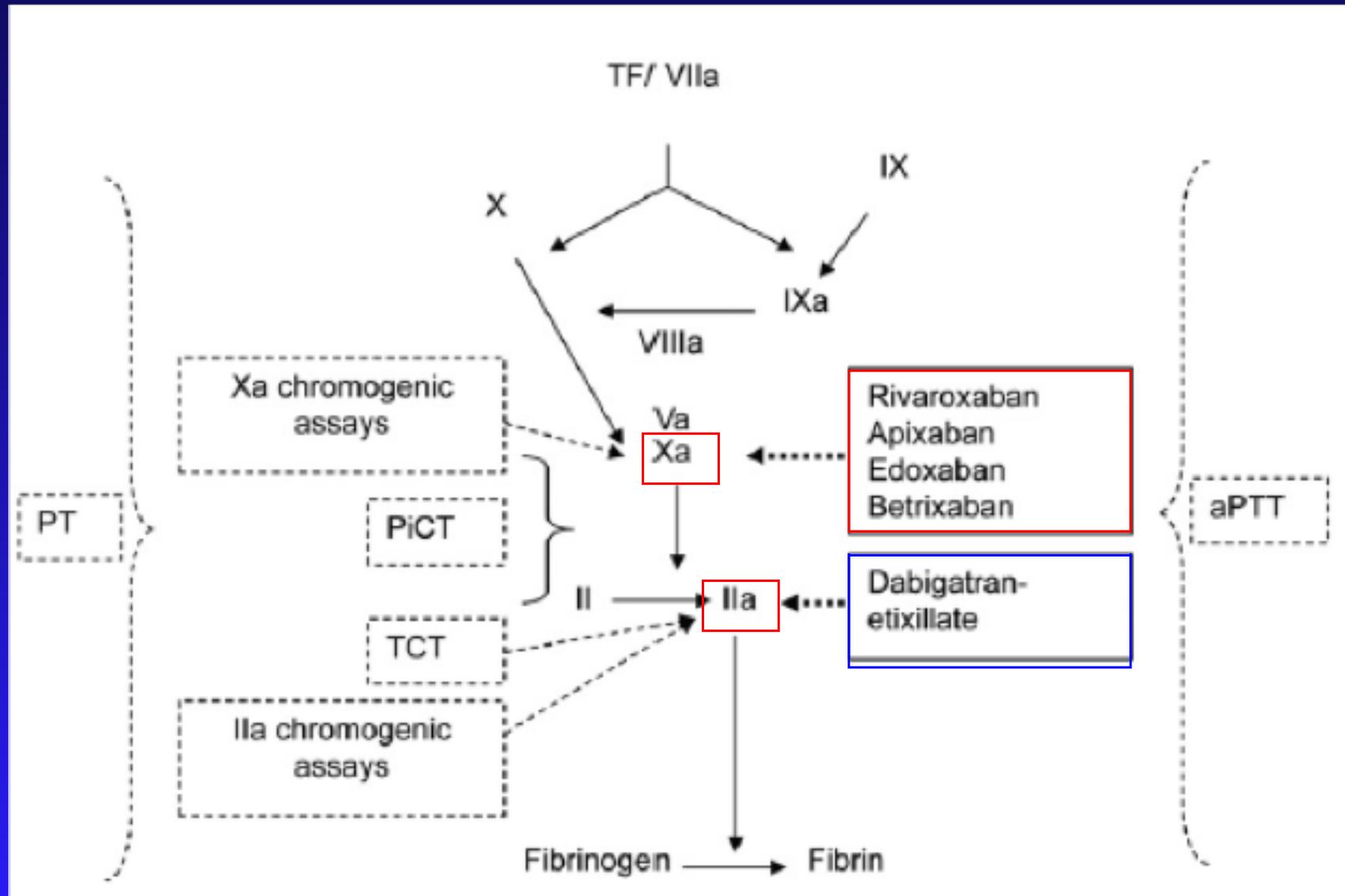
PERIPROCEDURAL MANAGEMENT OF DOAC SHOULD BE GUIDED BY ACCURATE LABORATORY TESTS

1. Interruption of DOAC should not be based only on their respective half-life but also on the residual drug concentration

2. Poor correlation between renal function and plasma concentration of apixaban and rivaroxaban was found except dabigatran measured at through (Testa S et al, TR 2016)

3. Mass spectrometry measured dabigatran level greater than 20ng/ml in nearly 16% of patients undergoing high bleeding risk procedures (Douketis JD et al JT&H 2016)

DOAC: LA MISURA DELL'EFFETTO ANTICOAGULANTE



TEST DI SCREENING E DOAC

- Tutti i test coagulativi di screening possono essere variamente influenzati dai DOAC a seconda del tipo di reagente
- PT, aPTT e TT, per la scarsa o eccessiva sensibilità, NON SONO TEST UTILI per esprimere l'attività anticoagulante dei DOAC
- Sono disponibili test specifici per ogni molecola, semplici, di facile esecuzione e a basso costo

Poor reliability of coagulation screening test in patients treated with direct oral anticoagulants: results from a multicenter multiplatform observational study

A

B

C

D

Normal aPTT and dabigatran > 50 ng/ml	6/87 (6.9%)	6/107 (5.6%)	19/158 (12.0%)	3/42 (7.1%)
Prolonged aPTT and dabigatran ≤ 50 ng/ml	1/7 (14.3%)	22/51 (43.1%)	9/20 (45.0%)	5/8 (62.5%)
Normal PT and rivaroxaban > 50 ng/ml	7/75 (9.3%)	3/119 (2.5%)	34/109 (31.2%)	2/26 (7.7%)
Prolonged PT and rivaroxaban ≤ 50 ng/ml	7/69 (10.1%)	11/97 (11.3%)	3/13 (23.1%)	5/20 (25.0%)
Normal PT and apixaban > 50 ng/ml	25/58 (43.1%)	73/172 (42.4%)	NA	6/18 (33.3%)
Normal PT and apixaban ≤ 50 ng/ml	0/2 (0%)	0/10 (0%)	NA	1/2 (50.0%)

PT/PTT nella norma non escludono presenza di concentrazioni significative di DOAC così come PT/PTT allungati si osservano in assenza di farmaco.

DOAC: QUALI TEST?

FARMACO	DOSAGGIO DELL'ATTIVITA' ANTICOAGULANTE (metodo)
dabigatran (ng/ml)	dTT ECT /ECA
rivaroxaban (ng/ml)	aXa
apixaban (ng/ml) edoxaban (ng/ml)	aXa

La misura dell'attività anticoagulante deve essere espressa in ng/ml. In condizioni stabili le concentrazioni farmacologiche devono essere misurate prima della somministrazione successiva del farmaco.

CONCLUSIONI I

Emerge la necessità in numerose condizioni cliniche di conoscere i livelli di anticoagulazione dei pazienti trattati con DOAC

I test di screening PT e aPTT non presentano una sensibilità analitica adeguata per essere utilizzati nel dosaggio dei DOAC

Sono disponibili test specifici, semplici, adattabili in ogni laboratorio, da implementare anche in urgenza in ogni ospedale

Conoscenza ed esperienza sono oggi limitate. E' pertanto auspicabile un'osservazione attenta dei pazienti ed una raccolta puntuale di tutte le informazioni (cliniche e di laboratorio)

CONCLUSIONI II

Il dosaggio dei DOAC in emergenza è utile per:

Confermare l'entità dell'anticoagulazione ed inquadrare le cause alternative dell'evento (etiopatogenesi)

Gestire il trattamento in relazione alle cause

Gestire il "reverse" e la quantità di antidoto

Il dosaggio dei DOAC in "elezione" (controllo) è utile per:

Confermare l'assorbimento del farmaco

Confermare l'assenza di attività anticoagulante residua in fase pre-op, in particolare nella chirurgia ad elevato rischio emorragico

Limitare il rischio di sovra/sottodosaggi ...



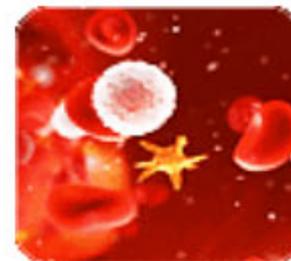
Registro Start



Simple Start



Start Eventi



**Start
Antiplatelet**



Admin

FADOI-START

FCSA-START

.....

Per richieste di assistenza contattare:
info@start-register.org

Operatore:

Emilia Antonucci

Centro:

START-REGISTER