



# DOAC: come, quando e perché...

**Patrizia Pellegatti, PhD, PharmD**

U.O. Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologiche

**Mari Roselli**

Centro per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi

## NOAC o NOA

New Oral AntiCoagulants

Non-VKA Oral AntiCoagulants

## NAO

Nuovi anticoagulanti Orali

(variante italiana)

anticoagulanti orali  
“diretti” o “nuovi”

**ACRONIMI**

## DOAC

(Direct Oral AntiCoagulants)

## TSOACs

Target-Specific Oral AntiCoagulants

(ultimo arrivato)

# Limiti superati con i DOAC....



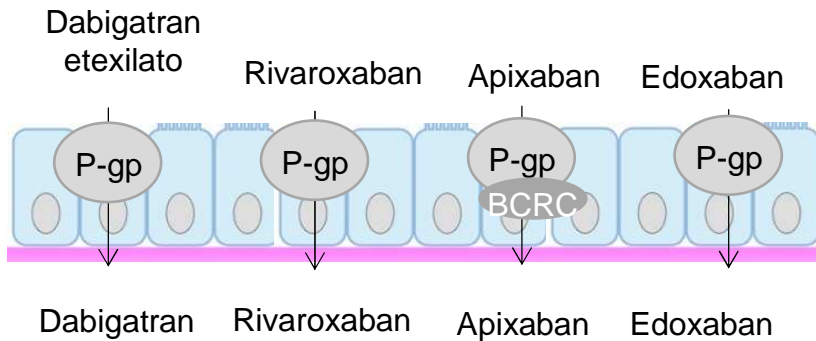
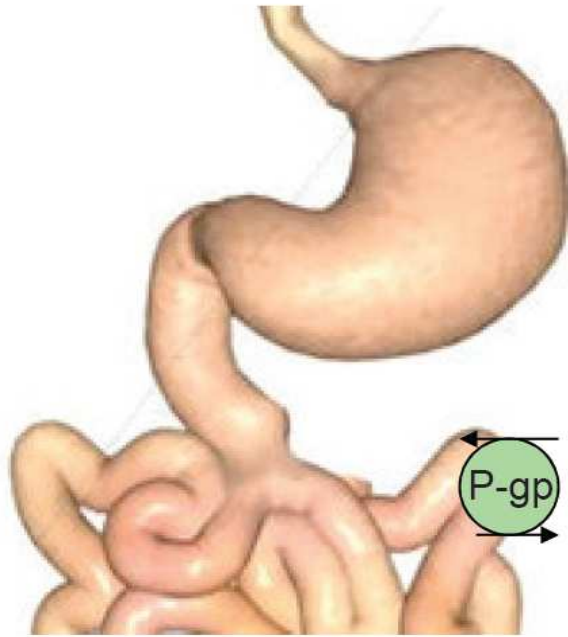
~~Frequenti  
aggiustamenti di dose~~

~~Numero di interazioni  
con cibo~~



Limitate interazioni  
farmacologiche

# TABOLISMO DOAC



## Metabolismo Epatico

- Dabigatran: ~20% (no CYP 450)
- Rivaroxaban: ~ 65% (CYP3A4, CYP3A5, CYP 2J2)
- Apixaban: ~73% (CYP3A4)
- Edoxaban: ~50% (~4% CYP3A4)

## Biodisponibilità

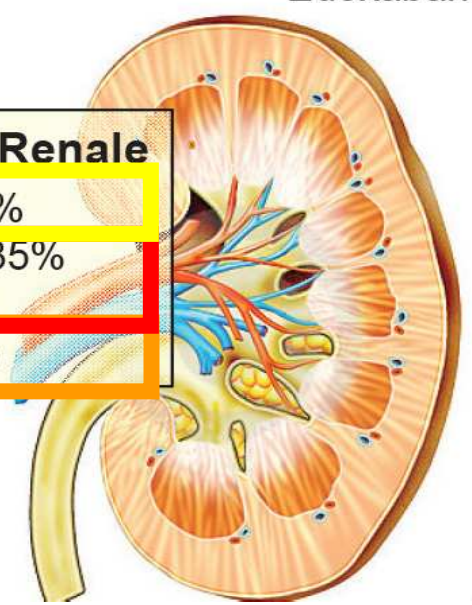
- Dabigatran: 3-7%
- Rivaroxaban: 66% (senza cibo) 100% (con cibo)
- Apixaban: 50%
- Edoxaban: 62%

## Metabolismo Renale

- Dabigatran: ~80%
- Rivaroxaban: ~ 35%
- Apixaban: ~27%
- Edoxaban: ~50%

## Emivita ( $t_{1/2}$ )

- Dabigatran: 12 h
- Rivaroxaban: 5-9 h (giorno) 11-13 h (notte)
- Apixaban: 12 h
- Edoxaban: 10 h



# Interferenza DOAC ed alcuni F cardiovascolari

	Meccanismo	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaba
Amiodarone	Modesta competizione con P-gp	+12-60%	Effetti "minori" Cautela se GFR <50 ml/min	No dati	+40%
Digossina	Competizione con P-gp	No effetti	No effetti	No dati	No dati
Diazem	Competizione con P-gp Lieve inibizione di CYP3A4	No effetti	Effetti "minori" Cautela se GFR 15-50 ml/min	+40%	No dati
Amiodarone	Competizione con P-gp Inibizione di CYP3A4	+70-100% USA: 75 mg bid se GFR 30-50 ml/min	No dati: cautela	No dati: cautela	+85% Ridurre dose del 50%
Amiodina	Competizione con P-gp	+53%	No dati: cautela	No dati	+77%
Amipamil	Competizione con P-gp Lieve inibizione di CYP3A4	+12-180% Ridurre dose e assumere simultaneamente	Effetti "minori" Cautela se GFR 15-50 ml/min	No dati	+53%
Orvastatina	Competizione con P-gp Inibizione di CYP3A4	+18% No effetti	No effetti	No dati	No effetti

GFR, velocità di filtrazione glomerulare; P-gp, P-glicoproteina.  
 adattata da Heidbuchel et al.<sup>22</sup>.

## Interferenza DOAC ed alcuni F antibiotici, antivirali ed antineoplastici

	Meccanismo	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Clindamicina	Competizione con P-gp	+15-20%	+30-54%	No dati	+90%
Eritromicina	Lieve inibizione di CYP3A4				Ridurre dose del 50%
Ampicillina	Induttore P-gp/BCRP e CYP3A4/CYP2	-66%	Fino a -50%	-54%	-35% (con aumento metaboliti attivi)
Inibitori proteasi HIV (zidovudina, didanosina, zalcitabina, zalcitabina, etc.)	Competizione con P-gp/BCRP e CYP3A4/CYP2 Inibizione di CYP3A4	No dati	+153%	Forte aumento	No dati
Fluconazolo	Modesta inibizione di CYP3A4	No dati	+42% (somministrazione sistemica)	No dati	No dati
Isotretinoina	Potente inibizione di P-gp	+140-150%	Fino a +160%	+100%	+87-95%
Isotretinoina	Competizione con BCRP	USA: 75 mg bid se GFR 30-50 ml/min			Ridurre dose del 50%
Isotretinoina	Inibizione di CYP3A4				
Isotretinoina					
Ciclosporina	Competizione con P-gp	Non raccomandato	Non noto	No dati	+73%
Sirolimus					

BCRP, breast cancer resistance protein; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; P-gp, P-glicoproteina.

Adattata da Heidbuchel et al.<sup>22</sup>.

# Interferenza DOAC ed alcuni F di frequente impiego

Tabella 6. Interazioni tra i nuovi anticoagulanti orali ed altri farmaci di frequente impiego.

	Meccanismo	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Fluoxetina	Competizione con P-gp	No dati	No dati	+55%	Aumento tempo sanguinamento
Antiacidi H <sub>2</sub> Inibitori di pompa protonica Ossido Al-Mg	Assorbimento gastrointestinale	-12-30%	No effetti	No effetti	No effetti
Clonazepam Barbital Fenitoina Estratto di S. Giovanni	Induttore P-gp/BCRP e CYP3A4/CYP2	-66%	Fino a -50%	-54%	-35%

BCRP, breast cancer resistance protein; P-gp, P-glicoproteina. Adattata da Heidbuchel et al.<sup>22</sup>.



# COME misurare DOAC ?

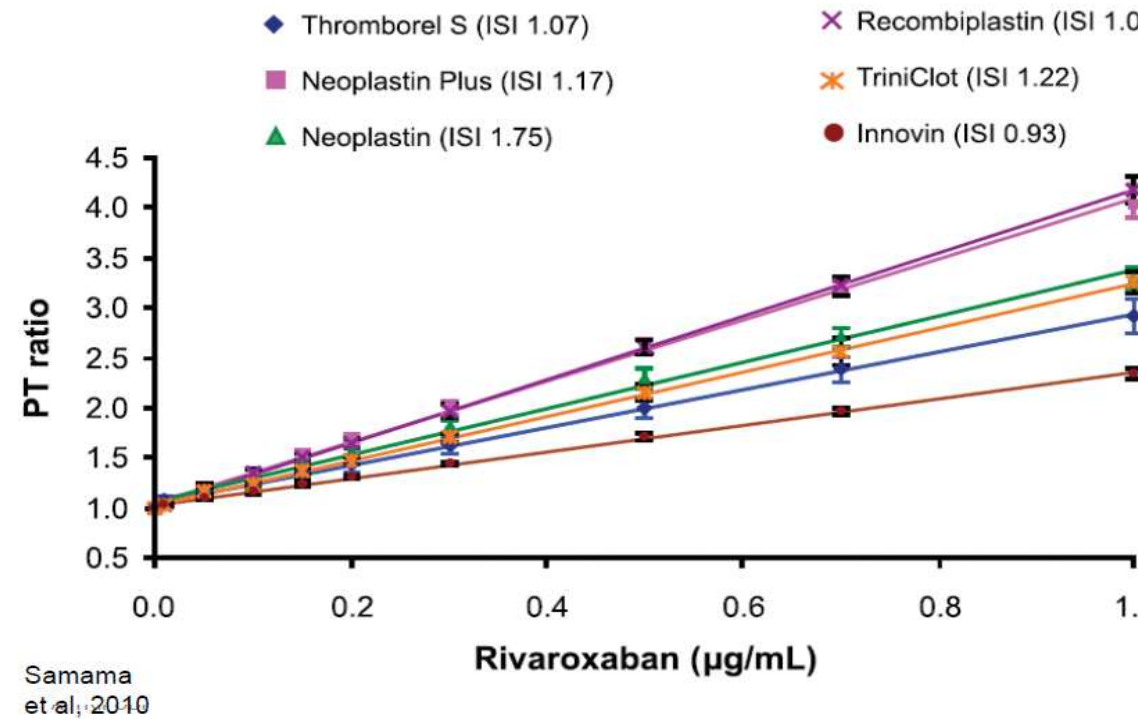
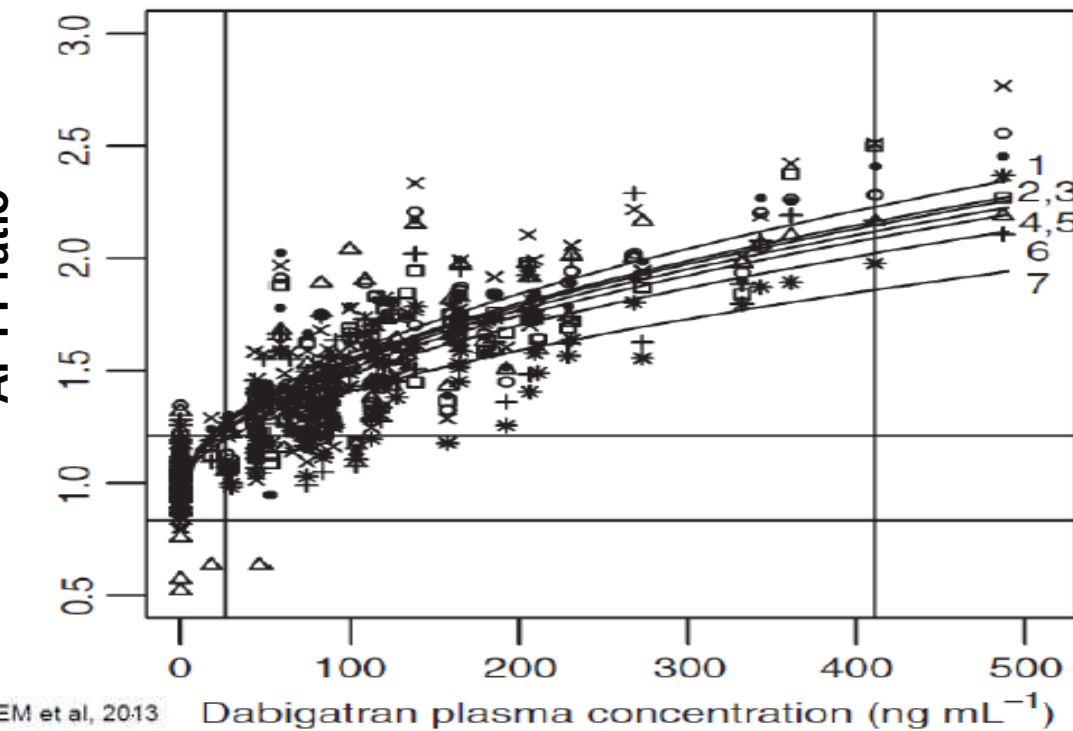
PT?



APTT?

# UTILIZZO DI PT/APTT PER DOAC

l'allungamento di PT e APTT non è inequivocabilmente associato alla concentrazione del farmaco, a causa della variabilità fra reagenti commerciali.



l'uso di **PT/APTT** per determinare l'attività anticoagulante dei **DOAC** è **fortemente sconsigliato**, perché i **risultati possono essere fuorvianti** quando vengono utilizzati come test dipendenti.

# EFFETTI DEI DOAC SUI PIÙ COMUNI PARAMETRI DELL'EMOSTASI

*ta  
dico Chirurgica  
di Ferrara*

TEST	DABIGATRA N	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
PT R	+	++/+++	+/++	++
APTT R	+++	++	+/++	+/++
FIBRINOGENO (100UI TROMBINA)	0	0	0	0
AT (Anti-FXa)	0	+++	+++	+++
AT (Anti-FIIa)	+++	0	0	0
D-Dimero	0	0	0	0

## Come misurare i DOAC?

*Documento regionale di indirizzo*

**Indicazioni sulla gestione delle emergenze  
emorragiche in corso di trattamento con farmaci  
anticoagulanti orali**

A cura del Gruppo di Lavoro multidisciplinare  
della Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali



# Quali test per i DOAC?

misuriamo l'**EFFETTO** del Farmaco,  
non la sua concentrazione  
(è una misura indiretta)



Farmaco

Espressione risultati:

**CONCENTRAZIONE EQUIVALENTE DI FARMACO**

ni Farmaco ha la sua specifica curva di calibrazione a concentrazioni crescenti di Farma

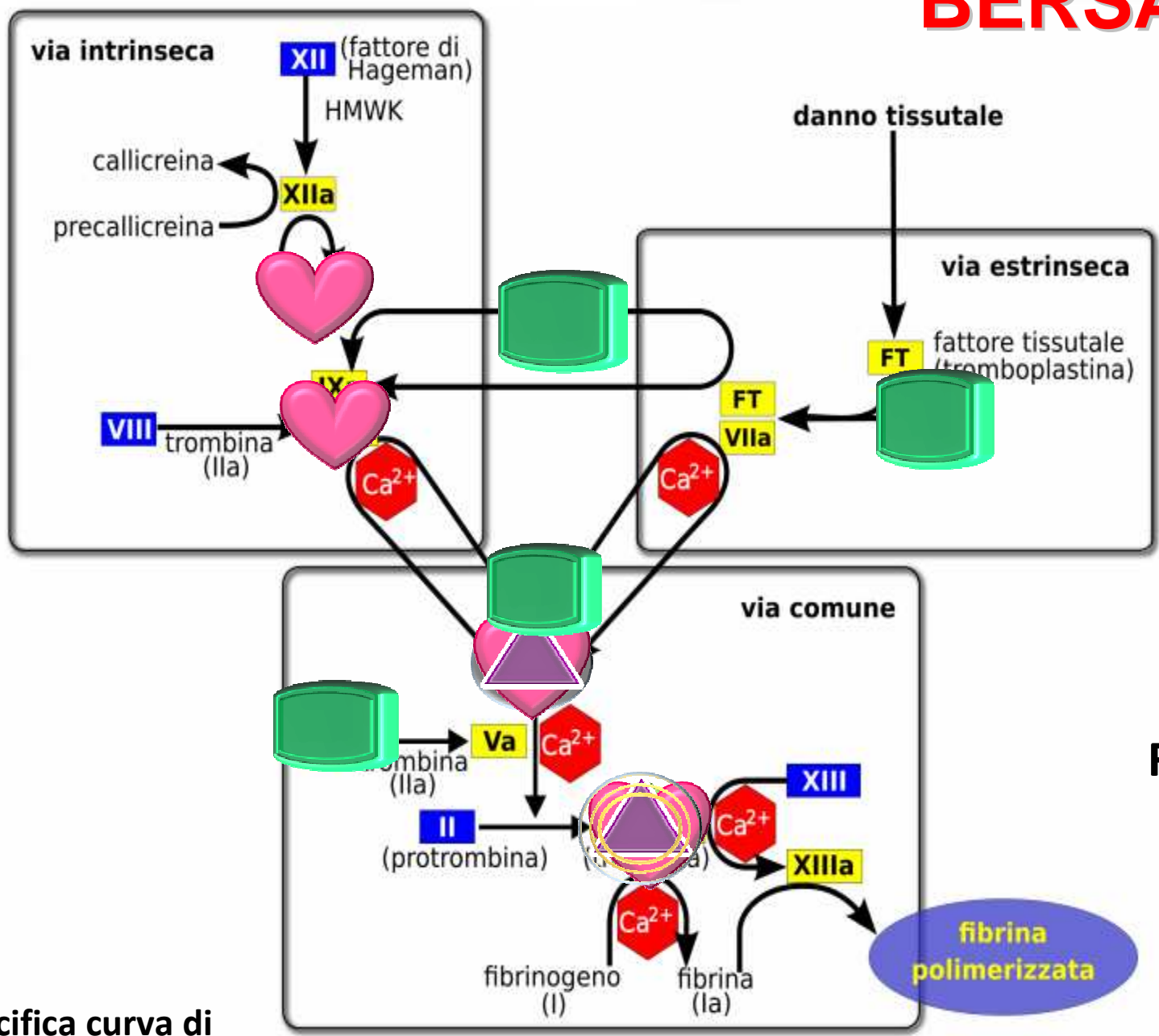
Università  
Medico Chirurgica  
di Ferrara

**BIGATRAN** os

**VAROXABAN** os  
**TRIXABAN** os  
**OXABAN** os

**TARGET  
SPECIFICO**

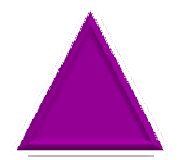
ogni F ha la sua specifica curva di  
azione a concentrazioni crescenti di F



# BERSAGLI DOAC



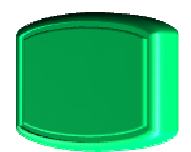
**EPARINE  
UFH** sc



**EPARINE  
LMWH** sc

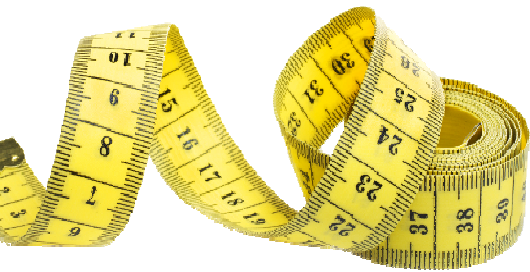


**FONDAPARINUX** sc



**AVK** os

# QUANDO?



## MISURARE

Quantificazione dell'effetto  
anticoagulante

DOAC

 Regione Emilia-Romagna

**Documento regionale di indirizzo  
sul ruolo  
dei nuovi anticoagulanti orali (NAO)**

*nella prevenzione del cardioembolismo  
nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare*

*Aggiornamento maggio 2017*

A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare  
della Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare

# QUANDO MISURARE L'EFFETTO DEI DOAC?

- In caso di eventi avversi maggiori emorragici o trombotici
- In previsione di terapia trombolitica in pazienti con DOAC
- In previsione di interventi chirurgici in urgenza

**IN URGENZA**



**IN ROUTINE**  
(solo FPC)

# Meglio considerare i valori di picco o di valle

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Class	IIa	Xa	Xa	Xa
Time to C <sub>max</sub>	1-3	2-4	3-4	1-2
Half-life, hours	12-17	5-13	12	10-14
Renal clearance, %	80	33*	27	50
Transporters	P-gp	P-gp	P-gp	P-gp
Metabolism, %	None	32	<32	<4

I DOAC raggiungono il picco di concentrazione (**C<sub>max</sub>**) circa **2h** dopo la somministrazione

I DOAC raggiungono il valore di valle (**C<sub>valle</sub>**) circa **12h** (dopo la somministrazione) o **10-14h** (mono) dopo somministrazione



La **conoscenza** del tempo di intercorso fra l'esecuzione del **prelievo** e l'**ultima assunzione** del farmaco è **essenziale** per l'interpretazione del risultato

\* Not metabolized by cytochrome P450; P-gp = P-glycoprotein  
 \* Renally cleared; 33% excreted unchanged in urine

# QUANDO DOSARE I DOAC?

## Antithrombotic Therapy

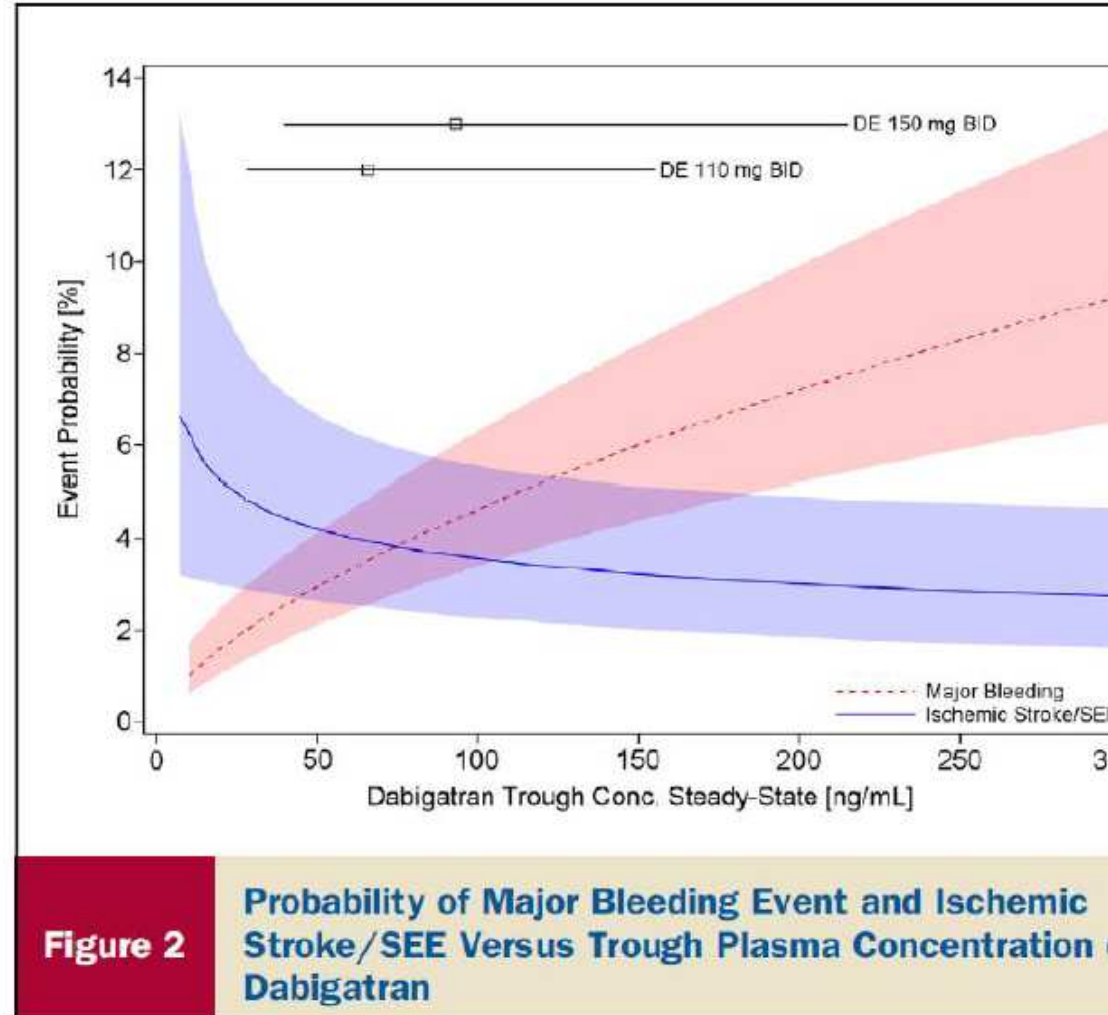
### The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients

RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)

A. Reilly, PhD,<sup>\*</sup> Thorsten Lehr, PhD,<sup>††</sup> Sebastian Haertter, PhD,<sup>†</sup>  
G. J. Connolly, MD,<sup>§</sup> Salim Yusuf, MD, DPHIL,<sup>§</sup> John W. Eikelboom, MB BS,<sup>§</sup>  
Michael D. Ezekowitz, MD, PhD,<sup>||</sup> Gerhard Nehmiz, PhD,<sup>†</sup> Susan Wang, PhD,<sup>®</sup>  
Stefan Wallentin, MD, PhD,<sup>¶</sup> on behalf of the RE-LY Investigators



Conclusioni: i **valori di valle** per Dabigatran sono **meglio associati al sanguinamento** rispetto ai valori di picco.

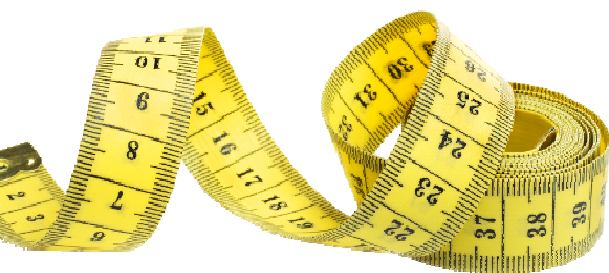


# PERCHÈ?



## MONITORARE:

Aggiustamento posologico **AVK** e al risultato del  
test di laboratorio



## MISURARE:

Quantificazione **DOAC** e di un  
anticoagulante

# VARIABILITÀ INTER-INDIVIDUALE-1

(valori medi osservati, non intervalli terapeutici)

FARMACO	Basale (mg/mL)	Picco (mg/mL)
<b>DABIGATRAN :</b> 150 mg x 2/die	<b>31-225</b>	<b>64-443</b>
220 mg /die	10-96	62-447
<b>RIVAROXABAN:</b> 10 mg/die	<b>1-38</b>	<b>91-195</b>
20 mg/die	4-96	160-360
<b>APIXABAN:</b> 2,5 mg x 2/die	<b>20-94</b>	<b>36-100</b>
10 mg x 2/die	30-412	122-412
<b>EDOXABAN:</b> 10 mg/die	<b>222-284</b>	<b>9-58</b>
30 mg/die	376-412	130-174
60 mg/die	388-444	268-336

Esiste ampia **variabilità intra/inter individuale**

**Non noti i range terapeutici e il livelli di anticoagulazione**

Calcolo dei CV, con i test disponibili in commercio:

- Valori di **CV% medi** per tutti i farmaci testati:

**CV=46% picco**

**CV=63% valle**

- Media **varabilità intra-individuale**

**CV=36,6% picco**

**CV=34,3% valle**

*Testa S, et al. Thrombosis Research 137(2016) 178-183*

**Modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche in relazione**  
interazioni farmacologiche, insuff. renale, insuff. epatica, età, peso.

# ANCHE SE...

Journal of the American College of Cardiology  
© 2014 by the American College of Cardiology Foundation  
Published by Elsevier Inc.

Vol. 63, No. 4  
ISSN 0735-1097/  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.>

Antithrombotic Thera

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

The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)

Paul A. Reilly, PhD,\* Thorsten Lehr, PhD,†‡ Sebastian Haertter, PhD,†  
Stuart J. Connolly, MD,§ Salim Yusuf, MD, DPHIL,§ John W. Eikelboom  
Michael D. Ezekowitz, MD, PHD,|| Gerhard Nehmiz, PhD,† Susan Wan,  
Lars Wallentin, MD, PHD,¶ on behalf of the RE-LY Investigators

**In alcuni pazienti che avevano estremi di concentrazione plasmatica e avevano uno o più fattori di rischio (età avanzata, ridotta funzione renale, basso peso corporeo)**

**SI OTTENEVANO MIGLIORI RISULTATI AGGIUSTANDO LA DOSE**



# VALORI CRITICI



range riportati in letteratura rappresentano esclusivamente i valori mis-  
servati in trials clinici o in pazienti reali.

si debbono considerare i range di riferimento dei singoli laboratori

possono considerare come valori critici:

Valori **inferiori** al **limite** di sensibilità del metodo

Valori **superiori** a **500-600 ng/mL** (o 130 ng/ml per edox.)



# DATI CLINICI **INDISPENSABILI** DA FORNIRE AL LABORATORIO

## **QUESITO CLINICO**

- Sanguinamento attivo; sosp. TE; stroke; ...

## **FARMACO:**

- Principio attivo, posologia, dosaggio; ora ultima assunzione

**Somministrazione** concomitante di **altri anticoagulanti** negli ultimi 2 gg

- AVK; UFH; LMWH; Fondaparinux a quale dosaggi

**RICHIEDERE IL TEST GIUSTO**



# TAKE-HOME MESSAGE



ebbene i DOAC **non richiedano aggiustamento posologico** basato su test di lab, la **valutazione del loro effetto anticoagulante** è indicata in **emergenza/emergenza** (soprattutto in casi di insufficienza epatica o renale).

È **molta cautela nell'interpretare i risultati dei più comuni test dell'emostasi (PT e APTT) nei pazienti che assumono DOAC** (possono essere fuorvianti o addirittura dannosi).

**Sono disponibili in test di laboratorio per ciascun farmaco con ottima sensibilità e specificità, che ne valutano l'effetto (misura indiretta).**

**Per interpretare correttamente il dato relativo al dosaggio DOAC è necessaria la massima collaborazione tra il laboratorio e clinico.**

# CASI CLINICI



# CASO CLINICO 1

dott.sa Cristina Legnani

Laboratorio Specialistico di Coagulazione - Angiologia e malattie della coagulazione



anni

- in seguito ad una visita cardiologica ambulatoriale in un ospedale della provincia di Bologna viene fatta **diagnosi di fibrillazione atriale (FA)** con **indicazione a terapia anticoagulante**.
- Ha valori normali di creatinina ed inizia il **Dabigatran 150 mg x 2**
- Dopo **1 mese di terapia**, il cardiologo gli prescrive esami di routine (tra cui PT e APTT) → l'**aPTT** (ratio) è



**Rischio emorragico???!**

- il **clinico sospende il Dabigatran** e ripete l'**aPTT** insieme al dosaggio della **creatinina** dopo **4 gg**.
- La **creatinina** è **normale** e l'**aPTT** ha una ratio di **2,4**
- Pertanto decide di richiedere indagini appropriate al **Laboratorio Specialistico di Coagulazione**, che val  
  - il passato del paziente (**ultimo storico: 2 anni**), in cui si riscontra un **aPTT normale**
  - **non eseguiti né PT, né aPTT, prima** di iniziare la somministrazione del **Dabigatran**

Passano circa **10 gg dalla sospensione**, segue un **nuovo prelievo** presso il centro Specialistico, ove al colloquio il paziente porta **esami fatti 6 mesi prima** in un controllo di routine prescritto dal medico di base fatti presso un **laboratorio analisi privato**, dai quali risulta un **aPTT** ratio di **2,60**



Eseguito pertanto il **protocollo LAC** e il **dosaggio del Dabigatran**

# CASO CLINICO 1

dott.sa Cristina Legnani

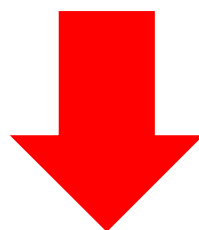
Laboratorio Specialistico di Coagulazione - Angiologia e malattie della coagulazione



5 anni

## Risultati:

- **LAC** fortemente positivo
- Marcato aumento dei livelli degli **Ab** anti cardiolipina (**ACA**) e anti glicofosfolipidi (anti **GPI**)
- Con **Dabigatran** sotto la soglia (< 20 ng/ml)



quindi la paziente con **FA** e fenomeno **LAC positivo** non ha eseguito terapia  
anticoagulante per almeno **1 mese**, pertanto con un altissimo **rischio**  
**ROMBOEMBOLICO**.

# CASO CLINICO 2

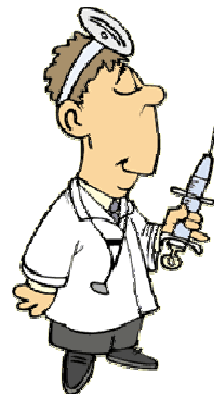
dott.sa Cristina Legnani

Laboratorio Specialistico di Coagulazione - Angiologia e malattie della coagulazione



47 anni

- Ricoverato in **UTIC** per **embolia polmonare** e **TVP prossimale** (iliaco-femorale) all'arto inferiore sx.
- Riceve il primo giorno **enoxaparina sodica** (LMWH) **8000 UI** (dosaggio terapeutico) **2 volte al dì**
- Dal **giorno successivo** inizia il trattamento con **Rivaroxaban 15 mg 2 volte al dì**
- **Dopo 2 gg**, esami di routine mostrano un PT (ratio) di **1,25** (che non è neanche un valore così di allarme) e il clinico decide di **sospendere il Rivaroxaban**.
- Preoccupati per il valore ai limiti della norma il clinico telefona al **Laboratorio Specialistico di Coagulazione** e chiede il dosaggio del rivaroxaban



# CASO CLINICO 2

dott.sa Cristina Legnani

Laboratorio Specialistico di Coagulazione - Angiologia e malattie della coagulazione



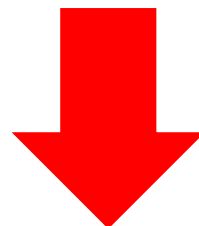
47 anni

- Il dosaggio di Rivaroxaban viene eseguito **dopo 2 gg** (visto che il caso n era urgente) **Rivaroxaban: 210 ng/mL** (test cromogenico anti-Xa)



Ma non era stato sospeso il F????!!

- Si scopre che il cardiologo aveva sì sospeso il Rivaroxaban, ma l'aveva **sostituito con enoxaparina sodica 4000 UI sc 2 volte al dì.**



**MP. sapere se hanno sospeso l'anti Xa per bocca e se è stato sostituito con l'eparina!!!**  
rischio di dare un dosaggio di un'attività anti X, che in realtà non è il DOAC, ma l'effetto  
dell'eparina che l'ha sostituito.

**questo E' INAPPROPRIATO dosare il Rivaroxaban.**

## CASO CLINICO 3



62 anni

- Il giorno **5/X**: entra in **PS** e poi ricoverato in **medicina d'urgenza**: **17400 WBC**; **PT 4,91**; fibrinogeno **434**; **aPTT 4,08**; **creatinina 6.65** mg/dL; **PCR 2,54** mg/dL; **PCA 0,43** ng/mL
- Successivamente ricoverato in una «**Medicina**»:  
**WBC 25980**; **creatinina 6,73** mg/dL, la **PCR 28,75** mg/dL



sicuramente è infetto



- Emocoltura: ***Staphylococcus Aureus*** (Gram +)
- Viene eseguita un'altra coagulazione che è sempre uguale (ne sono state eseguite numerose ottenendo sempre risultati sovrapponibili).

Il paziente faceva **Pradaxa** (Dabigatran) per **FA**, **sospeso** già da almeno **3 gg**, senza averlo sostituito con altri anticoagulanti.

I clinici vedendo che il **PT di 4,5** non tendeva a diminuire decidono di dargli il **KonaKion** (!?) per normalizzarlo

Ma i suoi **WBC** sono sempre **26000**, il paziente non migliora e la coagulazione dopo il KonaKion risulta quasi invariata (**PT 4,9**). Dopo numerose altre coagulazioni che restituiscono risultati ancora alterati, decidono di richiedere una consulenza di laboratorio. Risultato: **PT 4,9**.  
PC.

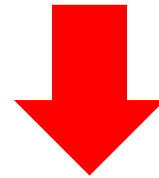
Il giorno **9/X** gli fanno 3 coagulazioni: 2 al laboratorio centrale ed uno alla FPC e risulta un **PT 2,33** ed una **creatinina 7**. Dosato il **Dabigatran >500 mg/mL** (dopo quasi una settimana dalla sospensione).

# CASO CLINICO 3



62 anni

- **Suggerimento** (FPC) è di somministrare **Idarucizumab** (Praxbind®) , ma ormai il **paziente era molto compromesso** (rischio/beneficio?!) e quindi in via cautelativa si decide di non somministrare l'antidoto. Viene pertanto refertato: «Paziente in pregresso trattamento con Pradaxa sospeso dal giorno 5»
- Il paziente entra in **rianimazione** con una **PCA di 25**, da qui all'**unità coronarica** e poi **dimesso**, è **tornato nuovamente** dentro **dopo 2 giorni ancora settico**, ricoverato in medicina d'urgenza un'altra settimana poi in **malattie infettive** e lì l'ultima data disponibile è **19/Y** in cui aveva ancora la **coagulazione alterata**, i WBC ↑ e la CREA ↑.
- Il paziente ad oggi risulta al domicilio in buone condizioni.



**IMP interpretare bene i dati della coagulazione**, perché se non ben interpretati o richiesti in modo inappropriato possono essere estremamente fuorvianti e a volte addirittura dannosi!!!

In questo caso la vitamina K (**KonaKion**), anche se **PT elevato**, era **inappropriata**.

Il paziente sarà stato sicuramente in terapia **antibiotica** che a sua volta ha **potenziato** l'effetto di Dabigatran.

# APPROPRIATEZZA

Un esame di laboratorio è appropriato quando fornisce una risposta ad un quesito clinico e permette di effettuare un intervento terapeutico mirato sul paziente



# Grazie dell'attenzione.....



## Il Team del settore coagulazione

Dr.ssa Enrica  
Montanari



Vallieri  
Silvia

Rosella

C. Bassi  
M. Vallerini



Stefano  
Pizzicotti



Marco  
tro

Prof. Antonio  
Cuneo

Moratelli  
Alberani  
Lisa Serino  
Marco Damiani  
Gemmati

