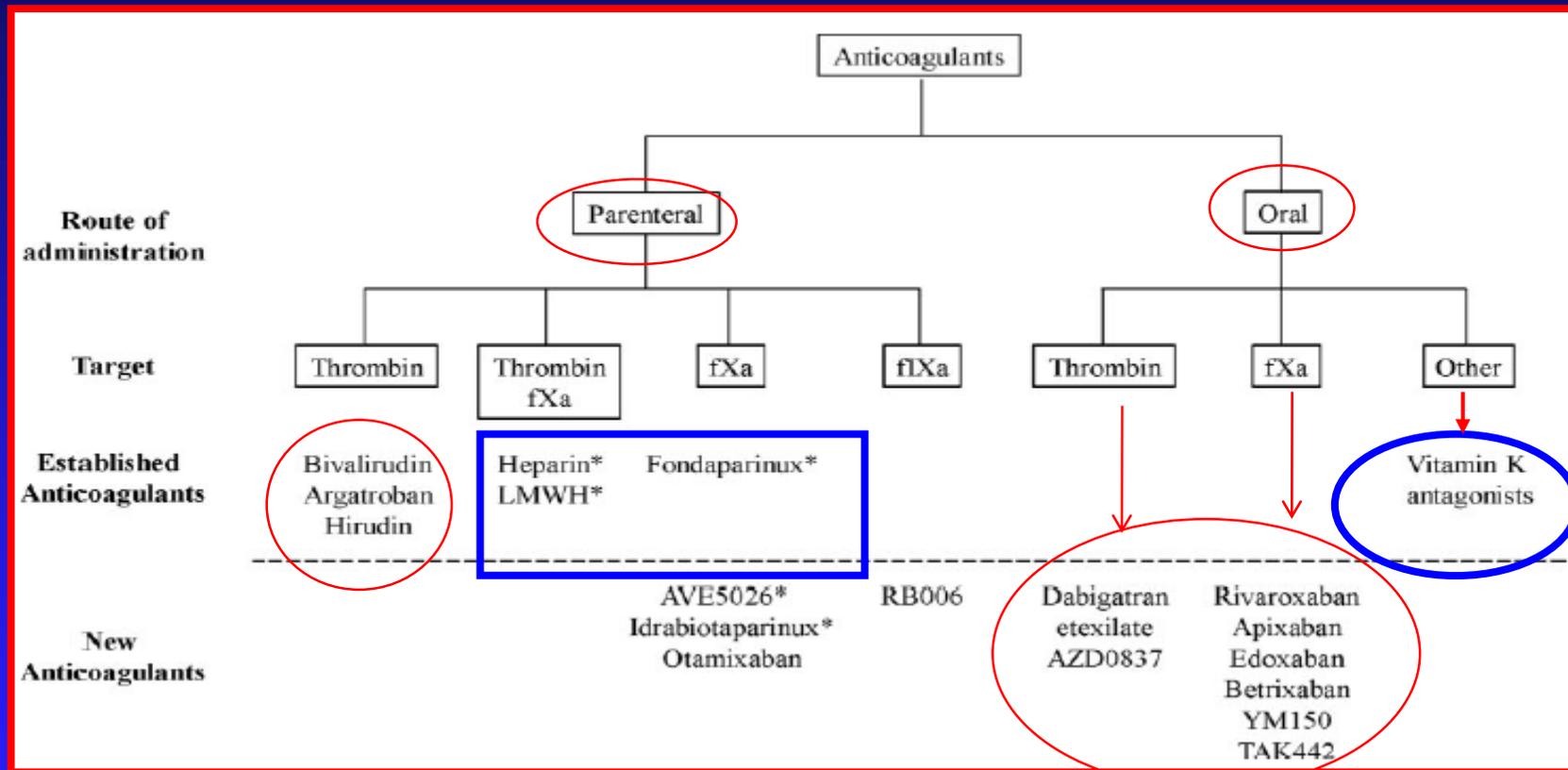


# IL RUOLO DEL LABORATORIO NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI

SOPHIE TESTA

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

# ANTICOAGULANTS



*Table. Major Advances in the Treatment of Venous Thromboembolism*

1960s	<p>Barritt and Jordan demonstrate that anticoagulant therapy reduces death and recurrent venous thromboembolism in patients with pulmonary embolism</p> <p>The Mobin-Uddin umbrella is introduced</p>
1970s	<p>Recurrent venous thromboembolism is found to occur more often in patients who have subtherapeutic activated partial thromboplastin times within the first 24 hours of treatment</p>
1980s	<p>The Kimray-Greenfield filter is introduced</p> <p>Low-molecular-weight heparin is discovered</p>
	<p>Lower-intensity oral anticoagulation is shown to be as effective as but safer than high-intensity regimens</p>
1990s	<p>The international normalized ratio is introduced for oral anticoagulant monitoring</p>
	<p>4 to 5 days of initial heparin therapy is found to be as effective as 10 days</p>
	<p>The combination of initial heparin therapy and oral anticoagulation is demonstrated to be more effective than oral anticoagulation alone in deep venous thrombosis</p>
	<p>Low-molecular-weight heparin is found to be as effective as intravenous unfractionated heparin in deep venous thrombosis and pulmonary embolism</p>
	<p>Outpatient treatment with low-molecular-weight heparin is shown to be safe and effective</p>
2000	<p>It is recognized that patients with idiopathic venous thromboembolism are at higher risk for recurrence than those with thrombosis secondary to transient risk factors</p>
	<p>A randomized trial demonstrates that inferior vena caval filters increase the long-term risk for recurrent venous thrombosis and do not reduce long-term mortality rates in patients who receive 3 months of anticoagulant therapy</p>
2000	<p>Designer anticoagulants are compared with established anticoagulants</p>

LAB

aPTT

PT INR

FXa

FXa, dTT  
etc

DRUGS

UH

LMWH

AVK

LMWH,  
pentasaccharide

DOAC

# TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

## TAO

VAO

Vecchi Anticoagulanti Orali



AVK

Farmaci Anti Vitamina K

NOA

Nuovi Anticoagulanti Orali

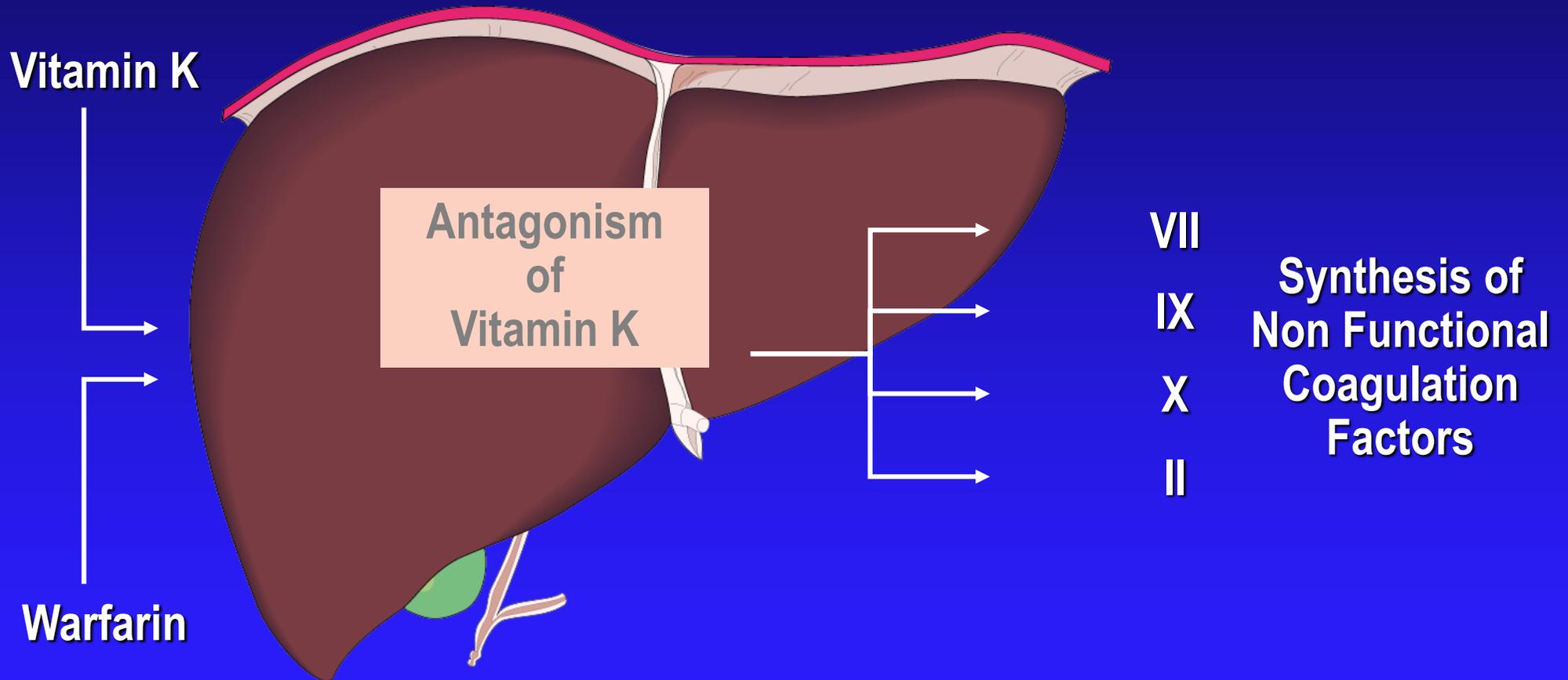


DOAC

Farmaci Anticoagulanti Orali ad azione Diretta

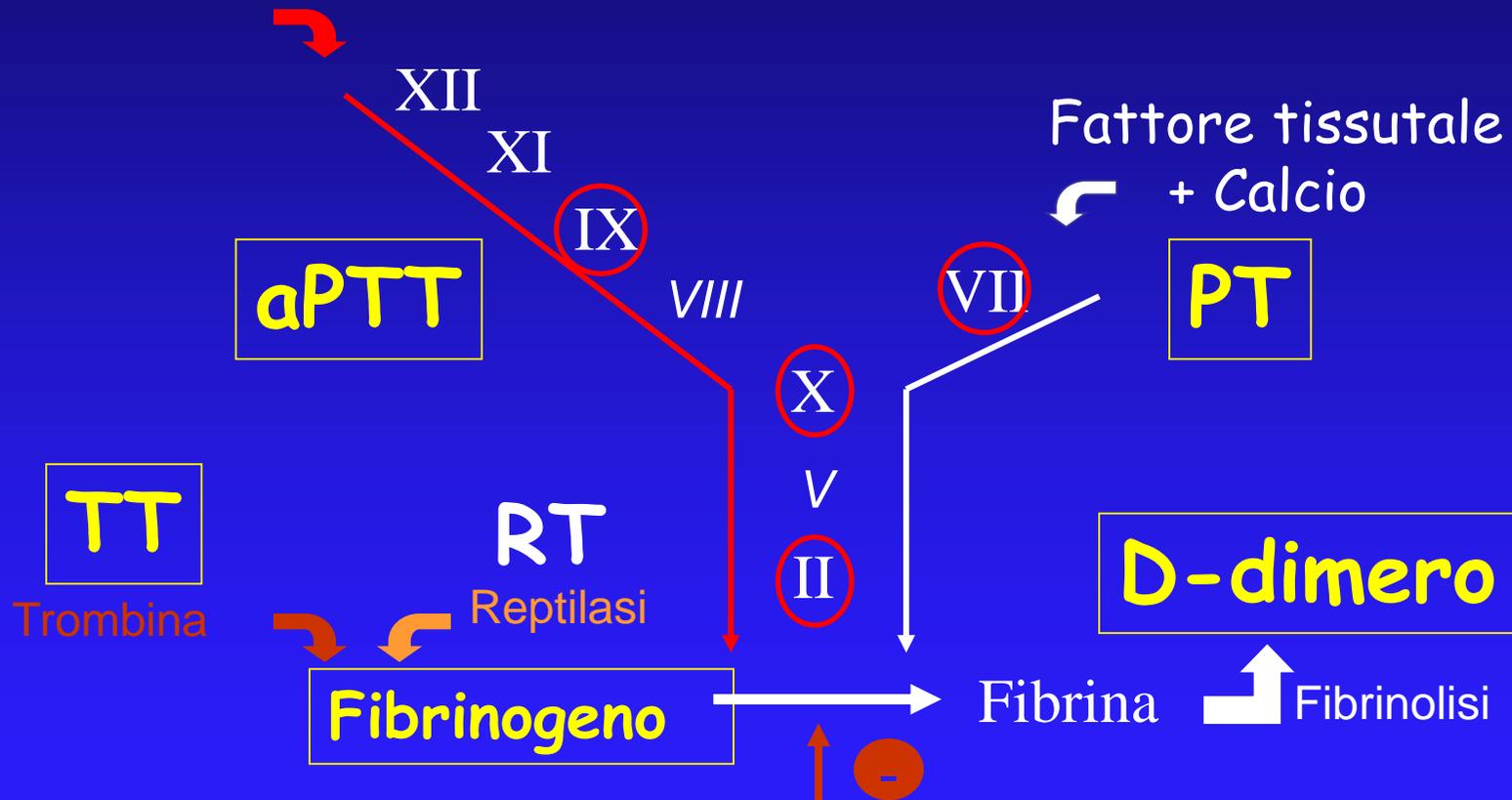
# 1. I FARMACI AVK

# AVK: MECCANISMO D'AZIONE



# I TEST DI SCREENING DELLA COAGULAZIONE

Attivatore di superficie  
+ Calcio



Tempo di coagulazione

Prodotti di degradazione del Fibrinogeno/Fibrina

# PT INR e AVK

<b>VANTAGGI</b>	<b>LIMITI</b>
Concordanza dei risultati tra Laboratori e tra Centri (inaccuratezza analitica e clinica)	Pazienti in terapia anticoagulante dicumarolica stabile
Individuazione di range terapeutici ottimali	ISI correla le tromboplastine per valori= 1.5-3.5 (1.8-3.2)
Ottimizzazione della terapia anticoagulante orale (AVK)	Non rappresenta uno standard, ma e' una unità di espressione
Sovra/sottodosaggio Gestione della complicità (Reverse)	- Fase iniziale del trattamento AVK - Screening delle coagulopatie in pz epatopatici - LAC

# NEQAS 2015: PT INR

## PROTHROMBIN TIME / INR (Quick's method)

Two plasma samples were distributed for PT/INR determination (15/37 & 15/38). Both samples were from plasma obtained from patients receiving vitamin K antagonist anticoagulant therapy. Table 3 shows results obtained with sample 15/37

Table 3: Sample 15/37

Reagent	Total Users	Total Median	Local MNPT Users				% Outwith Consensus (all users)	u <sub>x</sub> *
			n	Median INR	CV (%)	Range		
Diagen Ca Thromboplastin	1	2.46	1	2.46	-	-	0.0	-
Diagon, Hungary	1	3.20	1	3.20	-	-	0.0	-
Grifols DG-PT	8	2.70	2	2.45	-	-	12.5	-
Grifols DG-PT L Rec	1	2.82	1	2.82	-	-	0.0	-
Grifols DG-PT RecombiLIQ	1	2.87	-	-	-	-	0.0	-
Helena Manchester R	2	2.45	-	-	-	-	50.0	-
Helena Thromboplastin LI	3	2.66	3	2.66	-	-	0.0	-
IL HemosIL PT-FIB HS Plus	25	2.67	7	2.65	-	-	0.0	-
IL HemosIL PT-Fib recombinant	2	2.95	1	3.00	-	-	0.0	-
IL Hemosil PT-Rec (local cal)	1	2.76	-	-	-	-	0.0	-
IL HemosIL Recombiplastin	16	2.83	12	2.81	3.9	2.68 - 3.00	0.0	0.023
IL HemosIL Recombiplastin 2G	337	2.88	240	2.89	5.1	2.32 - 3.38	1.8	0.002
Nycomed Nycoplastin	1	2.71	1	2.71	-	-	0.0	-
Renamplastin	1	2.53	-	-	-	-	0.0	-
Sclavo Diagnostics PT	4	2.71	4	2.71	-	-	0.0	-
Siemens Innovin	279	2.90	183	2.90	4.5	2.47 - 3.37	0.4	0.002
Siemens Thromborel S	45	2.46	21	2.48	4.8	2.23 - 2.70	2.2	0.014
STA Neoplastin CI	1	2.81	-	-	-	-	0.0	-
STA Neoplastin CI Plus	57	2.73	49	2.74	5.4	2.46 - 3.29	1.8	0.008
STA Neoplastine R	69	2.83	57	2.83	3.7	2.50 - 3.00	0.0	0.005
Technoclot PT Plus	1	3.02	-	-	-	-	0.0	-
Thrombosis Ref. Centre reagent	1	2.90	1	2.90	-	-	0.0	-
Triniclot PT HTF	9	2.60	9	2.60	-	-	0.0	-
<b>Overall</b>	<b>866</b>	<b>2.84</b>	<b>593</b>	<b>2.84</b>	<b>5.7</b>	<b>2.23 - 3.38</b>	<b>1.3</b>	<b>0.001</b>

CVs with outlying results included (>5SD from the median) are shown in parentheses

\* u<sub>x</sub> - standard uncertainty of the median value ; see Directors commentary

\*Range shown is for reagents where 10 or more centres use a locally determined MNPT. Overall range is shown for ALL centres using a locally determined MNPT.

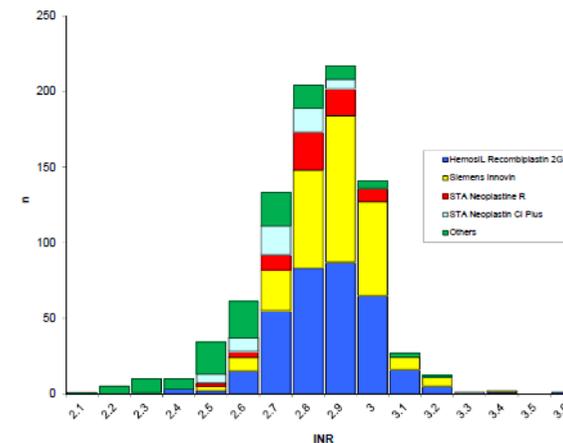
CV%= 6.7 (3.9-5.4)

Table 4: Results from participants using Local Calibration (n≥5 users), sample 15/37

Calibrant Source	Reagent	n	Median INR	CV (%)
Siemens Multicalibrator	Siemens Thromborel S	15	2.32	6.8
Siemens Multicalibrator	Siemens Innovin	74	2.90	3.6
Siemens Multicalibrator	All thromboplastins	89	2.90	8.3
IL calibrant plasmas	IL HemosIL PT-FIB HS Plus	5	2.73	2.0
IL calibrant plasmas	IL HemosIL Recombiplastin 2G	39	2.91	4.7
IL calibrant plasmas	All thromboplastins	48	2.89	4.8
Technoclone AK Calibrant kit	Siemens Innovin	15	2.90	3.7
Technoclone AK Calibrant kit	IL HemosIL Recombiplastin 2G	19	2.80	3.4
Technoclone AK Calibrant kit	All thromboplastins	42	2.80	5.6
<b>Overall</b>		<b>593</b>	<b>2.84</b>	<b>5.7</b>

Where outlying results are present (>5SD from the median), CVs with these outliers included are shown in parentheses

Fig. 1 Distribution of INR results by reagent: sample 15/37.

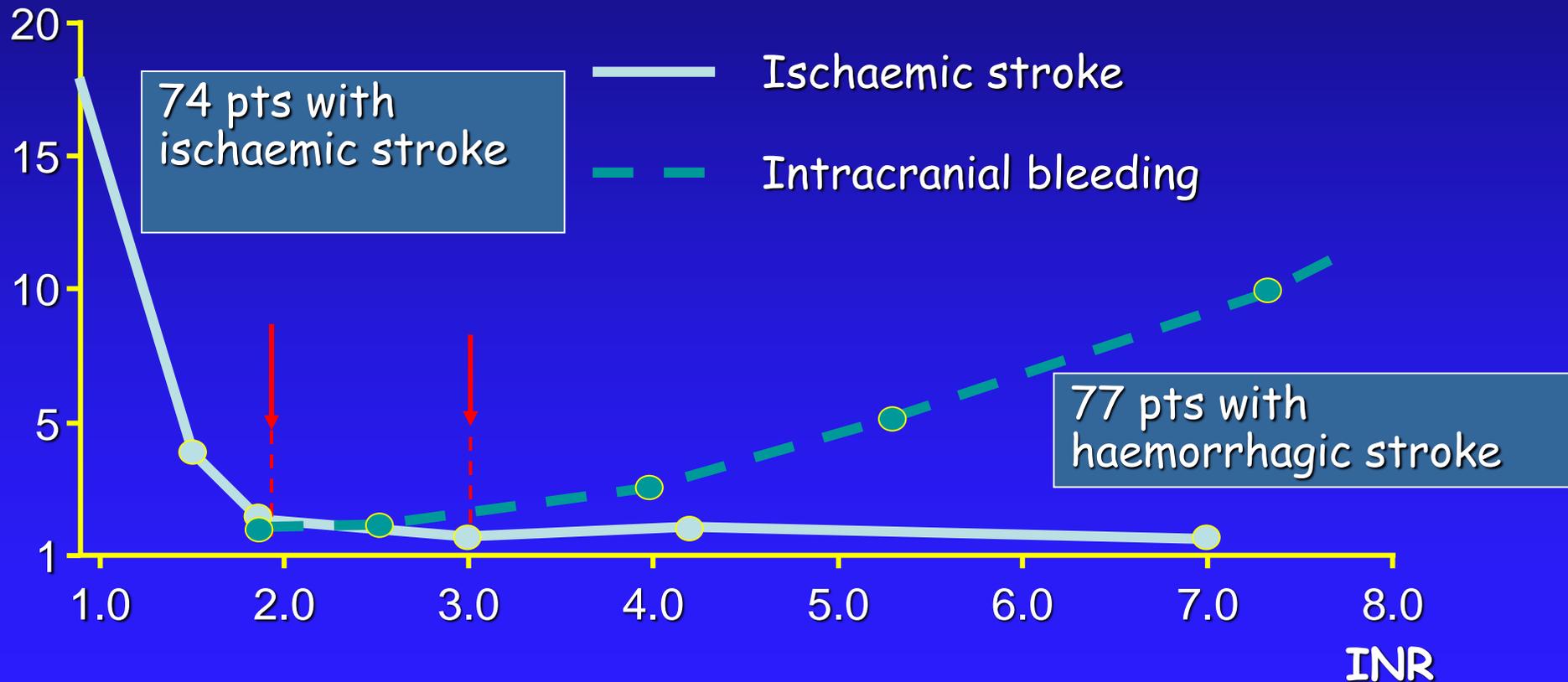


# AVK e PT INR

Quando è utile conoscere i livelli di anticoagulazione?

- Monitoraggio terapeutico
- In preparazione ad interventi chirurgici manovre invasive
- Nelle condizioni di emergenza ( complicanze e chirurgia)

# SCOPO DEL MONITORAGGIO DI LABORATORIO DELLA TERAPIA AVK.... TRA SCILLA E CARIDDI....



Adapted from: Hylek EM. N Engl J Med 1996

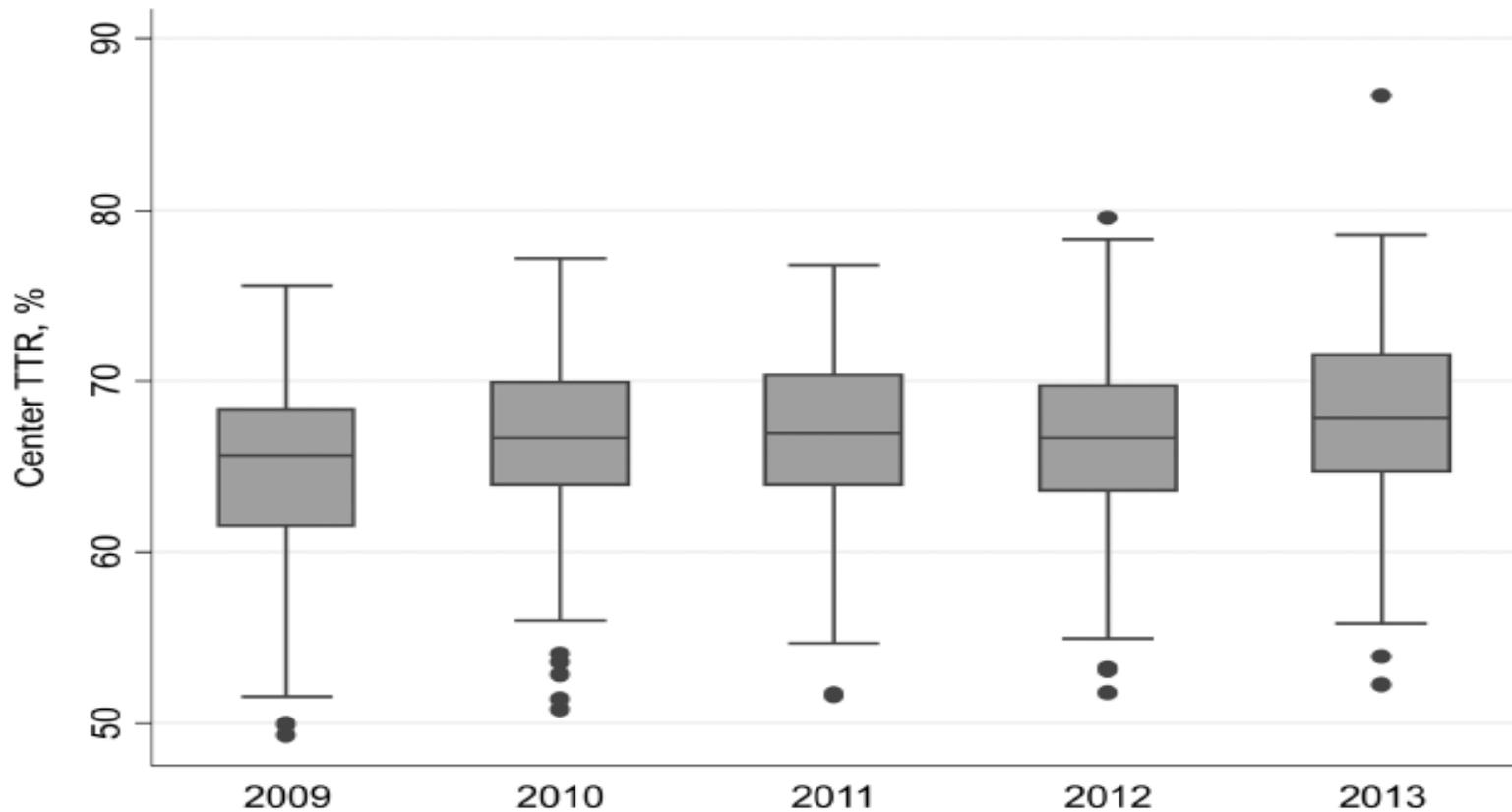
# AVK: INDICAZIONI/INTENSITA'

- Profilassi del tromboembolismo	1.5-2.5	2.0
- Trattamento DVT /EP - Fibrillazione Atriale - Miocardiopatia Dilatativa - Valvulopatie - Protesi valvolari a doppio emidisco aortiche a RS	2.0-3.0	2.5
- Protesi Valvolari meccaniche in generale - Prevenzione secondaria IMA	2.5-3.5 3.0-4.5	3.0 3.7

RESEARCH ARTICLE

# Center-Related Determinants of VKA Anticoagulation Quality: A Prospective, Multicenter Evaluation

Alberto Tosetto<sup>1\*</sup>, Cesare Manotti<sup>2</sup>, Francesco Marongiu<sup>3</sup>, Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA) clinical quality study group<sup>1†</sup>



# Bleeding complications and mortality in warfarin-treated VTE patients, dependence of INR variability and iTTR

Per Sandén<sup>1</sup>; Henrik Renlund<sup>2</sup>; Peter J. Svensson<sup>3</sup>; Anders Själander<sup>1</sup>

Table 2: Clinically relevant bleedings and all cause mortality on warfarin, divided into iTTR above or below 70% and INR variability above or below the mean value of 0.85. Expressed rate per 100 treatment years (95% confidence intervals).

	All	iTTR ≥ 70%	iTTR < 70%	Variability < 0.85	Variability ≥ 0.85
Clinically relevant bleeding	1.79 (1.66–1.93)	1.27 (1.14–1.41)	2.91 (2.61–3.21)	1.20 (1.05–1.34)	2.61 (2.36–2.86)
Intracranial	0.31 (0.25–0.36)	0.21 (0.16–0.27)	0.51 (0.38–0.63)	0.24 (0.17–0.30)	0.40 (0.30–0.50)
Intracerebral	0.10 (0.07–0.14)	0.06 (0.03–0.09)	0.19 (0.11–0.27)	0.07 (0.03–0.10)	0.15 (0.09–0.21)
GI	0.68 (0.59–0.76)	0.45 (0.36–0.53)	1.17 (0.98–1.37)	0.43 (0.34–0.51)	1.02 (0.86–1.18)
Other	1.02 (0.93–1.13)	0.72 (0.62–0.82)	1.69 (1.46–1.93)	0.64 (0.53–0.75)	1.56 (1.37–1.74)
Mortality	1.71 (1.58–1.84)	1.04 (0.91–1.17)	2.83 (2.55–3.10)	1.07 (0.94–1.21)	2.57 (2.33–2.82)

Abbreviations: iTTR individual time in therapeutic range, INR International Normalized Ratio, GI gastro intestinal.

# AVK e PT INR

- Gestione del "reverse" e' condotta in base al controllo dei livelli di anticoagulazione
- La misura del livello di anticoagulazione guida le necessita' posologiche relative alla correzione emostatica
- Reverse efficace e sicuro con CCP+vit K
- Possibilita' di intervenire con livelli di anticoagulazione PT INR < 1.5 (cut off di intervento)\*

\*Sanguinamenti maggiori in pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici PT INR>1.46 (Tinker et al, JAMA 1978)

## 2. I FARMACI ANTICOAGULANTI AD AZIONE DIRETTA (DOAC)

# 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 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
t <sub>max</sub> (h)	72–120	2–3	1–3	2–4	NR	2–3
t <sub>1/2</sub> (h)	20–60	7–17	8–15	7–13	5 <sup>b</sup>	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**

# DOAC

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

Da ciò derivava:

- 1) Somministrazione a dosaggio fisso giornaliero
- 2) *La non indicazione al monitoraggio di laboratorio*
- 3) *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 amministrativo) vengono considerate come modello sanitario gestionale

# MA

Si evidenzia che:

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

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



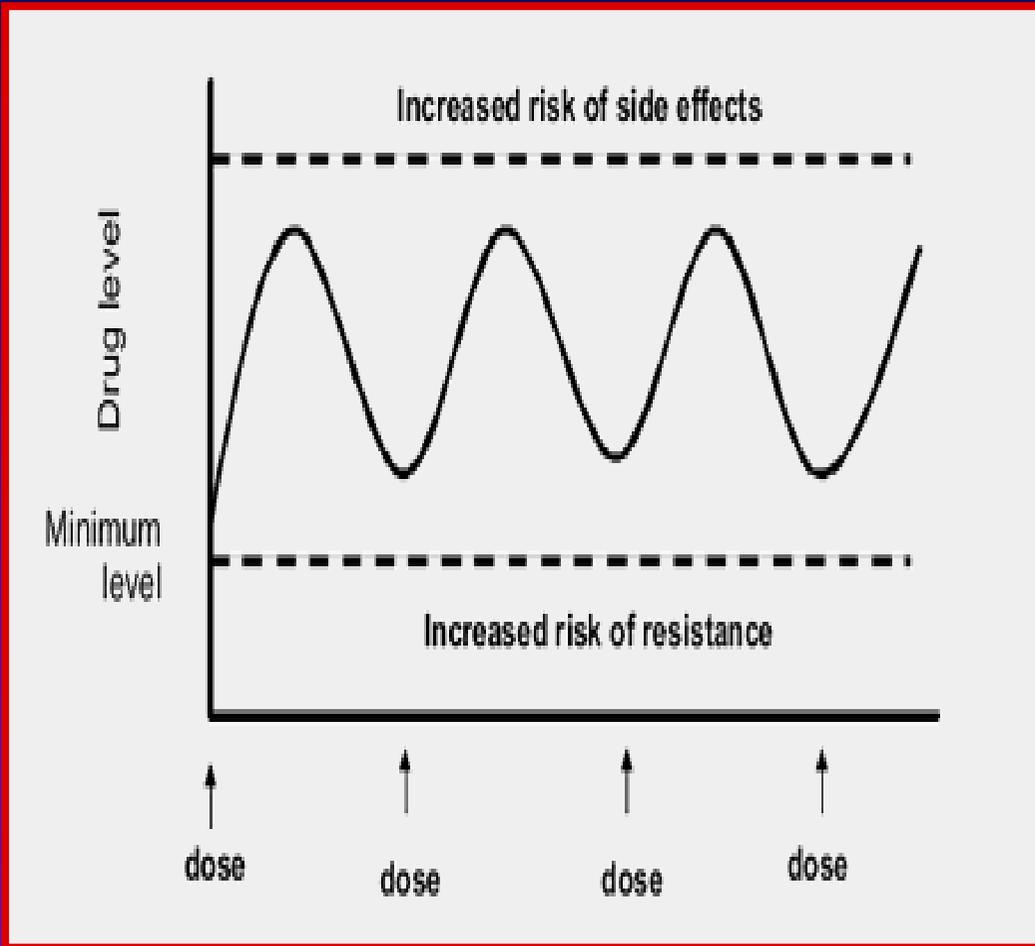
Sophie Testa <sup>a,\*</sup>, Armando Tripodi <sup>b</sup>, Cristina Legnani <sup>c</sup>, Vittorio Pengo <sup>d</sup>, Rosanna Abbate <sup>e</sup>, Claudia Dellanoce <sup>a</sup>, Paolo Carraro <sup>f</sup>, Luisa Salomone <sup>c</sup>, Rita Paniccia <sup>e</sup>, Oriana Paoletti <sup>a</sup>, Daniela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

<b>FARMACO</b>	<b>Basale (ng/ml) media (min-max)</b>	<b>Picco (ng/ml) media (min-max)</b>
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)

# DOAC: INTRA-INDIVIDUAL VARIABILITY

	Intra-individual variability (ng/mL) mean (min-max)	CV% mean (min-max)
<b>DABIGATRAN</b>		
$C_{\text{trough}}$	80.3 (20-341)	36.0 (8.3-64.4)
$C_{\text{peak}}$	205.0 (37.0-465.1)	38.8 (23.8-49.8)
<b>RIVAROXABAN</b>		
$C_{\text{trough}}$	31.0 (20-75.5)	25.2 (1.5-52.6)
$C_{\text{peak}}$	197 (24.6-426.8)	30.7 (5.4-75.7)
<b>APIXABAN</b>		
$C_{\text{trough}}$	122.1 (40.8-249.5)	26 (13.6-54.4)
$C_{\text{peak}}$	224.6 (116-419.2)	25.7 (6.6-40.5)

# INOLTRE



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

- nel tempo (mesi/anni) si mantengono sempre livelli "accettabili"
- non si verificano "accumuli" persistenti di farmaco
- non si verificano condizioni persistenti di "assenza o insufficiente" attività anticoagulante

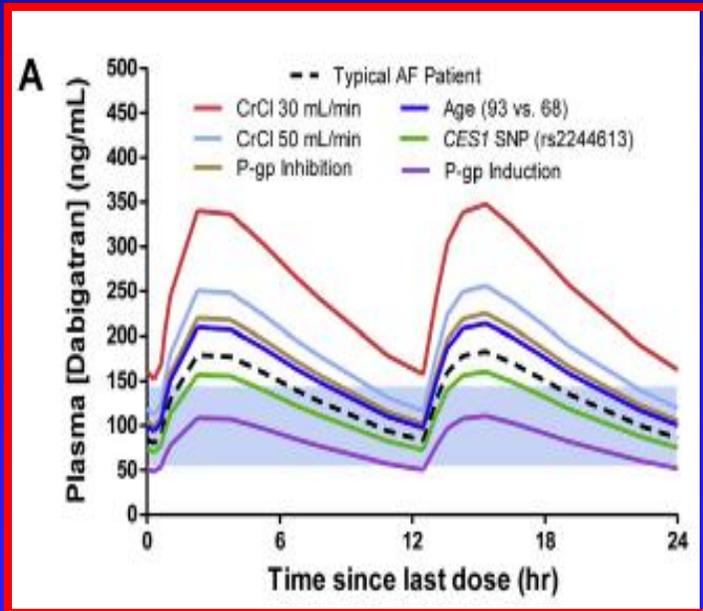
Sappiamo, però, che le complicanze con altri farmaci (es AVK) correlano con il tempo trascorso a livelli non adeguati di anticoagulazione (TTR)

*Penserete: "...ma le LMWH si utilizzano senza controlli!"*

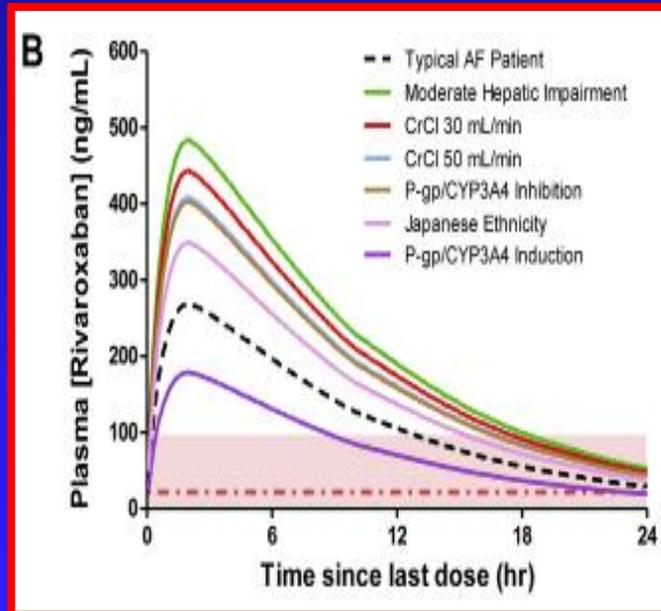
*Risposta: "Sì, non sempre, e generalmente vengono somministrate per brevi periodi di tempo non per anni..."*

# VARIABILITA'

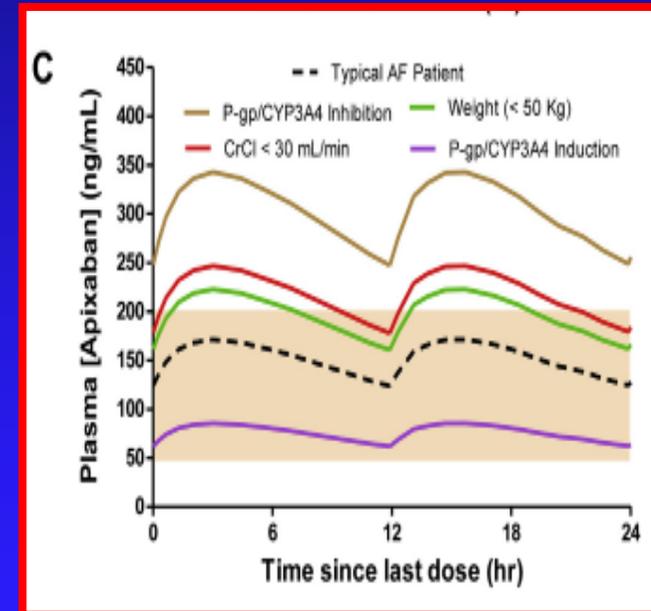
Dipende da: Sesso, Età, Peso, Interazioni farmacologiche, Funzione renale, Funzione epatica, Polimorfismi dei sistemi enzimatici



Dabigatran



Rivaroxaban



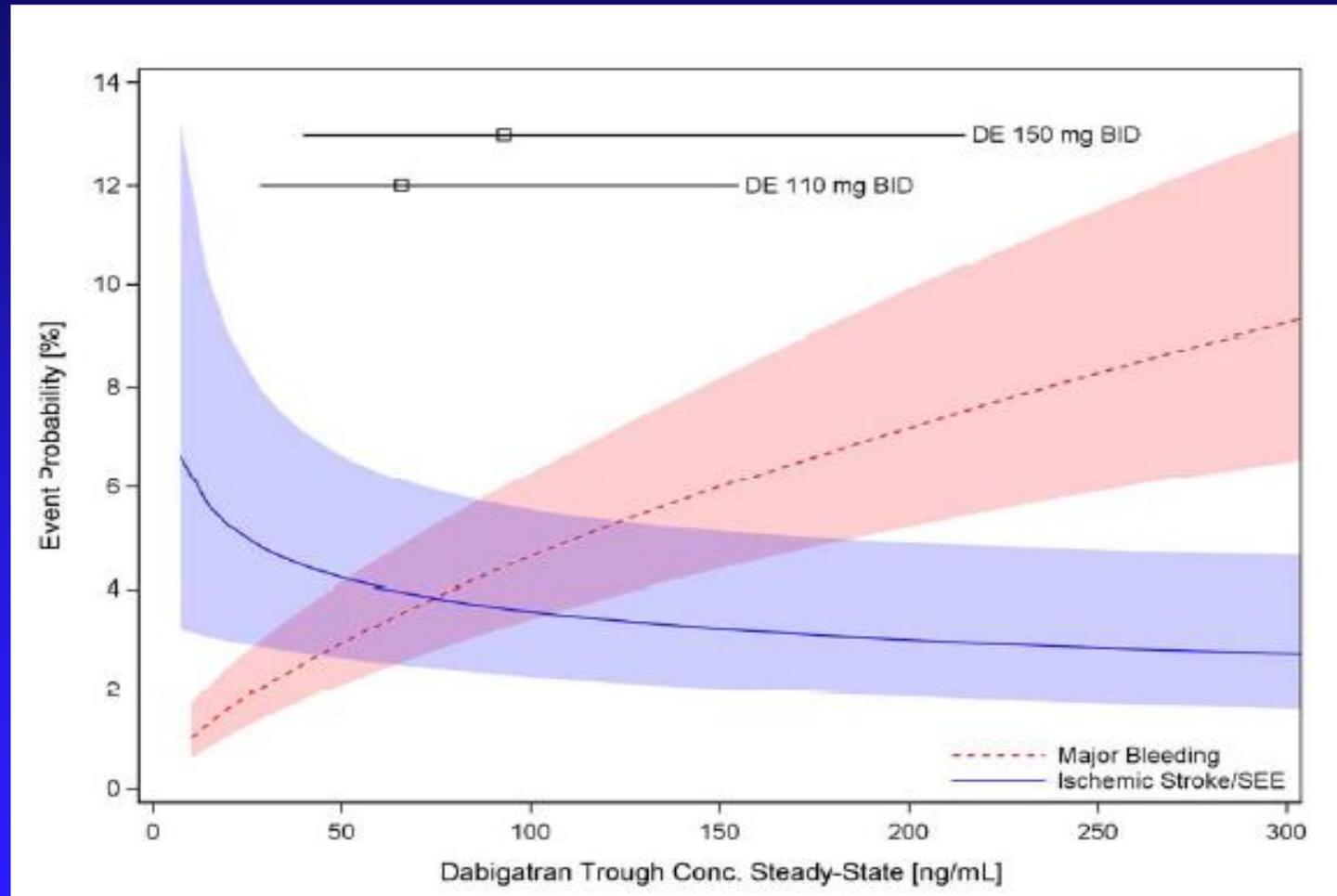
Apixaban

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

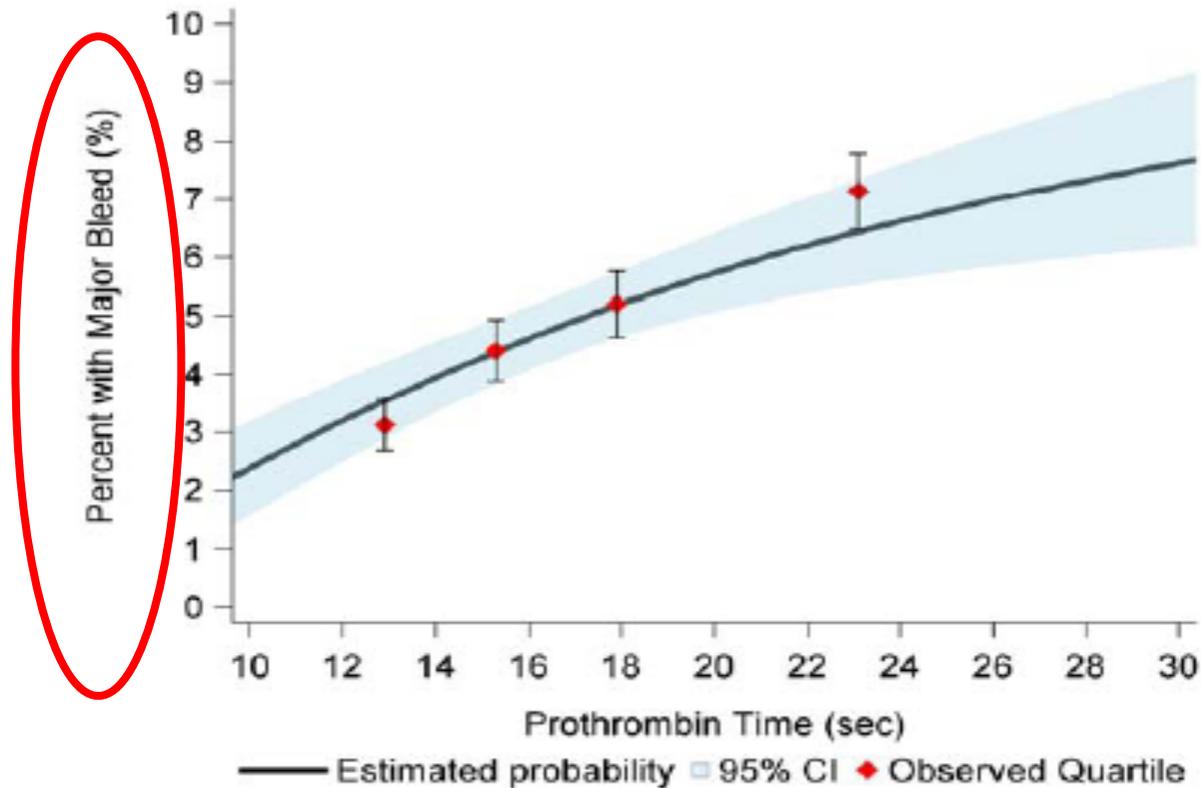
**PERCHE' E' CLINICAMENTE UTILE  
CONOSCERE I LIVELLI DI  
ANTICOAGULAZIONE?**



# 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

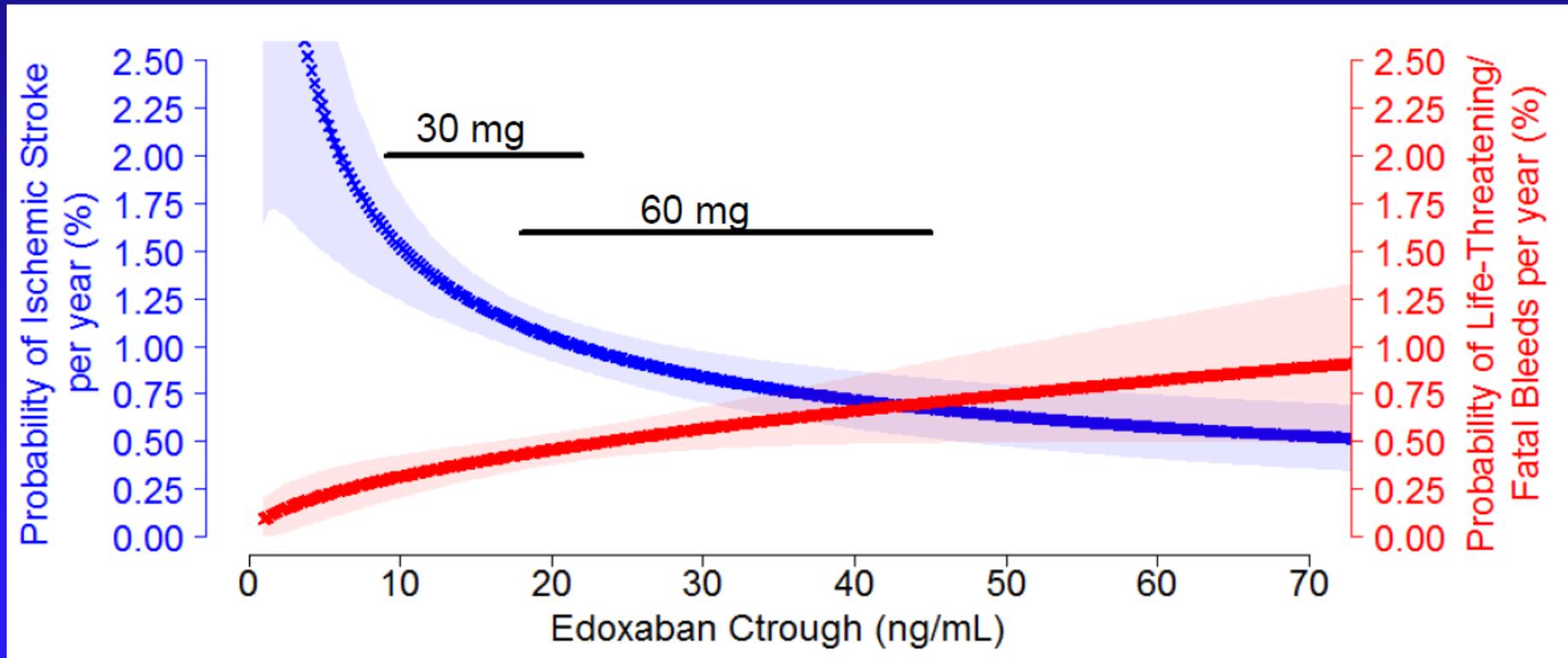


Meeting Date: 8 September 2011



**Figure 9** Probability of major bleeding as a function of pre-dose PT for rivaroxaban. The solid line represents the predicted probability from an  $E_{max}$  logistic regression and the shaded region represents the 95% confidence interval. The point represents the observed probability at the median value of pre-dose PT for a given quartile and error bars represent standard errors.

# EDOXABAN : CORRELATION OF DRUG LEVELS AND OUTCOMES IN PHASE III TRIALS



# PUBMED, 2016: PIU' DI 160 CASE REPORT

Fatal intracerebral bleeding under rivaroxaban

Claudia Stöllberger \*, Adam Bastovansky, Josef Finsterer

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

The Use of Dabigatran in Elderly Patients

Mattieu Legrand, MD; Joaquin Mateo, MD; Alice Arribaud; Stéphanie Ginisty, MD; Pinayek Eftekhari, MD; Patrice Tran Ba Huy, MD, PhD; Ludovic Drouot, 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<sup>1\*</sup> and Jonathan A. Goldner<sup>2</sup>

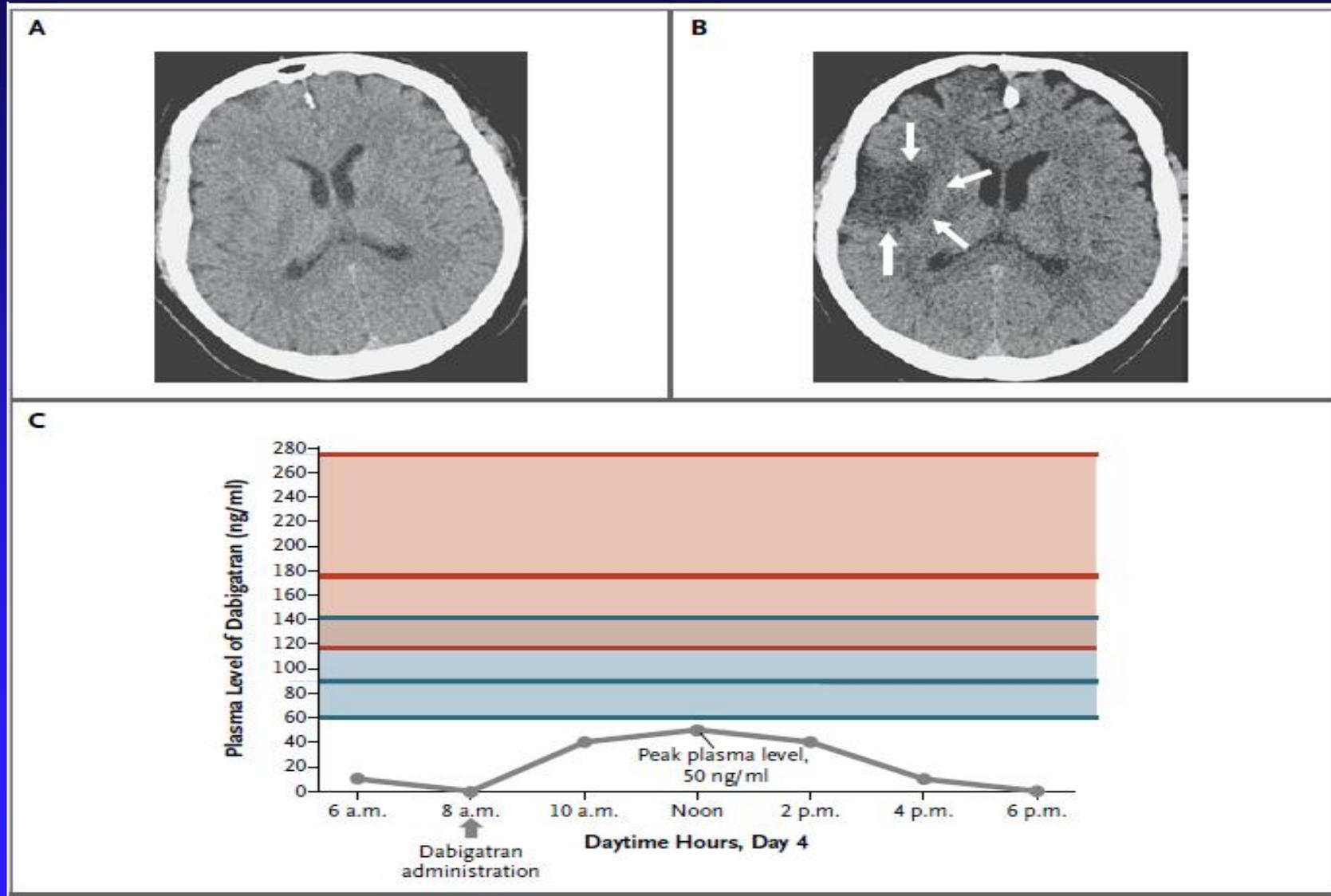
## THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

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

# Ischemic Stroke in an Obese Patient Receiving Dabigatran





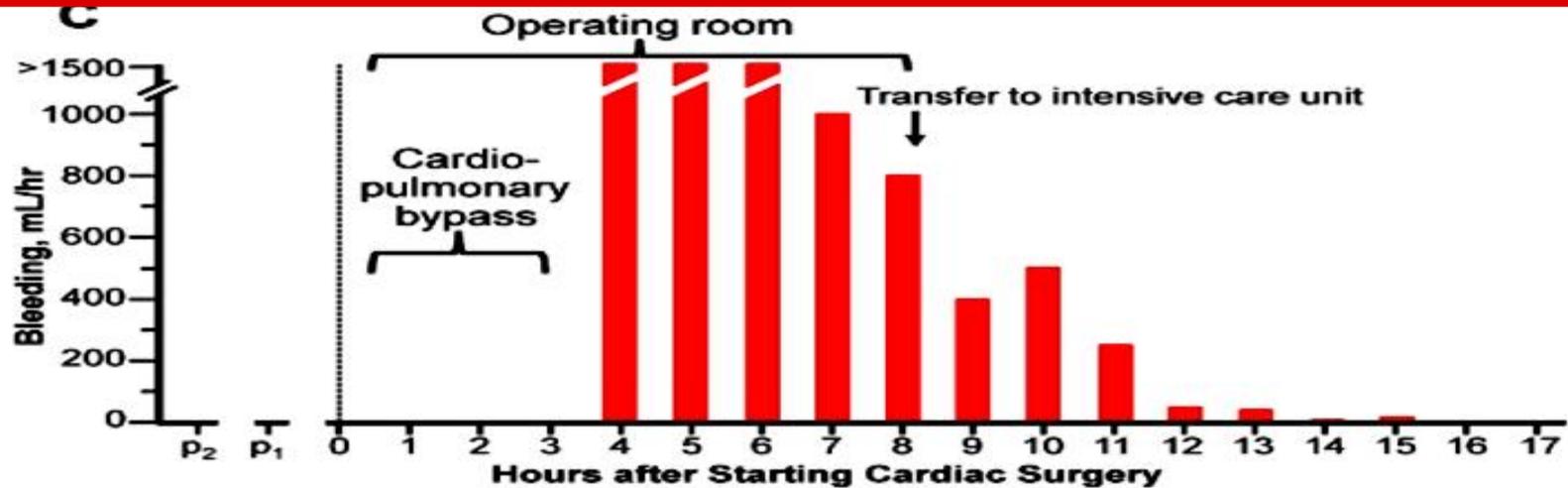
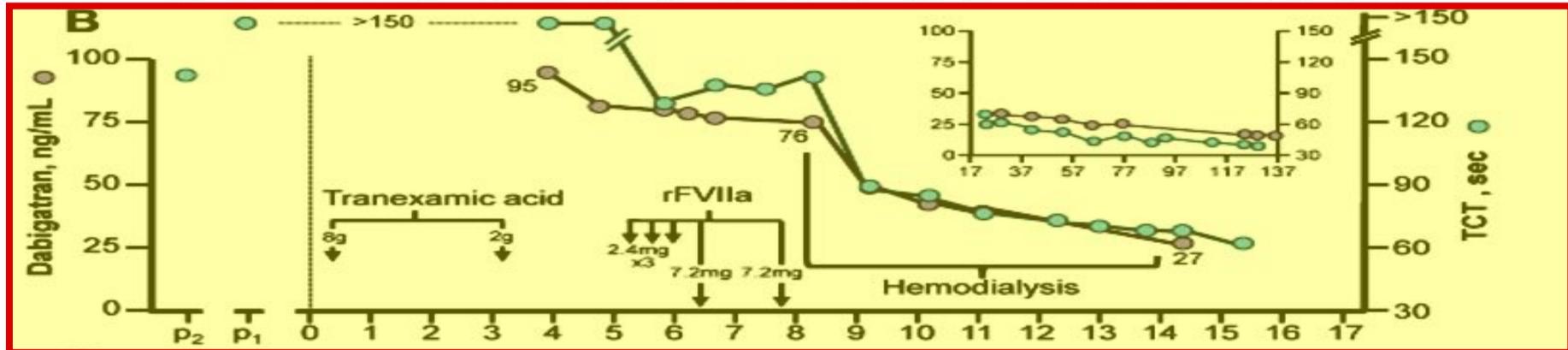
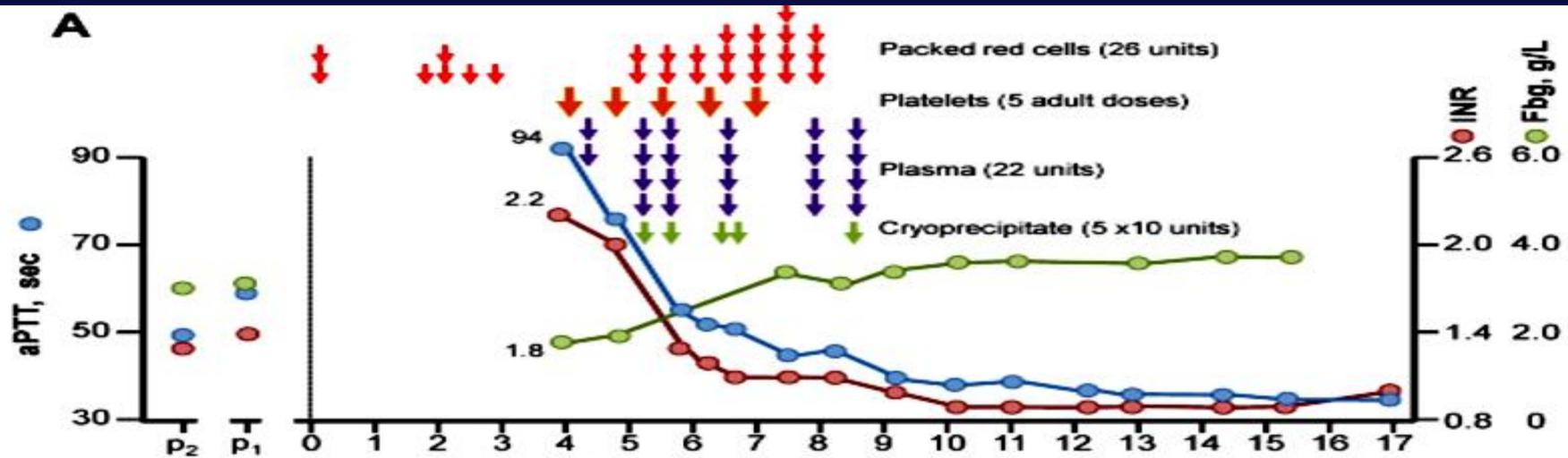
To the editor:

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)



ORIGINAL ARTICLE

Idarucizumab for Dabigatran Reversal

Pollack et al, N Engl J Med 2015

ORIGINAL ARTICLE

Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding  
Associated with Factor Xa Inhibitors

Connolly SJ, N Engl J Med 2016

## COSA IMPARIAMO DA QUESTI STUDI?

1. Pazienti possono presentarsi con livelli di farmaco estremamente elevate (anche 10 volte superiori rispetto ai valori estremi della variabilità biologica misurata a valle e 2-3 volte superiori ai valori estremi di picco)
2. 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)

# QUINDI: E' UTILE CONOSCERE I LIVELLI DEI DOAC?

## 1. DOSAGGIO PERIODICO

non è attualmente raccomandato (ma può essere utile per evidenziare un sovra/sottodosaggio persistente)

## 2. DOSAGGIO IN CONDIZIONI CLINICHE PARTICOLARI

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.

# IL DOSAGGIO DEI DOAC

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 Pengo<sup>1</sup>; Luciano Crippa<sup>2</sup>; Anna Falanga<sup>3</sup>; Guido Finazzi<sup>4</sup>; Francesco Marongiu<sup>5</sup>; Gualtiero Palareti<sup>6</sup>; Daniela Poli<sup>7</sup>; Sophie Testa<sup>8</sup>; Eros Tiraferri<sup>9</sup>; Alberto Tosetto<sup>10</sup>; Armando Tripodi<sup>11</sup>; Cesare Manotti<sup>12</sup>

- Perioperative management
- Patients presenting in emergency with adverse events (Thrombosis, Bleeding)
- Immediate reverse of anticoagulation
- 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

2. CHIRURGIA IN EMERGENZA

3. COMPLICANZA TROMBOEMBOLICA

RAPIDA  
NORMALIZZAZIONE  
DELL'ASSETTO  
EMOSTATICO

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

# Targeted Anti-Anticoagulants

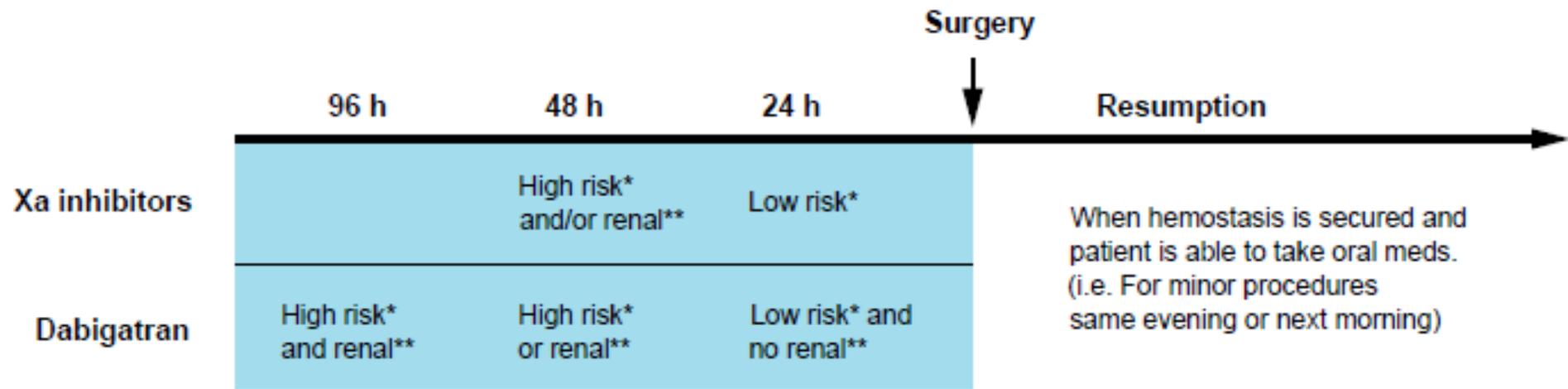
Kenneth A. Bauer, M.D.

- 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<sup>-1</sup>

**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)

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



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

Table 6. Correlation (r value), coefficient of determination ( $r^2$ ) and statistical significance (p) of DOAC plasma concentrations (at peak or trough) vs. creatinine clearance.

Drug and Dose (mg)	C Trough (r/r <sup>2</sup> )	p	Cpeak (r/r <sup>2</sup> )	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)

# QUANDO E' UTILE ESEGUIRE I TEST?

(Considerazioni personali all'ottobre 2016)

1. All'inizio del trattamento, per confermarne l'assorbimento e conoscere la risposta al trattamento (confrontandola con i dati relativi alla variabilità biologica nota)
2. In caso di potenziali modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche
3. Nell'emergenza
4. Nella fase perioperatoria, nel caso non si conosca la risposta del singolo paziente al trattamento in atto

# COME MISURARE I 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
- PT/PTT nella norma non escludono presenza di concentrazioni significative di DOAC così come PT/PTT allungati si osservano in assenza di farmaco.
- Sono disponibili test specifici per ogni molecola, semplici, di facile esecuzione e a basso costo

# DOAC: QUALI TEST?

FARMACO	METODO DI DOSAGGIO DELL'ATTIVITA' ANTICOAGULANTE
dabigatran (ng/ml)	dTT ECT /ECA
rivaroxaban (ng/ml) 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

Il dosaggio dei DOAC in emergenza è utile per:

1. Confermare l'entità dell'anticoagulazione ed inquadrare le cause dell'evento (etiopatogenesi)
2. Gestire il trattamento in relazione alle cause
3. Gestire il "reverse" (quantità di antidoto?)

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

1. All'inizio del trattamento, per confermare l'assorbimento e conoscere la risposta individuale
2. In caso di potenziali modificazioni farmacologiche
3. Nella fase perioperatoria, nel caso non si conosca la risposta del singolo paziente al trattamento in atto, in particolare nella chirurgia ad elevato rischio emorragico