

TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO: QUALI PROSPETTIVE APRONO I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI (DOAC)?

Martedì dell'ordine 3 maggio 2016

PAOLO SCHIANCHI | MEDICINA GENERALE

CASA DELLA SALUTE FELINO



SIMG
Società
Italiana
di Medicina
Generale

20°
**CONGRESSO
NAZIONALE
SIMG**

Paolo Schianchi
Medicina Generale

**UNA NUOVA MODALITA' DI GESTIONE DELLA TAO
AFFIDATA AI MEDICI DI MEDICINA GENERALE
(PARMAWEB)**

Firenze, 27-29 Novembre 2003
Palazzo dei Congressi

EPCCS consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation in primary care



The Netherlands, Utrechtse Heuvelrug 130, 3452 JA, Vleuten, The Netherlands; Karotsis, Antonis K. DIAGNOSIS Medical Center of Athens/ Primary Health Care dpt. GR17561, Athens, Greece; Lionis, Christos. University of Crete, Clinical of Social and Family Medicine, 71003 Heraklion, Greece; Lucassen Wim, Academic Medical Center, Department of General Medicine J2-218, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands; Lühmann, Dagmar. Institute of Primary Medical Care, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinstraße 52, D-20246 Hamburg; Middeldorp, Saskia. Academic Medical Center, University of Amsterdam, Department of Vascular Medicine, F4-276, Meibergdreef 9, 1105, AZ AMSTERDAM, The Netherlands; Rutten, Frans H. Julius Center for Health Sciences and Primary Care, UMC Utrecht, Universiteitsweg 100, 3584 CG, Utrecht, The Netherlands; Schianchi, Paolo. GPs HealthV Practice, Via Perlasca 11, Felino, Parma ITALY, Verhoeft, Frank W.A. D.C. Houtstraat 122, 1074 CH Amsterdam, Netherlands; Wagner, Hans-Otto. University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinstrasse 52, D-20246, Hamburg, Germany
Writing Committee: Hobbs FDR, Taylor CJ, Geersing G-J, Rutten FH, Brouwer JR.

- for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess*, 9, iii-iv, ix-x, 1-74.
5. Heeringa, J., van der Kuip, D.A., Hofman, A., Kors, J.A., van Herpen, G., Stricker, B.H., Stijnen, T., Lip, G.Y. and Witteman, J.C. (2006) Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 27, 949-953.
 6. Fuster, V., Ryden, L.E., Cannom, D.S., Crijns, H.J., Curtis, A.B., Ellenbogen, K.A., Halperin, J.L., Kay, G.N., Le Huezey, J.Y., Lowe, J.E. et al. (2011) 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 123, e269-367.
 7. Friberg, J., Buch, P., Scharling, H., Gadsbphioll, N. and Jensen, G.B. (2003) Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*, 14, 666-672.
 8. DeWilde, S., Carey, I.M., Emmas, C., Richards, N. and Cook, D.G. (2006) Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care. *Heart*, 92, 1064-1070.
 9. Miyasaka, Y., Barnes, M.E., Gersh, B.J., Cha, S.S., Bailey, K.R., Abhayaratna, W.P., Seward, J.B. and Tsang, T.S. (2006) Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, 114, 119-125.
 10. Kannel, W.B. and Benjamin, E.J. (2008) Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am*, 92, 17-40, ix.

La terapia con i DOA sembra “fatta” per la Medicina Generale:

Eliminazione del monitoraggio di laboratorio e della necessità di tutta la correlata (costosa) organizzazione

Possibilità per il MMG di sistematico, frequente controllo della compliance (aderenza + corretta assunzione)

Possibilità per il MMG di controllo degli altri medicinali per condizioni intercorrenti nella vita quotidiana

Possibilità di controllo delle fluttuazioni della funzione renale ed epatica in caso di condizioni intercorrenti

Possibilità di monitoraggio frequente degli effetti collaterali (sanguinamenti, ecc.)

Soglia di contatto nulla in caso di problemi da parte del paziente

▶ **Assunzione corretta dei DOA:**

- ▶ • Dabigatran (PRADAXA®) cps 110 e 150 mg: assunzione DUE VOLTE AL GIORNO A STOMACO VUOTO (ogni 12 ore), SENZA APRIRE LE CAPSULE:
 - ▶ – Il cibo non ne altera la biodisponibilità ma ritarda di 2 ore il tempo per il raggiungimento della concentrazione plasmatica al picco
 - ▶ – Aprendo la capsula la biodisponibilità orale può aumentare del 75% dopo una dose singola e del 37% allo stato stazionario: AVVISARE IL PAZIENTE !!!
- ▶ • Apixaban (ELIQUIS®) cpr 2,5 e 5 mg: assunzione DUE VOLTE AL GIORNO (ogni 12 ore)
 - ▶ – L'assunzione con il cibo non influisce sulla biodisponibilità: può essere assunto indipendentemente dal cibo.
 - ▶ – Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, la compressa può essere frantumata immediatamente prima dell'uso e somministrata con acqua per via orale o via PEG o sondino naso-gastrico.
- ▶ Dorianò Battigelli SIMG 2015

- ▶ Assunzione corretta dei DOA:
- ▶ • Rivaroxaban (XARELTO®) cpr riv 10, 15 e 20 mg: assunzione UNA SOLA VOLTA AL DÌ, in concomitanza di un pasto (aumenta la biodisponibilità del 39-100%)
- ▶ – Per i pazienti incapaci di deglutire le compresse intere, la compressa può essere frantumata e mescolata con un po' d'acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrata per via orale o via PEG o sondino naso-gastrico.
- ▶ • Edoxaban (LIXIANA®) cpr riv 15, 30 e 60 mg : *assunzione UNA SOLA VOLTA AL DÌ*
- ▶ – Il cibo aumenta il picco di esposizione in misura variabile, ma ha un effetto minimo sull'esposizione totale: può quindi essere assunto con o senza cibo .
- ▶ Dorianò Battigelli SIMG 2015

- ▶ **Che fare in caso di errori di assunzione?**
- ▶ **•Dottore, ho dimenticato di prendere una dose!**
- ▶ **–Non prendere mai una dose doppia !!!**
- ▶ –La dose dimenticata può essere assunta appena il paziente se ne accorge se non è stato superato il 50% dell'intervallo tra le dosi; se è superato si passa alla somministrazione successiva
- ▶ **–Dabigatran, apixaban, (due dosi/die):** assumi subito la dose se sono passate meno di **6 ore** dall'ora prevista di assunzione ; dopo 6 ore saltala e prendi la dose successiva all'ora prevista
- ▶ **–Rivaroxaban ed oxaban(singola dose):** assumi subito la dose se sono passate meno di **12 ore** dall'ora prevista di assunzione ; dopo 12 ore saltala e prendi la dose successiva all'ora prevista
- ▶ Dorianò Battigelli SIMG 2015

Dottore, non mi ricordo se ho preso o meno la dose!

–**Farmaci a doppia dose/die (dabigatran e apixaban)** :prendi la dose tra 12 ore, poi continua normalmente (una dose ogni 12 ore)

–**Farmaci a singola dose (rivaroxaban ed edoxaban):**

•se il rischio emorragico è basso ($HASBED \leq 2$) OPPURE il rischio tromboembolico è alto ($CHA_2DS_2VASc \geq 3$) prendi la compressa subito e poi continua ogni 24 ore

•Se il rischio emorragico è alto ($HASBLED \geq 3$) OPPURE il rischio tromboembolico è basso ($CHA_2DS_2VASc \leq 2$) aspetta e prendi la prossima dose all'ora programmata

Dottore, ho preso una dose doppia!

–DOA a doppia assunzione (dabigatraned apixaban):

salta la dose successiva all'ora prevista, poi ricomincia ad assumere ad almeno 24 h dalla doppia dose

–DOA a singola assunzione (rivaroxabane ed oxaban): prendi la dose successiva all'ora prevista e continua normalmente

(e avverti il paziente di controllare bene la sua pressione arteriosa e di recarsi in ospedale in caso di sanguinamenti o marcata astenia ...)

Dottore, ho preso tante compresse !

**Nel caso di ingestione acuta recente di un'overdose: ospedalizzare il paziente
Si può usare carbone attivo per ridurre l'assorbimento di qualsiasi DOAC
(dose schema standard di 30-50 grammi) se l'ingestione è avvenuta da ≤ 2 ore**

Gli anti dosi specifici per il dabigatran (idarucizumab: PRAXBIND®) e per gli inibitori del fattoreXa (andexanet: ANNEXA®) adesso esistono ma solo di pertinenza ospedaliera (pazienti con emorragie gravi, incontrollabili o che devono sottoporsi a interventi chirurgici maggiori d'urgenza)

In assenza di sanguinamento, nella maggioranza dei casi può essere opportuno un atteggiamento 'wait-and-see'

Dabigatran: indagare l'ultima assunzione e il dosaggio terapeutico

Stima della normalizzazione dell'emostasi:

Funzione renale normale : 12–24 h

CrCl 50–80 ml/min: 24–36 h

CrCl 30–50 ml/min: 36–48 h

CrCl <30 ml/min: ≥ 48 h

Apixaban, rivaroxaban ed edoxaban: indagare l'ultima assunzione e il dosaggio terapeutico

Stima della normalizzazione dell'emostasi : 12–24 h

Grazie per l'attenzione





▶ **Ma il medico di medicina generale**

▶ **in Italia...**

- ▶ • **Non può iniziare la terapia con DOAC**
- ▶ • **Non può scegliere il DOAC**
- ▶ • **Non può variare il dosaggio del DOAC**
- ▶ • **Deve continuare a prescrivere nel tempo il DOAC deciso dallo specialista, controllando l'aderenza e il persistere delle condizioni cliniche di prescrivibilità**
- ▶ • **Come «prescrittoreformale» è il responsabile in termini medico-legali in caso di effetti avversi**
- ▶ • **Può sospendere il DOAC informando tempestivamente lo specialista che ha redatto il piano terapeutico**
- ▶ • **Deve segnalare eventuali effetti indesiderati, sia all'AIFA che allo specialista che ha redatto il piano terapeutico**

Table 6 Effect on NOAC plasma levels (AUC) from drug–drug interactions and clinical factors, and recommendations towards NOAC dose adaptation

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60% ²⁸	No PK data ²	+40% ^{13, 24, 24}	Minor effect ² (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect ²⁹	No data yet	No effect	No effect ^{24, 24}
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ²⁸	+40% ²⁸	No data yet	Minor effect ² (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data available	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	No data on effect ² but no PK or PD data; caution and 50% to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53% ²⁸ & 34% ²⁸	No data yet	+77% ^{24, 24, 24} (No dose reduction required by label)	Effect of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% ²⁸ (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) ^{13, 24} (No dose reduction required by label)	Minor effect ²⁸ (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Other cardiovascular drugs					
Acenocoumarin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18% ²²	No data yet	No effect	No effect ²²
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	moderate P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	No data yet	+90% ²⁴ (reduce NOAC dose by 50%)	+30-54% ^{13, 24}
Rifampicin ²⁰⁰	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2] 2 inducers	minus 66% ²²⁰	minus 54% ²²⁰	avoid if possible; minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites ²²¹	Up to minus 50%
Antiviral drugs					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase ²²²	No data yet	Up to +153% ²²²

Continued