

Les anticoagulants oraux directs : Guide d'utilisation chez le patient en fibrillation atriale

Direct Oral Anticoagulants: A Guide for use in Patients with Atrial Fibrillation

Afef Ben Halima, Ahmed Sghaier, Emna Bennour, Zeineb Ajra, Ikram Kammoun, Sonia Marrakchi, Faouzi Addad, Lobna Laroussi, Salem Kachboura

Service de Cardiologie, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana, Tunisie

Résumé

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont rapidement devenus des alternatives intéressantes aux antagonistes de vitamines K (AVK) dans le traitement de la fibrillation atriale. Ces agents ont surmonté certaines des limites des AVK, qui ont une fenêtre thérapeutique étroite et de nombreuses interactions alimentaires et médicamenteuses. Il a été démontré que les AOD ont une pharmacologie plus prévisible et plus fiable et, contrairement aux AVK, ne nécessitent pas de surveillance fréquente de l'effet anticoagulant.

Avec le rôle croissant des AOD, les cliniciens sont confrontés à des décisions de plus en plus complexes concernant l'agent approprié, la durée du traitement et l'utilisation dans des populations particulières. Cette revue fournira un aperçu sur les AOD et servira de guide pratique pour les cliniciens afin d'optimiser l'utilisation des AOD dans la fibrillation atriale.

Mots-clés

Anticoagulants oraux directs, fibrillation atriale, situations particulières

Summary

Direct oral anticoagulants (DOA) have rapidly become attractive alternatives to vitamin K antagonists (VKAs) in the treatment of atrial fibrillation. These agents have overcome some of the limitations of VKA, which have a narrow therapeutic range and many food and drug interactions. DOA have been shown to have a more predictable and reliable pharmacology and, unlike VKA, do not require frequent monitoring of the anticoagulant effect.

With the increasing use of DOA, clinicians are faced with increasingly complex decisions regarding the appropriate agent, duration of treatment, and use in particular populations. This review will provide an overview of DOA and serve as a practical guide for clinicians to optimize the use of DOA in atrial fibrillation.

Keywords

Direct oral anticoagulants, atrial fibrillation, particular situations

Correspondance

Afef Ben Halima

Service de Cardiologie, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana, Tunisie

e-mail : afefbenhalima.abh@gmail.com

INTRODUCTION

Pendant des décennies, les anti-vitamines K (AVK) ont été utilisées comme anticoagulants pour une variété d'indications. Les AVK qui comprennent les coumariniques (acénocoumarol et warfarine) et les dérivés de l'indanedione (fluindione) agissent en inhibant la synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K dans le foie (figure 1). Cependant, ils ont une fenêtre thérapeutique étroite, interagissent avec divers aliments et médicaments et nécessitent une surveillance fréquente du rapport normalisé international (INR). La mise sur le marché, entre 2008 et 2017, des anticoagulants oraux directs (AOD) a surmonté ces lacunes, et les AOD se sont généralement avérés au moins aussi efficaces et bien tolérés que les AVK pour la plupart des indications [1,2].

Les AOD sont soit des antithrombines (comme le dabigatran) ou des anti-Xa (comme le rivaroxaban et l'apixaban, l'edoxaban commercialisé au Japon, et le betrixaban, le plus récent).

Les recommandations CHEST pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) favorisent les AOD par rapport au traitement par AVK chez les patients sans diagnostic de cancer associé [3]. L'European Society of Cardiology (ESC) et l'American College of Cardiology (ACC) recommandent que, lorsqu'une anticoagulation orale est initiée chez un patient atteint de fibrillation atriale non valvulaire (FANV), un AOD est préféré à un antagoniste de la vitamine K. Il s'agit d'une recommandation classe I A [4, 5].

Le rapport qui suit est une revue non exhaustive de la

littérature avec les principales informations actuelles sur les AOD dans le but d'avoir un guide facilitant leur utilisation chez les patients en FA.

Les inhibiteurs directs de la thrombine (les 'gatrans')

Bases pharmacologiques et pharmacocinétiques :

Cette classe est constituée essentiellement du dabigatran. Le mésylate de dabigatran etexilate est un pro-médicament qui est converti en sa forme active, le dabigatran, dans le plasma et le foie via une réaction d'hydrolyse [6]. Le métabolite actif produit ses effets anticoagulants en se liant de manière réversible au site actif de la thrombine (facteur II), qui est responsable de la conversion du fibrinogène en fibrine (figure 1) [6,7].

Son profil pharmacocinétique est linéaire signifiant que sa concentration sérique maximale (Cmax) et son aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps (ASC) augmentent proportionnellement à la dose administrée de dabigatran.

L'élimination rapide du dabigatran signifie que sa concentration diminue à environ 30% de la Cmax 8h après avoir atteint l'état d'équilibre, ce qui a conduit à l'utilisation d'une administration biquotidienne [8,9].

Le dabigatran est un substrat de la *glycoprotéine P (P-gp)*, protéine d'efflux limitant le passage transmembranaire des médicaments [8-10].

Il a une faible biodisponibilité d'environ 3 à 7% et une demi-vie de 12 à 17 h, avec jusqu'à 80% d'élimination par les reins [8,9].

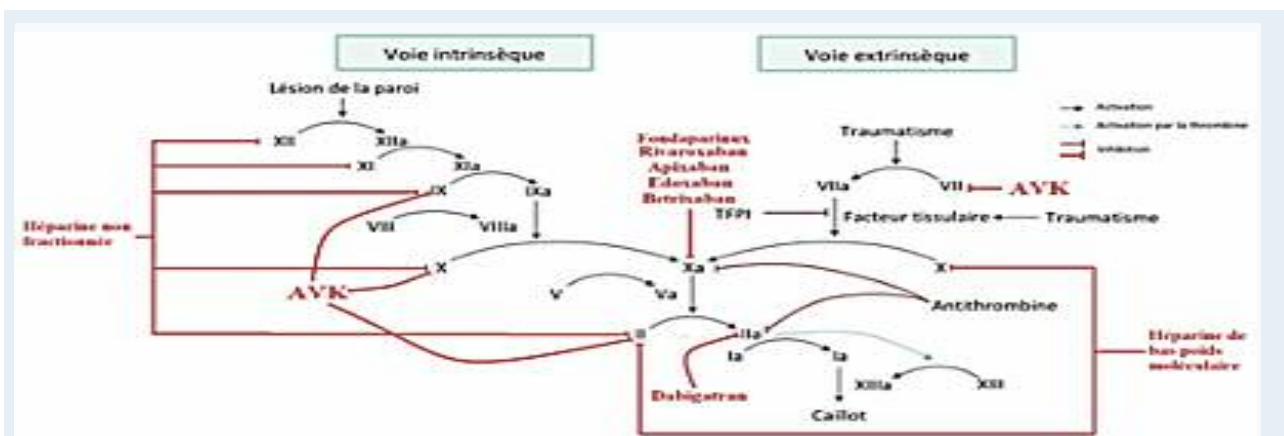


Figure 1 : la cascade physiologique de la coagulation et les sites d'action différents anticoagulants

Le dabigatran se présente sous forme de gélule qui ne doit pas être ouverte, écrasée ou mâchée car l'une de ces actions augmentera l'absorption de 75%, ce qui entraînera un risque accru de saignement (tableau 1) [10].

L'étude RE-LY :

La sécurité et l'efficacité du dabigatran pour la réduction du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT) chez les patients atteints de FANV ont été établies par l'étude RE-LY [11].

L'essai RE-LY [11] a été randomisé en trois groupes parallèles, aveugle pour les deux groupes dabigatran (110 ou 150mg x2/jour) et ouvert pour le groupe warfarine.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

Patients de plus de 18 ans ayant une FANV documentée et au moins un autre facteur de risque d'AVC (des antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolies systémiques (ES)).

Une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 40%.

Une insuffisance cardiaque (IC) symptomatique de classe NYHA \geq II

Un âge \geq 75 ans accompagné d'un diabète traité ou de coronaropathie ou d'hypertension artérielle traitée).

Le critère de jugement principal était l'incidence de survenue à 2 ans d'un des deux événements suivants : un AVC (ischémique ou hémorragique) ou une ES.

Les résultats en termes d'efficacité montrent une non-infériorité du dabigatran par rapport à la warfarine. En effet, une réduction de l'incidence de survenue à 2 ans d'un AVC ou d'une ES a été observée dans le groupe dabigatran 300 mg/j par rapport au groupe warfarine : 3,0% avec dabigatran 220 mg/jour, 2,2% avec dabigatran 300 mg/jour, 3,3% avec warfarine.

Les résultats en termes de risque hémorragique (prenant en compte la fréquence de l'ensemble des hémorragies) sont: 29,7% avec dabigatran 220 mg/jour, 32,8% avec dabigatran 300 mg/jour et 36% avec warfarine et pour les hémorragies intracrâniennes : 0,6% pour dabigatran 300 mg/j vs 1,5% avec la warfarine.

Surveillance biologique Une surveillance régulière de l'effet anticoagulant du dabigatran n'est pas nécessaire en raison de la pharmacologie relativement prévisible et de la posologie fixe. Cependant, dans certaines situations, les tests sont souhaitables et peuvent guider la prise de décision clinique, par exemple chez les patients atteints d'insuffisance rénale, d'hémorragie aiguë, de surdosage ou de chirurgie en urgence [12].

En raison de son mécanisme, le dabigatran affecte la plupart des tests de coagulation (13). Le temps de céphaline activé (TCA) et le temps de prothrombine (TP) exclurent les concentrations de dabigatran supratherapeutiques mais n'ont aucune valeur pour l'évaluation des niveaux thérapeutiques ou sous-thérapeutiques. Un temps de thrombine (TT) normal peut être utilisé pour exclure un effet du dabigatran, mais l'ampleur du TT anormal n'est pas indicative de l'effet anticoagulant. Des méthodes de quantification plus précises comprennent le temps de thrombine dilué (dTT), qui affiche une relation linéaire directe avec la

Tableau 1 : Principales caractéristiques des AOD

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Site d'action	Facteur II-a	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa
Pro-médicament	Oui	Non	Non	Non
Administration	2 fois par jour	2 fois par jour	Une fois par jour	Une fois par jour
Liaison aux protéines	35 %	87 %	92 à 95 %	55 %
Demi-vie	12 à 17 h	8 à 15 h	5 à 9 h (11 à 13 h chez le sujet âgé)	9 à 11 h
biodisponibilité	3 à 7 %	50 %	76 %	62 %
Métabolisme			P-gp	P-gp
Élimination rénale	P-gp		CYP 450	CYP 450
Élimination hépatique	80 %	27 %	l'enzyme -3A4	l'enzyme -3A4
Antidote	20 %	73 %	35 %	50 %
	Idarucizumab	L'Andexanet	65 %	50 %
				L'Andexanet

concentration du médicament, et le temps de coagulation par l'écarine, qui fournit une mesure directe de l'activité du dabigatran [14-16] (tableau 2).

Les autres paramètres généraux de surveillance comprennent les signes et les symptômes d'hémorragie, la numération formule sanguine complète et un bilan métabolique complet évaluant spécifiquement la fonction hépatique, l'albuminémie, la bilirubine totale et la créatinine sérique. Ces paramètres de surveillance doivent être effectués chez tous les patients avant l'initiation d'un AOD et surveillés systématiquement 1 à 3 mois après, puis tous les 6 à 12 mois.

Posologie et interactions médicamenteuses : La cinétique du dabigatran est affectée par les inducteurs et les inhibiteurs de la glycoprotéine P (gp-P), qui sont responsables de ses nombreuses interactions médicamenteuses.

Les inhibiteurs de la gp-P, y compris le vérapamil, l'amiodarone, la dronédarone, le kétoconazole, la clarithromycine, le ticagrélor et la quinidine, augmentent les concentrations sériques de dabigatran, tandis que les inducteurs de la gp-P tels que la rifampicine peuvent réduire l'effet anticoagulant [10, 17-19].

Le dabigatran est prescrit à la dose de **150 mg deux fois par jour** chez les patients présentant une clairance de créatinine (ClCr) > 30 mL/min [10].

Pour les patients avec FANV et ClCr entre 15-30 mL/min ou ceux avec ClCr entre 30-50 mL/min et recevant

certain inhibiteurs de la glycoprotéine-p, le dabigatran **75 mg deux fois par jour** doit être prescrit. Le dabigatran n'est pas recommandé si la ClCr est <15 mL/min (tableau 3).

L'association dabigatran-amiodarone doit être évitée chez les patients atteints de FANV avec insuffisance rénale sévère (ClCr <30 ml/min) [10].

Le diltiazem et le vérapamil sont tous deux des substrats de la P-gp. L'interaction entre le vérapamil et le dabigatran dépend du moment de l'administration. Lorsque le vérapamil était administré 2h après le dabigatran, des modifications mineures de l'ASC (20%) et de la Cmax (10%) ont été observées [17]. L'association du vérapamil et du dabigatran doit aussi être évitée chez les patients atteints de FANV présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr <30 ml/min) [10].

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les autres inhibiteurs de la P-gp : la quinidine, le ticagrélor ou la clarithromycine [10].

L'absorption du dabigatran dépend du pH gastrique : elle est diminuée en cas de traitement concomitant par inhibiteur de la pompe à protons [10].

Dans cette liste, au-delà évidemment des autres anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires, il convient de citer les inhibiteurs de la recapture de sérotonine (IRSS dont le chef de file est la fluoxétine) ou de la noradrénaline (IRSNA comme la venlafaxine ou la duloxétine) principalement prescrits comme antidépresseurs. Dans l'essai RE-LY avec le dabigatran,

Tableau 2 : Posologie journalière des AOD en fonction de la clairance de créatinine (en ml/min)

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
>= 50 ml/min	150mg x 2	5mg x 2	20mg	60mg
30-50	150mg x 2	5mg x 2	15mg	30mg
15-30	75mg x 2	5mg x 2	15mg	30mg
<15	-	5mg x 2	-	-

Tableau 3 : différents moyens de surveillance biologique des AOD

	TCA	TT	TP	Anti Xa	dTT	TCE	NFS	Bilan métabolique
Dabigatran	X	X	X		X	X	X	X
Apixaban				X			X	X
Rivaroxaban		X		X			X	X
Edoxaban				X			X	X

dTT : temps de thrombine diluée, NFS : numération formule sanguine, TCA : temps de céphaline activée, TCE : temps de coagulation par l'écarine, TT : temps de thrombine, TP : temps de prothrombine

ces médicaments ont augmenté le risque de saignement [10].

Switch entre dabigatran et les autres anticoagulants :

Pour les patients atteints de FANV recevant de l'AVK, le dabigatran peut être instauré une fois que l'INR est <2.

Pour les autres anticoagulants oraux et parentéraux, le dabigatran peut être administré à la prochaine dose prévue.

Pour les patients recevant une anticoagulation parentérale continue par héparine non fractionnée (HNF), le dabigatran peut être démarré 0 à 2 h après l'arrêt du médicament.

Lors d'un switch vers les AVK, le dabigatran comme tout autre AOD doit être administré en même temps que les AVK en raison de la lenteur de l'action connue des AVK (5 à 10 jours) [20]. Un INR doit être vérifié entre le 3^{ème} et 5^{ème} jour et régulièrement jusqu'à atteindre la cible.

Situations particulières

En cas de chirurgie :

Toute chirurgie sous AOD augmente le risque

hémorragique et nécessite donc des précautions particulières.

Un principe général est que l'arrêt de l'AOD avant la procédure doit être basé sur la pharmacocinétique, la fonction rénale et le risque d'hémorragie procédurale. La reprise de l'AOD après la procédure doit être basée sur le risque hémorragique et si une hémostase adéquate a été obtenue [21].

L'ACC recommande pour les patients à faible risque d'hémorragie procédurale d'arrêter le dabigatran ≥ 24 h avant la chirurgie pour une ClCr ≥ 80 mL/min, ≥ 36 h pour ClCr 50-79 mL/min, ≥ 48 h pour ClCr 30-49 mL/min, et ≥ 72 h pour ClCr 15-29 mL/min et d'envisager de mesurer le dTT ou d'arrêter le dabigatran ≥ 96 h avant la procédure si ClCr ≤ 15 mL/min [21] (figure 2).

Chez les patients pour lesquels le risque hémorragique procédural est incertain, intermédiaire ou élevé, le dabigatran doit être arrêté ≥ 48 h avant si ClCr ≥ 80 mL/min, 72h pour ClCr 50-79 mL/min, ≥ 96 h si ClCr 30-49 mL/min, et ≥ 120 h pour ClCr 15-29 mL/min et envisager la mesure du dTT si ClCr ≤ 15 mL/min pour faciliter la prise de décision [16] (figure 3).

Le dabigatran peut être réinstauré après la procédure une fois l'hémostase adéquate atteinte.

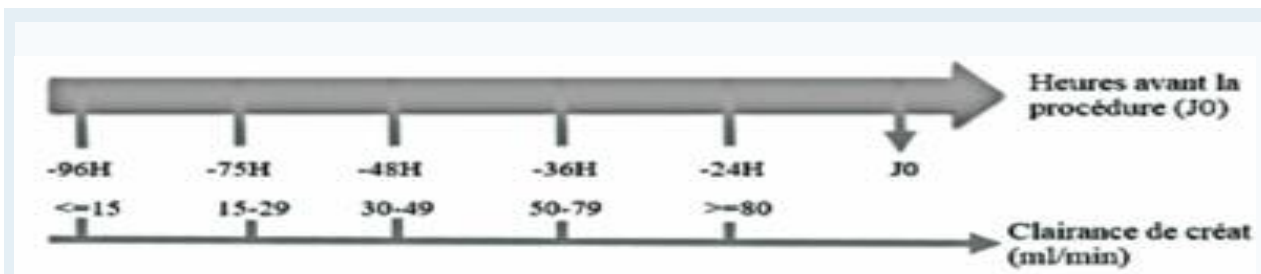


Figure 2 : L'heure d'arrêt de dabigatran par rapport à une procédure à faible risque hémorragique en fonction de la clairance de créatinine.

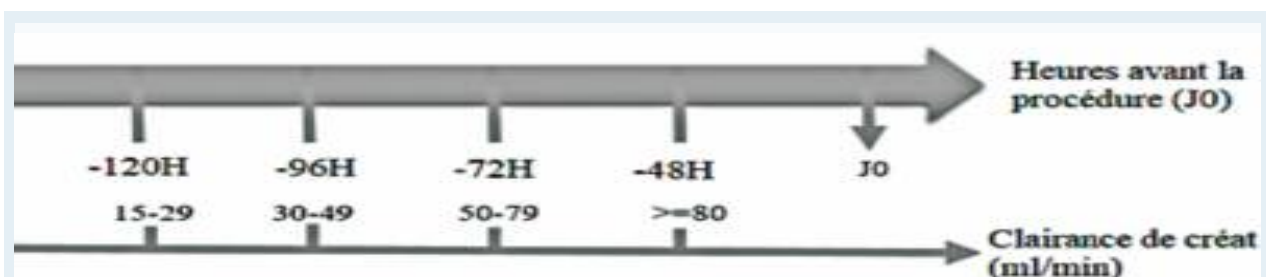


Figure 3 : L'heure d'arrêt de dabigatran par rapport à une procédure à risque hémorragique incertain ou intermédiaire à élevé en fonction de la clairance de créatinine.

Aucun relais n'est requis avant la ré-initiation de cet agent en raison de son début d'effet rapide. De plus, les relais hépariniques peuvent causer des problèmes. Une sous-étude de l'essai RE-LY a révélé que le relais par anticoagulation parentérale avec le dabigatran conférait une augmentation significative du risque de saignement [22]. Par conséquent, l'ACC recommande de redémarrer un AOD sans relais le lendemain d'une procédure à faible risque hémorragique et 48 à 72h après une chirurgie à haut risque hémorragique [23].

En cas de saignement :

L'arrêt du dabigatran résoudra généralement le problème des saignements non majeurs.

En cas d'hémorragie majeure occasionnant une instabilité hémodynamique, la baisse d'hémoglobine ≥ 2 g/dL, ou la nécessité des transfusions sanguines, des mesures supplémentaires seront nécessaires, telles que la compression mécanique (par exemple en cas d'épistaxis sévère), l'hémostase chirurgicale avec des procédures de contrôle de saignement, l'utilisation de produits sanguins (transfusion sanguine, le concentré de complexe prothrombique à quatre facteurs (4F-PCC) ou le concentré de complexe prothrombique activé (aPCC)) [16,24].

L'hémodialyse est également une option pour retirer le dabigatran de la circulation systémique [16]. L'utilisation de charbon actif peut être envisagée en cas de surdosage, à condition que ce soit dans les 6h suivant l'ingestion.

Cependant, des preuves de haute qualité pour ces stratégies font défaut et leur pratique est basée uniquement sur l'expérience clinique [25,26]. L'ACC recommande donc l'utilisation de l'idarucizumab pour inverser les effets du dabigatran [27].

L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal développé comme antidote au dabigatran. Il est structurellement similaire à la thrombine et se lie avec le dabigatran libre et lié à la thrombine avec 350 fois plus d'affinité que le dabigatran pour la thrombine [28]. Lors de son administration, il forme un complexe irréversible avec le dabigatran et neutralise son effet anticoagulant [29].

Dans l'étude REVERSE-AD [29], La dose pour l'inversion du dabigatran était de 5 grammes (g), à administrer en 2 doses distinctes de 2,5 g à moins de 15 minutes d'intervalle. Une dose supplémentaire de 5 g peut être utilisée, si nécessaire.

Les données restent limitées pour l'utilisation en pratique clinique de l'idarucizumab. La plus grande série de cas rapportée ne comprenait que 13 patients [31], 72,7% des patients présentant des saignements majeurs ont obtenu une hémostase clinique et aucun des patients n'a présenté d'événements thrombotiques ou d'effets secondaires. Une revue systématique récente comprenant 2 séries de cas (n = 15) et 7 rapports de cas (n = 8) a conclu que malgré la rareté de la littérature, l'idarucizumab peut être appliqué dans le cadre d'hémorragies intracrâniennes sans compromis sur la sécurité clinique [31].

Les inhibiteurs direct du facteur Xa (Les 'xabans')

Apixaban :

Bases pharmacologiques et pharmacocinétiques :

L'apixaban est un inhibiteur sélectif, réversible et compétitif du facteur Xa (figure 1). Le médicament est facilement absorbé et atteint la Cmax environ 1 à 3h après l'administration orale. Il a une biodisponibilité d'environ 50% à des doses allant jusqu'à 10 mg, une liaison aux protéines d'environ 87% et une demi-vie de 8 à 15h. L'apixaban est un médicament actif qui est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) et l'enzyme -3A4 dans le foie [32,33].

Le médicament et ses métabolites sont principalement excrétés par voie fécale et environ 27% sont excrétés par les reins [33-35] (tableau 1).

L'étude ARISTOTLE :

L'innocuité et l'efficacité de l'apixaban pour réduire le risque d'AVC ou d'AIT dans la FANV ont été établies par l'essai ARISTOTLE [35].

ARISTOTLE [35] était une étude randomisée en double aveugle comparant l'apixaban 5 mg 2 fois/jour (ou 2,5 mg 2 fois par jour chez les patients à risque hémorragique élevé) à la warfarine.

Le critère de jugement principal était le délai de survenue (pourcentage par année) d'un AVC ou d'une ES pendant une durée de 1,8 an.

L'apixaban a démontré sa non-infériorité et même sa supériorité par rapport à la warfarine: le risque de survenue d'un AVC ou d'une ES par an est de 1,27% dans le groupe apixaban contre 1,6% dans le groupe warfarine ($p = 0,001$). Par ailleurs, l'apixaban a montré sa

supériorité sur la warfarine pour la mortalité globale pour les hémorragies majeures (2,13% versus 3,09%) et pour les hémorragies intracrâniennes (0,33% / an vs 0,80% / an).

Posologies :

L'apixaban est prescrit à **5 mg deux fois par jour**. Un ajustement de la dose à **2,5 mg deux fois par jour** est recommandé pour les patients qui ont deux des trois caractéristiques suivantes: créatinine sérique > 1,5 mg/dL, âge ≥ 80 ans ou poids ≤ 60 kg. Aucun ajustement de la dose rénale n'est recommandé pour d'autres indications ou pour les patients sous hémodialyse [5,34] (tableau 2).

Les recommandations de l'ACC de 2018 sur la FA recommandent à la fois l'AVK et l'apixaban pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRC) (ClCr <15 ml/min ou sous dialyse) [5]. Cependant, les AVK présentent peu d'avantages prouvés et un risque élevé dans l'insuffisance rénale terminale.

Il y a de plus en plus de preuves que l'apixaban chez les patients atteints de FA et d'IRC avancée ou en phase terminale peut être associé à un risque plus faible de saignement majeur par rapport aux AVK [36,37] ou, au moins, à des taux de saignement similaires [38].

Switch entre Apixaban et les autres anticoagulants :

Pour les patients recevant des AVK, l'apixaban peut être débuté une fois que l'AVK a été arrêtée et que l'INR est <2.

Pour passer à d'autres anticoagulants oraux ou parentéraux, l'apixaban peut être administré à la prochaine dose prévue.

Pour les patients recevant de l'héparine non fractionnée, l'apixaban doit être débuté immédiatement après l'arrêt de la perfusion [34].

Rivaroxaban :

Bases pharmacologiques et pharmacocinétiques :

Le rivaroxaban est un inhibiteur sélectif, réversible et compétitif du facteur Xa (figure 1). C'est un médicament actif qui est facilement absorbé, atteignant la Cmax 2 à 4h après l'administration. Le rivaroxaban est lié à 92-95% aux protéines et a une demi-vie d'environ 5 à 9h mais jusqu'à 11 à 13h chez les personnes âgées [34, 39, 40].

La biodisponibilité absolue du rivaroxaban 10 mg est de 80 à 100% mais seulement de 66% pour 20 mg à jeun et de 76% lorsqu'il est administré après un repas, conduisant à la recommandation de le prendre avec de la nourriture [39]. Il est métabolisé par le foie via le système du cytochrome P450. L'excrétion rénale du médicament et de ses métabolites est d'environ 35%, le reste étant excrété par voie fécale [34,39] (tableau 1).

L'étude ROCKET-AF:

La tolérance et l'efficacité du rivaroxaban dans la FANV ont été établies par l'essai ROCKET-AF [40].

L'étude ROCKET-AF [40] a comparé le rivaroxaban à la warfarine pour la FANV chez des patients de plus de 18 ans, ayant une FANV documentée avec des antécédents d'AVC ou d'AIT et au moins deux des facteurs de risque suivants : âge supérieur à 75 ans, FEVG inférieure à 35%, diabète traité, HTA. Le critère principal de jugement était l'incidence de survenue des deux premiers événements suivants : AVC ischémique ou hémorragique ou ES.

La non-infériorité de rivaroxaban 20 mg versus warfarine a été démontrée avec un pourcentage d'événements de 1,71/100 patients/années dans le groupe rivaroxaban versus 2,16/100 patients/années dans le groupe warfarine. La mortalité globale n'a pas différé entre rivaroxaban et warfarine. Les hémorragies intracrâniennes ont été un peu moins fréquentes sous rivaroxaban que sous warfarine: 0,49% vs 0,74% patients-années.

Posologies :

Malgré la courte demi-vie du rivaroxaban, il est administré une fois par jour [39].

Les doses de rivaroxaban pour le traitement de FANV chez les patients présentant une ClCr > 50 ml / min sont de 20 mg par jour avec le repas du soir. Chez ceux qui ont une ClCr de 15 à 50 ml / min, la dose recommandée est de 15 mg par jour. A noter que les principales recommandations et documents de consensus ne sont pas en faveur de l'utilisation du rivaroxaban chez les patients atteints d'IRC de stade 5 ou sous dialyse [41] (tableau 2).

Switch entre rivaroxaban et les autres anticoagulants :

Pour les patients recevant des AVK, le rivaroxaban peut être débuté une fois que l'AVK a été arrêtée et que l'INR est <3.

Pour passer à d'autres anticoagulants oraux ou parentéraux, le rivaroxaban peut être administré 0 à 2 h avant la prochaine dose prévue.

Pour les patients recevant de l'héparine non fractionnée, le rivaroxaban doit être instauré immédiatement après l'arrêt de la perfusion [39].

Edoxaban :

Bases pharmacologiques et pharmacocinétiques :

L'edoxaban est un inhibiteur sélectif et compétitif du facteur Xa (figure 1) [42,43]. C'est un médicament actif qui est facilement absorbé et atteint la Cmax en 1 à 2 h après l'administration orale. Il a une biodisponibilité absolue de 62%.

Le médicament inchangé est la forme prédominante dans le plasma, avec une liaison aux protéines d'environ 55%. Une petite partie du médicament est métabolisée par hydrolyse, conjugaison et oxydation via le CYP3A4 [42-44]. Par conséquent, il présente le moins d'interactions médicamenteuses de sa catégorie (tableau 1).

L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 :

La sécurité et l'efficacité de l'edoxaban pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV ont été établies par l'essai ENGAGE AF-TIMI 48 [45] qui a montré que l'edoxaban est non-inférieur à la warfarine.

Posologie :

L'edoxaban est administré une fois par jour. L'edoxaban est prescrit à 60 mg par jour pour la FANV avec ClCr 50-95 mL/min et 30 mg par jour si ClCr 15-50 mL/min (tableau 2).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients recevant en concomitance des inhibiteurs de la gp-P [42,43]

Situations particulières avec les Xabans

En cas de chirurgie :

Comme pour le dabigatran, les xabans ont un début d'action plus rapide que les AVK et peuvent théoriquement être arrêtés plus près du moment de la chirurgie [12].

Les recommandations suggèrent d'arrêter les AOD 24 h (2

à 3 demi-vies) avant une intervention à faible risque hémorragique, mais 2 à 4 jours avant si le risque hémorragique est élevé [46,47].

L'European Heart Rhythm Association suggère d'arrêter le traitement 24 h avant la chirurgie pour les procédures à faible risque en cas de clairance de créatinine ≥ 30 mL/min et 36 h avant si la clairance ≤ 30 mL/min [24]. La reprise du traitement est en général possible après 24 h [21].

Si la chirurgie est à haut risque, le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban doivent être arrêtés 48 heures avant [24] et repris dans les 48 à 72 h [21].

Une surveillance biologique peut s'avérer nécessaire dans ce contexte mais en l'absence de méthode approuvée, le choix demeure difficile.

Surveillance biologique :

Le rivaroxaban prolonge le temps de thrombine [48] mais ce test fournit une indication qualitative de l'effet anticoagulant sans donner une idée sur les niveaux de médicament. L'INR ne doit pas être utilisée pour le rivaroxaban [48] ou pour d'autres inhibiteurs directs du facteur Xa [49]. Des dosages anti-facteur Xa spécifiques, distincts des tests HBPM, sont recommandés pour les mesures quantitatives du rivaroxaban, de l'apixaban et probablement pour l'edoxaban [48,49] (tableau 3).

En cas de saignement :

Le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban ont une forte liaison aux protéines; par conséquent, ils ne sont pas dialysables [24, 34, 50]. En dehors des mesures générales sus-citées avec le dabigatran, la FDA (Food and Drug Administration) recommande depuis 2018, l'utilisation de l'Andexanet alfa comme antidote des xabans [51] (figure 4).

L'andexanet alfa intraveineux est une forme recombinante inactive de facteur Xa dérivée de cellules ovariennes de hamster chinois. En raison de modifications structurales, il n'a pas la capacité d'assembler le complexe prothrombinase et d'activer la prothrombine. Ainsi, il sert de protéine qui se lie aux inhibiteurs du facteur Xa avec une forte affinité augmentant l'activité du facteur Xa endogène non inhibé et diminuant l'anticoagulation [51]. Il peut se lier à la fois aux inhibiteurs directs (edoxaban, apixaban, rivaroxaban) et indirects (héparine de bas poids moléculaire, héparine non fractionnée, fondaparinux) du

facteur Xa.

Andexanet alfa a un temps d'effet de 2 à 5 min et l'effet d'inversion dure jusqu'à 1 à 3 h après la fin de l'administration [51]. Un bolus suivi d'une perfusion de 2h permet d'obtenir une inversion durable de l'anticoagulation [51]. Dans Les essais ANNEXA-A et ANNEXA-R respectivement un bolus de 400 mg suivi d'une perfusion intraveineuse de 4 mg/min pendant 2h a été efficace contre l'apixaban, tandis qu'une perfusion de 8 mg/min pendant 2h après un bolus de 800 mg a été utilisée contre le rivaroxaban [51].

Depuis son approbation, il y a peu d'expérience clinique réelle de l'andexanet alfa. La littérature actuelle ne révèle qu'une seule série de cas de 15 patients ayant reçu de l'andexanet alfa [52] avec de bons résultats (absence d'événement thrombotique).

Interactions médicamenteuses :

L'amiodarone est un inhibiteur de la gp-P et interagit donc avec les AOD. En ce qui concerne les anti-Xa, l'utilisation du rivaroxaban doit être évitée en association avec l'amiodarone si la ClCr est <80 ml/min [39]. Actuellement, ni l'edoxaban ni l'apixaban ne nécessitent d'ajustement posologique et sont considérés comme sûrs lorsqu'ils sont utilisés en association avec l'amiodarone, quelle que soit la fonction rénale [34,42].

Une étude évaluant l'effet du diltiazem donné avec l'apixaban a noté une augmentation de l'ASC de 40% et de la Cmax de 31% [32]. Le mécanisme primaire suspecté de cette interaction est l'inhibition du métabolisme de l'apixaban médié par le CYP3A4 par le diltiazem. L'utilisation du rivaroxaban en association avec le diltiazem est par contre considérée comme acceptable en l'absence d'insuffisance rénale. L'association doit cependant être évitée chez les patients ayant une ClCr <80 ml/min [39].

L'utilisation du vérapamil en association avec l'apixaban et l'edoxaban est considérée comme acceptable [34,42]; cependant, le rivaroxaban doit être évité avec une ClCr <80 ml/min [39].

AOD et Insuffisance rénale

Tous les AOD sont éliminés par les reins à des degrés divers, et les modifications de la clairance rénale doivent être prises en compte lors de l'administration de ces agents. Le dabigatran est le plus éliminé par voie rénale (80%), suivi de l'edoxaban, du rivaroxaban et de

l'apixaban: 50%, 35%, et 27% respectivement [20,41]. Le traitement des patients avec AOD nécessite l'évaluation de la fonction rénale du patient, qui doit être surveillée fréquemment, au moins une fois par an ou plus fréquemment si un patient présente des comorbidités.

La connaissance du moment et de la manière d'ajuster la dose rénale est impérative pour une prescription appropriée d'AOD. Ceci est mieux mis en évidence dans des études récentes suggérant que jusqu'à 32% des patients présentent une posologie inappropriée d'AOD, la forme la plus courante étant l'administration sous-thérapeutique en raison d'une insuffisance rénale [53-55].

Un dosage incorrect des AOD est assez répandu. Des taux très variables de surdosage (3,4% à 22%) et de sous-dosage (9,4 à 38%) ont été signalés [55-57] et sont majoritairement chez des patients insuffisants rénaux. Par exemple, une analyse en 2017 de 14865 patients atteints de fibrillation auriculaire et d'insuffisance rénale a démontré que le surdosage et le sous-dosage d'AOD étaient associés à un risque 2,2 fois plus élevé de saignement majeur et 4,9 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral [58].

Une attention particulière doit donc être prêtée au dosage de l'AOD à utiliser chez cette population. Le dabigatran, le rivaroxaban et l'edoxaban doivent subir un ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale et doivent être évités en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr <15mL / min) [15, 41, 42]. L'apixaban subit le moins d'élimination rénale et peut être l'AOD de choix en cas d'insuffisance rénale sévère [34] (Tableau 2).

AOD et Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique présentent un risque accru de complications hémorragiques et d'événements thrombotiques [59] Les altérations de la fonction hépatique affectent la biotransformation de l'AOD à des degrés divers. L'apixaban est le plus dépendant du métabolisme hépatique, représentant 73% de sa voie d'élimination, suivi du rivaroxaban, de l'edoxaban, et du dabigatran 65%, 50% et 20% respectivement [59].

Tous les AOD sont contre-indiqués chez les patients atteints d'une maladie hépatique sévère chez lesquels l'AVK est le seul anticoagulant recommandé [20]. Le dabigatran, l'apixaban et l'edoxaban sont des options chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

modérée et ne nécessitent pas d'ajustement posologique [20].

Il est recommandé de réaliser des tests sanguins pour évaluer la fonction hépatique et les paramètres d'hémostase avant d'initier et périodiquement tout au long du traitement par AOD.

AOD et FA valvulaire

Les valvulopathies sont généralement associées à la FA; un registre récent de patients atteints de FA dans 9 pays européens a montré que des anomalies valvulaires coexistaient chez 63,5% des patients atteints de FA [60]. La présence de valvulopathie concomitante augmente considérablement le risque d'accident vasculaire cérébral dans la FA [61]. Le rôle potentiel des AOD chez les patients présentant des valvulopathies n'a pas été directement évalué.

Les recommandations de l'ACC, AHA et Heart Rhythm Society (HRS) 2014 définissent la FANV comme une FA en l'absence de sténose rhumatismale mitrale, de valve cardiaque mécanique ou bioprothétique ou de réparation de valve mitrale [62]. Les recommandations de l'ESC pour la prise en charge de la FA indiquent que la FA est classiquement décrite comme «valvulaire» ou «non valvulaire». L'ESC définit la FA valvulaire comme une FA associée à une valvulopathie rhumatismale (principalement une sténose mitrale) ou de prothèses cardiaques [4].

L'approbation actuelle de l'EMA et de la FDA pour l'apixaban, le dabigatran, l'édoxaban et le rivaroxaban inclut uniquement l'indication des patients atteints de FA non valvulaire. Cependant, les quatre anticoagulants disposent de données pour étayer leur utilisation chez les patients atteints de certains types de FA valvulaire également. Les sous-analyses des études ARISTOTLE, RELY, ROCKET-AF ET ENGAGE-FA TIMI [11, 35, 40, 45] incluaient aussi des patients atteints de valvulopathie. La forme la plus courante de valvulopathie était l'insuffisance mitrale mais on trouve aussi le rétrécissement mitral non serré, l'insuffisance aortique et l'insuffisance tricuspide. Chez les patients atteints de valvulopathie et de FA, l'innocuité et l'efficacité des AOD étaient cohérentes avec ce qui a été observé à l'échelle de toute la population de l'essai. Les données de 2 méta-analyses ont confirmé ces résultats en démontrant que l'utilisation d'AOD réduisait le risque d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique à un degré similaire chez les patients atteints de FA et de

valvulopathie par rapport à ceux atteints de FANV [63,64]. Les patients avec atteinte valvulaires étaient plus à risque d'hémorragie, mais les taux de saignement ne différaient pas significativement entre les patients avec valvulopathie traités par AOD par rapport à ceux traités par AVK.

Sur la base de ces informations, les patients atteints de FA et de certaines valvulopathies peuvent recevoir une anticoagulation avec un AOD.

En ce qui concerne les prothèses mécaniques, les résultats de l'essai RE-ALIGN ont établi que l'utilisation des AOD est contre-indiquée chez les patients porteurs de valves mécaniques [63]. L'AVK reste l'agent privilégié pour cette population [64]

Par contre, l'utilisation des AOD chez les patients avec une bioprothèse reste une zone grise en pratique clinique en raison des essais limités.

Une étude sur ce sujet a évalué 218 patients subissant un remplacement valvulaire aortique ou mitrale par une bioprothèse et randomisés pour recevoir 60 mg d'édoxaban par jour ou une dose de warfarine ajustée à un INR compris entre 2 et 3 au cours des 3 premiers mois suivant la procédure [65] L'édoxaban s'est avéré non inférieur pour l'efficacité primaire (décès, thrombose intracardiaque asymptomatique et événement thromboembolique clinique - défini comme infarctus du myocarde, AVC, embolie pulmonaire, thrombose valvulaire symptomatique, ES ou thrombose veineuse profonde) et les paramètres de sécurité (saignement majeur).

L'étude la plus récente, l'étude RIVER [66], a comparé le rivaroxaban 20mg une fois par jour à la warfarine chez des patients en FA avec bioprothèse mitrale et a montré que le rivaroxaban est non inférieure à la warfarine chez cette population.

AOD, FA et angioplastie coronaire

L'utilisation d'une trithérapie, AVK + double anti-agrégation plaquettaire (DAAP) a été le traitement recommandé pendant un certain temps chez des patients après la pose d'un stent coronaire. Cependant, avec des preuves croissantes et les publications de l'essai AUGUSTUS en 2019, l'utilisation d'aspirine après une angioplastie coronaire (ACT) chez les patients qui reçoivent un traitement anticoagulant à long cours est en baisse.

L'essai PIONEER AF-PCI était le premier essai randomisé utilisant les AOD. Il s'agissait d'un essai multicentrique randomisé ouvert qui examinait une stratégie conventionnelle d'AVK avec une DAAP, puis la diminution de la durée de la DAAP par rapport à 2 stratégies à base de rivaroxaban. Une avec du rivaroxaban 15 mg puis la diminution de la durée de la DAAP, et une avec une faible dose de rivaroxaban (2,5 mg deux fois par jour) combiné à une DAAP [67]. Les résultats étaient en faveur des deux bras du rivaroxaban [67].

L'essai RE-DUAL PCI a montré que la bithérapie avec le dabigatran (schémas à 110 et 150 mg deux fois par jour) et un inhibiteur de la P2Y12 (principalement le clopidogrel) a révélé des résultats similaires, démontrant un risque plus faible d'hémorragie et d'hospitalisation par rapport à la trithérapie (AVK, aspirine, clopidogrel). Dans le même temps, le dabigatran aux deux doses n'était pas inférieur en ce qui concerne la prévention des taux d'événements ischémiques [68].

L'essai AUGUSTUS avait un plan d'étude 2 par 2 comparant l'apixaban ou l'AVK, en association avec l'aspirine ou un placebo. L'étude a montré qu'il y avait une réduction des saignements avec l'apixaban par rapport à l'AVK comme chez les patients recevant le placebo par rapport à l'aspirine. Il n'y avait pas de différence significative dans le taux d'événements ischémiques comparant l'apixaban à l'AVK ou comparant l'aspirine au placebo [69].

Il existe donc actuellement suffisamment de données soutenant l'utilisation des AOD par rapport à la warfarine. La plupart des experts utilisent une ou plusieurs doses testées dans les essais randomisés mentionnés et approuvées par les agences de réglementation.

Pour le dabigatran, cela comprend à la fois la dose de 150 mg deux fois par jour et la dose de 110 mg deux fois par jour [68]. La dose d'apixaban est de 5 mg deux fois [69]. Pour le rivaroxaban, certains experts recommandent 15 mg par jour tandis que d'autres recommandent la dose complète de 20 mg par jour [67]. Si le rivaroxaban 15 mg a été sélectionné comme anticoagulant, il doit être augmenté à 20 mg lorsque le clopidogrel est arrêté. Le rivaroxaban 2,5 deux fois par jour associé à la DAAP a également été évalué et semble présenter un risque global d'événements thrombotiques similaire à celui de la trithérapie par warfarine [67]. Il convient de noter que cette stratégie n'a pas été

prouvée pour assurer la prévention des AVC dans la FA.

Les recommandations 2020 de la Société européenne de cardiologie indiquent une triple thérapie antithrombotique standard avec un AOD, de l'aspirine et du clopidogrel pendant une semaine chez les patients atteints de fibrillation atriale qui ont un syndrome coronarien connu et subissent une ACT pour ensuite poursuivre la bithérapie jusqu'à la fin de 1 an [70].

AOD, FA et infection COVID-19

Dans une enquête réalisée dans 76 pays, environ un cinquième des répondants ont signalé des cas de FA chez des patients hospitalisés atteints de COVID-19 [71]. Dans une étude qui a analysé 99 sujets hospitalisés consécutifs atteints de pneumonie à COVID-19, 53 avaient des antécédents de maladie cardiaque, dont 36% présentaient une FA [72].

Les recommandations de l'ESC pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires pendant la pandémie COVID-19 recommandent une anticoagulation thérapeutique complète pour la prévention des complications thromboemboliques liées à la FA chez les hommes ou les femmes avec un score CHA2DS2-VASc ≥ 2 ou 3, sauf contre-indication, et l'anticoagulation doit également être envisagée chez les hommes ou les femmes avec un score CHA2DS2-VASc de 1 ou 2 [73].

Un certain nombre d'auteurs ont recommandé de passer de l'anticoagulation orale à l'HBPM chez les patients hospitalisés pour une infection au COVID-19 [94-97]. Dans le cas des AVK, cela est principalement lié aux difficultés à obtenir un contrôle adéquat du rapport international normalisé (INR) pendant l'hospitalisation [78]. Dans le cas des AOD, cette recommandation est basée sur le risque d'interactions médicamenteuses [79].

Dans une étude réalisée chez 12 personnes recevant un traitement concomitant avec des AOD et des antiviraux, les taux résiduels des AOD ont augmenté jusqu'à six fois pendant l'hospitalisation en raison d'interactions médicamenteuses [79]. Cependant, le risque d'interactions entre les médicaments diffère selon le type d'AOD, car il existe des disparités importantes entre eux. Il semble que le dabigatran soit l'AOD avec le plus faible risque d'interactions avec les médicaments COVID-19 qui sont métabolisés via le cytochrome P450. Cependant, aucune étude spécifique n'a été menée dans ce contexte et les recommandations données sont basées sur des études réalisées entre les inhibiteurs de protéase

du VIH et certains AOD ainsi que sur les effets des COVID-19 sur la P-gp et CYP 3A4 [11, 35, 40, 45, 80]. Ainsi, dans une étude réalisée chez 14 personnes traitées par dabigatran et antirétroviraux, aucune complication thromboembolique ou hémorragique n'est survenue [81].

La toxicité hépatique associée au COVID-19 est courante en pratique clinique [82, 83]. Il est alors recommandé de considérer le risque d'hépatotoxicité chez les personnes atteintes de FA et d'infection au COVID-19 recevant une anticoagulation. Une étude visant à évaluer le risque d'hospitalisation pour atteinte hépatique chez 113717 patients atteints de FA après le début des anticoagulants oraux (AVK, dabigatran, rivaroxaban et apixaban) a montré qu'après 12 mois de traitement, le dabigatran présentait les taux d'hospitalisation les plus faibles pour lésion hépatique [84].

Si le passage à l'HBPM a été recommandé pendant l'hospitalisation pour une infection au COVID-19, le traitement par AOD à la sortie peut être plus bénéfique que l'administration d'AVK car les AOD ont un meilleur profil bénéfices-risques [85]. En outre, une réduction de la mortalité des patients âgés avec pneumonie COVID-19, a été rapportée chez les personnes traitées de manière chronique avec des AOD [86]. De plus, certains auteurs ont recommandé de passer des AVK aux AOD pour réduire le nombre de tests de laboratoire nécessaires et ainsi réduire l'exposition inutile au COVID-19 [87].

Étant donné que le dabigatran a montré un bon profil d'efficacité et de sécurité, semble avoir un faible risque d'hépatotoxicité, n'est pas métabolisé par le cytochrome P450 et possède un antidote spécifique, il peut être considéré comme un choix de première intention pour une anticoagulation orale à la sortie après une infection au COVID-19.

CONCLUSION

Les AOD ont révolutionné la gestion de l'anticoagulation et sont devenus le traitement de base pour la prévention d'AVC et d'ES chez les patients en FA.

Ces médicaments sont généralement au moins aussi efficaces et sûrs que les AVK. Leur pharmacologie prévisible, leur effet anticoagulant moins variable et le nombre diminué d'interactions médicament - aliment par rapport à la warfarine ont permis la commodité d'une posologie fixe sans qu'il soit nécessaire de surveiller.

De nombreux facteurs peuvent affecter l'efficacité et l'innocuité des AOD lors de leurs prescriptions, et cette revue a essayé d'aborder ces scénarios. Les comorbidités des patients doivent être prises en compte lors de la sélection de l'anticoagulant le plus approprié. Il est désormais reconnu qu'une surveillance systématique de la fonction rénale et hépatique, des signes/symptômes de saignement et des paramètres de compliance doit être envisagée pour tous les patients. Les cliniciens doivent intégrer les préférences des patients, les données sur les résultats cliniques, les caractéristiques des patients et les considérations relatives à la qualité de vie lorsqu'ils recommandent un anticoagulant.

REFERENCES

- Gibson CM, Halaby R, Korjian S, et al. The safety and efficacy of full- versus reduced-dose betrixaban in the acute medically ill VTE (venous thromboembolism) prevention with extendedduration betrixaban (APEX) trial. *Am Heart J*. 2017;185:93-100.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J [Internet]*. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>.
- Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy*. 2008;28(11):1354-73.
- Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 581-92
- Spinler Sarah. The pharmacology and therapeutic use of dabigatran etexilate. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(1):1-13.
- Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(3):292-303.
- Pradaxa [prescribing information]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
- Levy JH, Faraoni D, Spring JL, Douketis JD, Samama CM. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology* 2013;118:1466-74.
- van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran. *Am J Med* 2012;125:417-20.
- Douxflis J, Ageno W, Samama CM, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost*. 2018;16(2):209-19.
- Julia S, James U. Direct oral anticoagulants: a quick guide. *Eur Cardiol Rev*. 2017;12(1):40-5.
- Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on expert consensus
- Vazquez Sara. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Blood*. 2018;132(21):2230-9.
- “Dabigatran Drug Interaction Potential”. University of Washington. 2014. <http://www.depts.washington.edu/anticoag/home/content/dabigatran-drug-interaction-potential>. Accessed 10 Nov 2020.
- Todd Crump “Straight Healthcare”. <http://www.straighthealthcare.com>. Accessed 10 Nov 2020.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-1393.
- Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012;120:2954-62.
- Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012;126(3):343-8.
- Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):871-98.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
- Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, Chan AK, James A, Moll S, Ortel TL, Van Cott EM, Ansell J (2012) Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 87(Suppl 1):S141-S145. <https://doi.org/10.1002/ajh.23202>
- Siegal DM, Garcia DA, Crowther MA (2014) How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood* 123(8):1152-1158. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-529784>
- Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for

- dabigatran reversal—full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-41.
28. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, Nar H, Litzzenburger T (2013) A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 121(18):3554-3562. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-468207>
 29. Pollack CV Jr, Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, Huisman MV, Hylek E, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke F, Stangier J, Steiner T, Wang B, Weitz JI (2015) Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost* 114(1):198-205. <https://doi.org/10.1160/TH15-03-0192>
 30. Sheikh-Taha M (2019) Idarucizumab for reversal of dabigatran: single-center real-world experience. *Am J Cardiovasc Drugs* 19(1):59-64. <https://doi.org/10.1007/s40256-018-0300-5>
 31. Lu VM, Phan K, Rao PJ, Sharma SV, Kasper EM (2019) Dabigatran reversal by idarucizumab in the setting of intracranial hemorrhage: a systematic review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 81:76-81. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.04.013>
 32. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(1):74-81.
 33. Frost C, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(2):476-87.
 34. Cabral KP. Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36(2):133-40.
 35. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
 36. Chokesuwattanakul R, Thongprayoon C, Tanawuttiwat T, Kaewput W, Pachariyanon P, Cheungpasitporn W. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end-stage renal disease: meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41:627-634.
 37. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavne N, Schaubel DE, He K, Tilea A, Stack AG, Balkrishnan R, Yao X, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519-1529.
 38. Kumbhani D. RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation—RENAL-AF. Oral Presentation at. American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019). November 2019, Philadelphia, PA.
 39. Xarelto (rivaroxaban) [prescribing information]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals Inc; 2019.
 40. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
 41. Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, Goldsmith D. Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2204-2215.
 42. Savaysa (edoxaban) [prescribing information]. Parsippany, NJ: Daiichi Sankyo; 2016.
 43. Lip GY, Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1844-55.
 44. Stacy ZA, Call WB, Hartmann AP, Peters GL, Richter SK. Edoxaban: a comprehensive review of the pharmacology and clinical data for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Cardiol Ther*. 2016;5(1):1-18.
 45. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
 46. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llaug JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999-1015.
 47. Sié P, Samama CM, Godier A, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or Factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:669-76.
 48. Lindhoff-Last E, Ansell J, Spiro T, Samama MM. Laboratory testing of rivaroxaban in routine clinical practice: when, how, and which assays. *Ann Med* 2013;45:423-9.
 49. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct Factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104: 1263-71.
 50. Weinz C, Buetehorn U, Daehler HP, et al. Pharmacokinetics of BAY 59-7939 - an oral, direct Factor Xa inhibitor - in rats and dogs. *Xenobiotica* 2005;35:891-910.
 51. Wendling P (2018) FDA approves first factor Xa inhibitor antidote, andexxa. <https://www.medscape.com/viewarticle/896182>. Accessed 10 Nov 2020
 52. Culbreth SE, Rimsans J, Sylvester K, Pallin DJ, Connors JM (2019) Andexanet alfa: the first 150 days. *Am J Hematol* 94(1):E21-E24. <https://doi.org/10.1002/ajh.25326>
 53. Sanghai S, Wong C, Wang Z, Clive P, Tran W, Waring M, Goldberg R, Hayward R, Saczynski JS, McManus DD. Rates of potentially inappropriate dosing of direct-acting oral anticoagulants and associations with geriatric conditions among older patients with atrial fibrillation: the SAGE-AF study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014108.
 54. Murata N, Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, Tachibana E, Kuronuma K, Oiwa K, Matsumoto M, Kojima T, Hanada S, et al. Clinical outcomes of off-label dosing of direct oral anticoagulant therapy among Japanese patients with atrial fibrillation identified from the

- SAKURA AF Registry. *Circ J.* 2019;83:727-735.
55. Ruiz Ortiz M, Muniz J, Rana Miguez P, Roldan I, Marin F, Asuncion Esteve-Pastor M, Cequier A, Martinez-Selles M, Bertomeu V, Anguita M. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace.* 2018;20:1577-1583.
 56. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Offlabel dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBITAF II Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 682597-604.
 57. Pattullo CS, Barras M, Tai B, et al. New oral anticoagulants: appropriateness of prescribing in real-world setting. *Intern Med J* 2016;46:812-8.
 58. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69: 2779-90.
 59. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral anticoagulation in patients with liver disease. *J Am Coll Cardiol.*2018;71:2162-2175.
 60. Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Oliveira MM, Mairesse G, Crijns HJ, Simantirakis E, Atar D, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EurObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace.* 2014;16:308-319.
 61. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation.* 2012;125:945-957.
 62. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e1-e76.
 63. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369:1206-1214.
 64. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.*2012;141:e576S-e600S.
 65. ENAVLE. Edoxaban non inferior to warfarin for thromboembolism, bleeding early after surgical valve implantation or repair. Available at: <https://www.healio.com/cardiology/surgery/news/online/%7B8d5cf185-8f48-4c0b-8f68-5079aba93fa6%7D/edoxabannoninferior-to-warfarin-for-thromboembolism-bleeding-early-after-surgicalvalve-implantation-or-repair>. Accessed Nov 31, 2020.
 66. Guimarães H, Lopes R, de Barros e Silva P, Liporace I, Sampaio R, Tarasoutchi F et al. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *New England Journal of Medicine.* 2020.
 67. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375:2423-34.
 68. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.*2017;377:1513-1524.
 69. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380:1509-24.
 70. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J [Internet].* 2020;
 71. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;1-8.
 72. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J.* 2020;41:1821-1829.
 73. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Education-General/Topic%20pages/Covid-19/ESC%20Guidance%20document/ESC-Guidance-COVID-19-Pandemic.pdf. Last updated on June 10, 2020. Accessed August 31, 2020.
 74. Poli D, Tositto A, Palareti G, et al. Managing anticoagulation in the COVID-19 era between lockdown and reopening phases. *Intern Emerg Med.* 2020;15:783-786.
 75. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135:2033-204
 76. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern Emerg Med.* 2020;15:751-753.
 77. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish

- Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(9):749-757.
78. Silva PGMBE, Szejder H, Vasconcellos R, et al. Anticoagulation therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation in a private setting in Brazil: a real-world study. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114:457-466.
 79. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: the Cremona experience. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1320-1323.
 80. Rattanawong P, Shen W, El Masry H, et al. Guidance on Acute Management of Atrial Fibrillation in COVID-19. *J Am Heart Assoc.* 2020:e017529.
 81. Perram J, O'Dwyer E, Holloway C. Use of dabigatran with antiretrovirals. *HIV Med.* 2019;20:344-346.
 82. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-1720.
 83. Li Y, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020;92(9):1491-1494.
 84. Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103:834-839.
 85. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-962.
 86. Rossi R, Coppi F, Talarico M, Boriani G. Protective role of chronic treatment with direct oral anticoagulants in elderly patients affected by interstitial pneumonia in COVID-19 era. *Eur J Intern Med.* 2020;77:158-160.
 87. Hermans C, Lambert C. Impact of the COVID-19 pandemic on therapeutic choices in thrombosis-hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1794-1795