

Nuovi anticoagulanti orali: questioni aperte e problemi pratici

I NOAC rappresentano un'importante risorsa nella prevenzione del rischio cardioembolico conseguente a fibrillazione atriale non valvolare. Alla luce di trial clinici di grandi dimensioni si sono dimostrati generalmente più efficaci e più sicuri rispetto agli anticoagulanti antagonisti della vitamina K. Vi sono tuttavia alcune questioni ancora oggetto di confronto

Antonio Ferrero - SC Cardiologia ASLT05

Tecla Marchese - Clinical Investigator SC Malattie metaboliche, ASLT05

La prevalenza della fibrillazione atriale (FA) in Europa si colloca tra 1.8%-2.5% e incrementa con l'età: 5% >66 anni; 9% >75anni; 12% >85 rendendola la più comune aritmia.

La FA aumenta di 5 volte il rischio di ictus, indipendentemente che si tratti di una FA parossistica o persistente, e l'ictus cardioembolico è associato ad un tasso di mortalità a 30 giorni del 25% e a 1 anno del 50%.

Fino a pochi anni fa l'unica terapia in grado di ridurre l'incidenza di stroke nei pazienti in FA era quella con anticoagulanti antagonisti della vitamina K (AVK). Il beneficio e il rischio di questo trattamento è ben rappresentato dalla valutazione del number needed to treat (NNT) e dal number needed to harm (NNH) che mostrano come la terapia con AVK sia in grado di evitare uno stroke ogni 25 pazienti trattati e di evitare un decesso ogni 42, a prezzo di un sanguinamento di qualsiasi tipo ogni 25 pazienti trattati e di un'emorragia intracranica ogni 384.

La terapia con AVK è però gravata

da alcuni limiti che finiscono per limitarne la prescrizione e l'impiego da parte dei pazienti. Sono infatti noti: l'imprevedibilità della risposta, il ristretto range terapeutico, la lenta insorgenza e cessazione dell'effetto, la necessità di un monitoraggio della coagulazione e di frequenti aggiustamenti del dosaggio, le interazioni con cibo e farmaci; per queste ragioni solo il 33-45% dei pazienti eleggibili a TAO, secondo le Linee Guida e il CHAD2Vasc Score, vengono posti in terapia.

Per tali ragioni la ricerca farmacologica si è indirizzata verso l'individuazione di farmaci alternativi in grado di ottenere quanto meno gli stessi risultati degli AVK, ma con maggiore sicurezza e praticità per il paziente.

Al momento sono disponibili quattro molecole di inibitori diretti della trombina o del suo precursore, il fattore X attivato: tali farmaci vengono comunemente definiti NOAC (New Oral Anticoagulants). Il loro livello di azione all'interno della cascata coagulativa è illustrato in *figura 1*.

► Evidenze dagli studi

I NOAC sono stati valutati in quattro trial di ampie dimensioni e le linee guida europee li pongono come farmaci di prima scelta nei pazienti con FA non associata a stenosi mitralica moderata o severa o portatori di protesi valvolare meccanica.

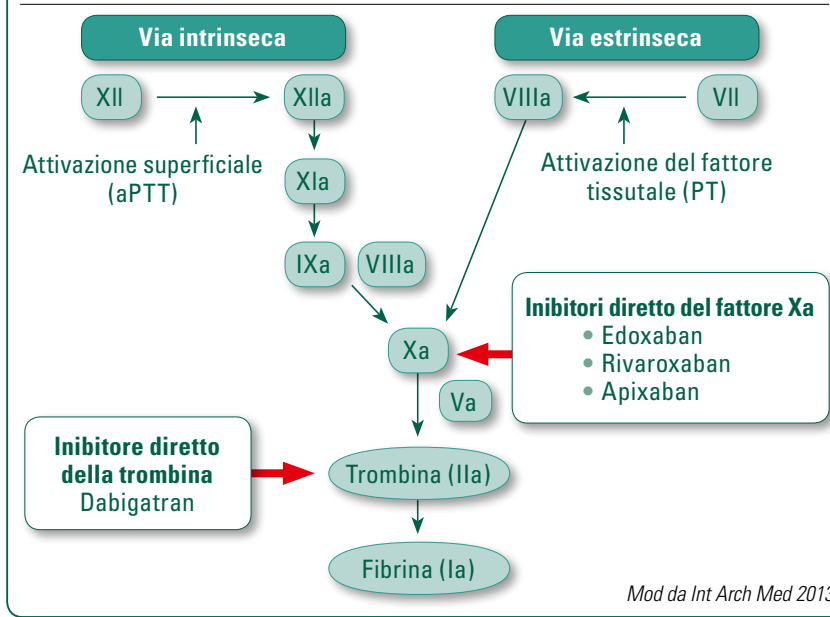
In estrema sintesi gli studi clinici hanno evidenziato quanto segue.

► *Dabigatran*

Valutato nello studio RE-LY è risultato non inferiore al warfarin al dosaggio di 110 mg bid e superiore al warfarin al dosaggio di 150 mg bid (RR 1.14 % NNT 167/y) nel ridurre l'incidenza di eventi tromboembolici e stroke nei pazienti con FA non valvolare (FANV); nessuna differenza significativa nei sanguinamenti maggiori, nessuna differenza significativa di mortalità totale. In una sottoanalisi di pazienti con età >75 anni, dabigatran, al dosaggio di 150 mg bid, ha comportato un rischio emorragico superiore a quello del warfarin (5.10 vs.

Figura 1

Anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K disponibili (NOAC)



4.37% all'anno, $p < 0.001$), mentre al dosaggio di 110 mg bid il rischio emorragico è risultato sovrapponibile tra i due farmaci (4.43 vs 4.37% all'anno ($p < 0.001$)). Gli stessi dati sono stati confermati in un'analisi post-hoc nella popolazione molto anziana ("very elderly") ovvero gli ultraottantenni, al dosaggio di 110 mg bid.

► **Rivaroxaban**

Valutato nello studio ROCKET-AF (20 mg/die) si è dimostrato non inferiore al warfarin per l'endpoint primario (stroke ed embolia sistemica). Non si è registrata alcuna riduzione significativa della mortalità (2.21 vs 1.87%) dello stroke ischemico, ma una significativa riduzione dei sanguinamenti fatali e cerebrali. Rivaroxaban si è dimostrato particolarmente maneggevole e sicuro nei pazienti affetti da insufficienza renale moderata (clearance della creatinina

30-49 ml/min), in cui il dosaggio era ridotto a 15 mg/die.

► **Apixaban**

Studiato in due trial randomizzati, AVERROES (vs aspirina-ASA) e ARISTOTLE (vs warfarin); dosaggio 5 mg bid. Lo studio AVERROES è stato sospeso precocemente per evidenza della superiorità di apixaban sull'ASA ai vari dosaggi, con una frequenza di emorragie maggiori e in particolare intracraniche, simili a quelle dell'ASA. Nello studio ARISTOTLE in confronto con warfarin, apixaban ha ridotto l'ictus e l'embolia sistemica del 21% ($p < 0.001$), i sanguinamenti del 31% ($p < 0.001$) e la mortalità dell'11% ($p < 0.047$). Negli ultraottantenni è stato utilizzato nel trial un dosaggio ridotto di apixaban (2.5 mg bid).

► **Edoxaban**

Valutato nello studio ENGAGE AF TIMI 48: condotto con due do-

saggi 60 mg (riducibile a 30 mg se età > 80 anni, GFR < 50 o peso < 60 kg) e 30 mg (riducibile a 15 mg) die. Lo studio condotto su 21.105 pazienti seguiti per circa tre anni ha evidenziato una riduzione significativa dei sanguinamenti maggiori rispetto a warfarin (in particolare con dosaggio 30 mg). L'incidenza di ictus annuale è stata 1.18% nei pazienti trattati con 60 mg/die di edoxaban vs 1.5% nel gruppo trattato con warfarin e 1.61% nel gruppo edoxaban a basso dosaggio (30 mg/die).

L'endpoint composto di ictus, embolia sistemica, o morte cardiaca, è stato 4.43% con warfarin contro il 3.85% con edoxaban 60 mg e 4.23% con edoxaban 30 mg.

I risultati dei trial ci permettono quindi di concludere che i NOAC sono globalmente più efficaci nel prevenire l'ictus e più sicuri nell'evitare le emorragie pur con alcune differenze tra le quattro molecole e i relativi dosaggi.

► **Questioni aperte**

Rimangono tuttavia alcune questioni aperte.

► **Quale NOAC preferire a seconda delle circostanze**

Non essendo disponibili trial di confronto diretti fra le molecole è possibile solamente estrapolare alcuni suggerimenti basati sull'analisi dei trial, sulle caratteristiche dei pazienti e sui risultati ottenuti nei vari sottogruppi.

Riportiamo di seguito una interessante tabella riassuntiva, tratta da un lavoro di Schaefer e McBane che definisce alcune raccomandazioni.

Tabella 1

Situazioni cliniche e uso di anticoagulanti orali diretti

Situazione clinica	Prima scelta	Seconda scelta	Da evitare
Alto rischio tromboembolico e basso rischio di sanguinamento	Dabigatran 150 mg	Apixaban, edoxaban 60 mg, rivaroxaban, dabigatran 110 mg	Edoxaban 30 mg
Basso rischio tromboembolico ed elevato rischio di sanguinamento	Edoxaban 30 mg Apixaban	Edoxaban 60 mg Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg Rivaroxaban
Moderato rischio tromboembolico e di sanguinamento	Apixaban Edoxaban 60 mg Dabigatran 110 mg	Rivaroxaban Dabigatran 150 mg	Edoxaban 30 mg
Alto rischio tromboembolico e di sanguinamento	Apixaban	Rivaroxaban Edoxaban 60 mg Dabigatran 150 mg	Edoxaban 30 mg
Problemi di compliance	Edoxaban 60 mg Rivaroxaban ^a	Edoxaban 30 mg	Dabigatran o apixaban
Moderata disfunzione renale ^b	Apixaban	Rivaroxaban Dabigatran 110 mg Edoxaban 60 o 30 mg	Dabigatran 150 mg

^aSebbene le istruzioni sul dosaggio raccomandino l'assunzione di rivaroxaban con la cena, in realtà ciò significa che deve essere assunto con il cibo al mattino o alla sera

^bFino a quando non saranno disponibili dati di sicurezza pubblicati per gli stadi CKD 4 o 5 non vi sono raccomandazioni per il loro uso

Mod da Ann Hematol 2016; 95: 437-49

► **Differenze di assorbimento e metabolismo**

I punti più rilevanti sono:

- la quota di eliminazione renale/epatica (dabigatran 80%/20%; rivaroxaban 35%/65%; apixaban 27%/73%; edoxaban 50%/50%);
- l'insorgenza di effetti collaterali che compromettono l'aderenza terapeutica (per esempio l'epigastria per dabigatran);
- la necessità di assunzione con il cibo per incrementare l'assorbimento (come nel caso del rivaroxaban).

► **Gestione della terapia in periodo perioperatorio**

Tale valutazione deve tenere conto della funzione renale che condiziona la durata dell'effetto anticoagulante e del rischio emorragico dell'intervento, che deve essere definito ed esplicitato dagli operatori (chirurgo, odontoiatra, ortopedico, ecc).

In genere, comunque, la sospensione varia dalle 24 alle 48 ore precedenti l'intervento (*tabella 2*), con ripresa a 12-24 ore dopo, a seconda dell'emostasi;

non è necessaria bridge therapy con eparina a basso peso molecolare.

► **Gestione della terapia in caso di sanguinamento o intervento urgente**

Attualmente è disponibile un antidoto per dabigatran (idarucizumab), mentre sono in avanzata via di valutazione due antidoti per gli inibitori del fattore Xa (andexanet, aripazine). In ogni caso, la breve emivita dei NOAC permette il ripristino dell'assetto coagulativo nell'arco di poche ore dalla loro sospensione. Altri provvedimenti terapeutici che possono essere intrapresi sono: la limitazione dell'assorbimento a livello intestinale con la somministrazione tempestiva di carbone vegetale attivo, l'incremento dell'eliminazione tramite emodialisi, la somministrazione di emoderivati (concentrati eritrocitari, plasma fresco congelato, piastrine), l'utilizzo di concentrati del complesso protrombinico (PCC) o di PCC attivati (FEIBA) quando il rischio emorragico è elevato e l'intervento non può essere procrastinato, la somministrazione di fattore VII attivato ricombinante.

► **Interazioni farmacologiche**

Sono legate essenzialmente all'interazione di alcuni farmaci con la glicoproteina P (trasportatore intestinale che regola il loro assorbimento) e il citocromo CYP3A4 che ne regola il metabolismo e l'eliminazione. Gli induttori di questi due sistemi riducono la concentrazione e l'attività dei NOAC, mentre gli inibitori (tra cui anche le statine) svolgono l'azione opposta.

Tabella 2

NOAC: terapia in periodo perioperatorio

		Ultima assunzione prima dell'intervento chirurgico					
		Rischio	CrCl ≥80 mL/min	CrCl 50-80 mL/min	CrCl 30-50 mL/min	CrCl 15-30 mL/min	CrCl <15 mL/min
Dabigatran	La sospensione varia dalle 24 alle 48 ore precedenti l'intervento, con ripresa a 12-24 ore dopo, a seconda dell'emostasi	Basso rischio	≥24 h	≥ 36 h	≥ 48 h	Non indicato	Non ufficiali indicazioni all'uso
		Alto rischio	≥48 h	≥ 72 h	≥ 96 h	Non indicato	Non ufficiali indicazioni all'uso
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban		Basso rischio	≥24 h	≥24 h	≥24 h	≥ 36 h	Non ufficiali indicazioni all'uso
		Alto rischio	≥48 h	≥48 h	≥48 h	≥ 48 h	Non ufficiali indicazioni all'uso

CrCl: clearance della creatinina

Basso rischio: bassa frequenza di sanguinamento e/o minor impatto di sanguinamento

Alto rischio: alta frequenza di sanguinamento e/o impatto clinico importante

Mod da Europace 2015; 17(10):1467-507

► **Conclusioni**

I NOAC rappresentano un'importante risorsa nella prevenzione del rischio cardioembolico conseguente a FANV. Alla luce di trial clinici di grandi dimensioni si sono dimostrati generalmente più effi-

caci e più sicuri rispetto agli AVK. Rimangono ancora alcune questioni aperte quali: i costi, l'impegno in condizioni particolari (paziente che necessiti anche di terapia antiaggregante), il monitoraggio dell'effetto anticoagulante, la gestione delle complicanze

o delle condizioni a rischio emorragico, l'efficacia e la sicurezza nel grande anziano.

A questi e ad altri problemi, la ricerca scientifica e l'esperienza nella pratica reale, potranno in futuro portare contributi importanti.

Bibliografia

- Avezum A et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular disease: findings from the ARISTOTLE trial. *Circulation* 2015; 132: 624-32.
- Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF. *Eur Heart J* 2014; 35(47): 3377-85.
- Ezekowitz MD, Parise H, Nagarakanti R et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: The RE-LY Trial. ACC 2014 Abs. *J Am Coll Cardiol* 2014; suppl; 1109-115.
- Heidbuchel H et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *EP Europace* 2015; 17: 1467-1507.
- January CT et al. 2014 AHA/ACC/HR, guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: 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: 2246-80.
- Lloyd-Jones DM et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042-46.
- Stamler BS. A new era of stroke prevention in atrial fibrillation: comparing a new generation of oral anticoagulants with warfarin. *Int Arch Med* 2013; 31; 6: 46.
- Stewart S et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516-21.
- Trikha R, Kowey PR. Practical considerations for the nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *Cardiology* 2017; 136: 115-24.
- Heidbuchel H et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *EP Europace* 2015; 17: 1467-1507.