

Anticoagulanti orali diretti: alcune informazioni per lo pneumologo

**Andrea Melani, Sara Croce,
Maddalena Messina, Elena Bargagli,
Rosa Metella Refini**

Introduzione

I nuovi anticoagulanti orali diretti (DOAC) hanno visto una crescita esponenziale di uso dalla loro introduzione sul mercato, spodestando per la loro maneggevolezza il warfarin e gli altri antagonisti della vitamina K, usati in clinica per decenni. Alcune conoscenze sulle loro caratteristiche non possono non essere incluse nel bagaglio degli pneumologi. Per questo abbiamo fatto una breve revisione narrativa su alcune loro caratteristiche.

Al momento questa classe di farmaci include quattro principi attivi le cui caratteristiche e dosaggi sono riassunti in Tabella 1. Per lo pneumologo il principale significato dei DOAC occorre per prevenire e trattare la tromboembolia polmonare (TEP) e l'ictus in soggetti con fibrillazione atriale (FA)¹⁻⁵.

Perché i DOAC sono importanti per lo pneumologo

Molte malattie broncopolmonari sono associate a uno stato protrombotico e in

U.O.C. Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare,
A.O.U. Senese, Siena, s.croce@student.unisi.it

particolar modo la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). Le cause sono molte: la flogosi sistemica, lo stress ossidativo associato all'ipossiemia, la scarsa mobilità, il concomitante tabagismo. Fatto sta che la BPCO è fortemente associata ad aumentato rischio di TEP, FA e *stroke*. Questo rischio si accentua durante le riacutizzazioni bronchitiche. Recenti dati suggeriscono una prevalenza di TEP attorno al 10% nei soggetti con riacutizzazione di BPCO. Le neoplasie, e fra queste anche quella polmonare, sono altresì fattori di rischio per TEP. La BPCO è inoltre una frequente causa, associata in modo indipendente, di comparsa e ricorrenza di FA, rilevabile in oltre il 10% dei casi con peggioramento della prognosi e qualità di vita.

Alcune caratteristiche e interazioni dei DOAC

- Dabigatran etexilato è un profarmaco, che viene rapidamente idrolizzato da esterasi plasmatiche al composto attivo dabigatran dopo somministrazione orale. Le capsule di dabigatran vanno ingerite intatte e non masticate; non può

Farmaco	dabigatran	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
Eliminazione	renale 80% epatica 20%	renale 65% epatica 35%	renale 30% epatica 70%	renale 50% epatica 50%
Biodisponibilità in % dose	6-7%	80-100% 66% a digiuno	50%	60%
Volume di distribuzione in litri	60	60	25	105
Schema posologico	bid	oid	bid	oid
Dosaggi disponibili in mg	75 ¹ -110 ² -150 ³	2,5 ⁴ -10-15 ⁵ -20	2,5-5-10 ⁶	30-60 ⁷

Tabella 1. Alcune caratteristiche degli anticoagulanti orali diretti (DOAC). Legenda: bid = due volte al giorno; oid = una volta al giorno; CrCl = *clearance* della creatinina; ¹ = FDA ha approvato il dosaggio di 75 mg bid se CrCl < 30 ml/min, mentre è sconsigliato se CrCl < 15 ml/min; in Europa è sconsigliato se CrCl < 30 ml/min; ² = il dosaggio da 110 mg bid è approvato in FA con età > 80 anni o > 75 anni se conomita almeno un fattore di rischio per sanguinamento; ³ = indicato se CrCl > 30 ml/min; ⁴ = il dosaggio pari a 2,5 mg viene di solito associato ad antiaggreganti; ⁵ = è consigliato a dose di 15 mg oid se CrCl < 50 ml/min; è sconsigliato < 30 ml/min; ⁶ = è consigliato a dose di 2,5 mg bid se CrCl < 30 ml/min; FDA ha approvato lo stesso dosaggio anche se CrCl < 15 ml/min, mentre l'utilizzo è sconsigliato in Europa; si raccomanda una riduzione della dose anche quando sono soddisfatti due dei tre criteri che prevedono età ≥ 80 anni, peso ≤ 60 kg e creatinemia ≥ 1,5 mg/d; ⁷ = è consigliato a dose di 30 mg oid se CrCl < 50 ml/min o peso < 60Kg; è da notare un *black warning* di FDA se CrCl > 95 ml/min, come può per esempio occorrere negli obesi, visto il discreto incremento in questa popolazione di *stroke* ischemico.

essere somministrato tramite sondini nasogastrici o in portatori di PEG. Dabigatran richiede un ambiente acido per l'assorbimento e la somministrazione concomitante di antiacidi ne riduce circa del 20% la biodisponibilità, cosa che peraltro non sembra avere rilevanza clinica. Dabigatran è l'unico DOAC che non è metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450. Viene eliminato principalmente dai reni ed è l'unico DOAC che può essere rimosso almeno in parte mediante emodialisi. Inibitore diretto della trombina, esiste un antidoto, idarucizumab, un frammento di anticorpo monoclonale che si lega direttamente a dabigatran e in 15 minuti dalla somministrazione ripristina l'emostasi; è raccomandato per emorragie pericolose per la vita.

- ▶ Rivaroxaban è un farmaco attivo abitualmente assunto con il cibo specie per la minore variabilità interindividuale di assorbimento a stomaco pieno. Non ha controindicazione a frantumare le com-

presse e mescolarle con acqua per facilitarne la somministrazione, come anche apixaban ed edoxaban, con cui condivide anche il meccanismo di azione, inibitorio verso il fattore Xa della coagulazione. È anche approvato il suo uso per prevenire eventi cardiovascolari dopo sindrome coronarica acuta, in vasculopatie arteriose periferiche e nella profilassi della trombosi venosa profonda in interventi di sostituzione di anca e ginocchio (quest'ultima indicazione esiste anche per apixaban e per la sola anca per dabigatran).

- ▶ Apixaban è assorbito principalmente nel tratto gastrointestinale superiore e l'uso va evitato in soggetti con resezioni intestinali o/e colectomie. Andexanet alfa è una variante del fattore Xa geneticamente modificato che lega e sequestra rivaroxaban e apixaban e può essere usato come antidoto in emorragie pericolose per la vita da questi farmaci.
- ▶ Edoxaban viene assorbito prevalentemente dal tratto gastrointestinale supe-

riore e il cibo non ne pregiudica l'assorbimento; può essere erogato tramite un sondino nasogastrico.

Sebbene i DOAC abbiano meno interazioni rispetto ai dicumarolici, alcune di esse, riportate in Tabella 2, sono importanti e coinvolgono specialmente inibitori e induttori della glicoproteina-P (pgp) e del CYP3A4, un isoenzima della famiglia del citocromo P450 che metabolizza i farmaci. La pgp è una proteina di trasporto usata per estromettere molecole attraverso la membrana cellulare, un meccanismo protettivo contro la potenziale tossicità di sostanze esogene, farmaci inclusi. Evidenze suggeriscono che la glicoproteina-P e il CYP3A4 operino in maniera coordinata relativamente alle interazioni farmacologiche, dal momento che molti farmaci substrati della glicoproteina-P lo sono anche del CYP3A4. Così, l'assunzione contemporanea di un farmaco inibitore della glicoproteina-P e del CYP3A4 porterà a un incremento delle concentrazioni del DOAC e viceversa per gli induttori.

Clinica

Esistono ormai dati clinici robusti a supportare che i DOAC sono efficaci e sicuri almeno quanto gli anticoagulanti dicumarolici. Le esperienze dal mondo reale sembrano confermare risultati degli studi controllati. Questi aspetti sono stati recepiti dalle principali linee guida del settore che considerano i DOAC agenti di prima scelta per il trattamento della TEP e per la prevenzione dell'ictus in soggetti con FA non valvolare. I DOAC sono sicuri ed efficaci anche in soggetti con età molto avanzata. L'American Society of Hematology (ASH) ha valutato anche l'aspetto costo-beneficio rilevando come il trattamento con DOAC risulti più conveniente di quello con dicumarolici. Gli antagonisti della vitamina K restano raccomandati per i pazienti

Principali farmaci inibitori glicoproteina-P e/o CYP3A4

dronedarone
verapamil
amiodarone
chinidina
macrolidi
tacrolimus
ritonavir
ketoconazolo
ciclosporina
imatinib
crizotinib
antidepressivi del tipo SSRI
iperico (erba di S. Giovanni)

Principali farmaci induttori glicoproteina-P e/o CYP3A4

rifampicina
desametasone
carbamazepina
fenobarbital
fenitoina
levetiracetam
acido valproico
doxorubicina
vinblastina
sunitinib
vandetanib

Tabella 2. Principali interazioni farmacologiche degli anticoagulanti orali diretti (DOAC): a) l'uso concomitante di macrolidi, chinidina, verapamil, amiodarone suggerisce un dosaggio ridotto di dabigatran, che è controindicato utilizzando dronedarone e ketoconazolo; b) l'uso concomitante di amiodarone e verapamil suggerisce cautela con rivaroxaban, che è controindicato utilizzando ketoconazolo; c) l'uso concomitante di chinidina, verapamil, amiodarone non richiede aggiustamento nella dose di apixaban, mentre maggiore cautela va posta con dronedarone; non raccomandato uso associato di apixaban con ketoconazolo, macrolidi e rifampicina; d) l'uso concomitante di verapamil, amiodarone e chinidina non richiede aggiustamento nella dose di edoxaban, mentre con ketoconazolo, itraconazolo, macrolidi e dronedarone la dose deve essere ridotta a 30 mg/die. Evitare uso di edoxaban con rifampicina; e) l'uso di DOAC non è indicato o richiede grande cautela nel concomitante utilizzo di antivirali anti-epatite C; f) l'uso concomitante di DOAC con antinfiammatori non steroidei e antiaggreganti aumenta il rischio di sanguinamento.

con valvole meccaniche e fibrillazione atriale valvolare. Abitualmente i DOAC non sono usati in soggetti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi, in gravidanza, allattamento e assorbimento ridotto come nei casi di chirurgia bariatrica. I dati di utilizzo con DOAC sono meno robusti in soggetti con un peso corporeo >120 kg o <50 Kg e probabilmente il dosaggio dovrebbe essere individualizzato.

Rispetto ai dicumarolici, i DOAC hanno un dosaggio fisso, non richiedono il periodico monitoraggio ematico del rapporto internazionale normalizzato (INR, che ha *range* ottimale di lavoro con i dicumarolici fra 2 e 3), hanno minori interazioni farmaco-cibo e una maggiore rapidità dell'azione terapeutica.

L'eparina rimane la prima scelta in soggetti con TEP acuta e instabilità emodinamica, ma i DOAC possono essere usati *ab initio* per trattare anche ambulatorialmente trombosi venose profonda e alcune forme meno gravi di embolia polmonare secondo valutazione con *score* di rischio, come il *simplified-pesi-pulmonary-embolism-severity-index* (PESI semplificato)⁶.

Al contrario, il trattamento tradizionale dell'episodio acuto di TEP prevede l'uso sottocutaneo di eparina non frazionata a basso peso molecolare per un minimo di cinque giorni, e poi il tempo necessario di embricazione con il dicumarolico fino a ottenere e mantenere per un minimo di 24 ore il *range* terapeutico utile con l'anticoagulante orale. Se il primo episodio di TEP è legato a circostanze non ripetibili, come un intervento di chirurgia o altro fattore reversibile, il trattamento anticoagulante è mantenuto circa 3-6 mesi; se non reversibile e il rischio di sanguinamento è basso o medio, anche per tempi più lunghi con controlli annuali.

L'eparina a basso peso molecolare continua a essere usata nel trattamento dei sogget-

ti con TEP e tumore attivo, ma vi è crescente evidenza di efficacia e sicurezza per l'uso di DOAC in questa popolazione. In particolare edoxaban, rivaroxaban e apixaban sono stati confrontati agli eparinici in vari studi clinici. Le linee guida ASH raccomandano i DOAC come trattamento di prima scelta in basso rischio di sanguinamento, funzionalità renale normale e non usando farmaci antitumorali con note interazioni farmacologiche, ma con attenzione nei soggetti ad alto rischio di sanguinamento nei tumori del sistema gastrointestinale o genitourinario. Con rivaroxaban e apixaban il trattamento è quello convenzionale, l'impiego di edoxaban richiede 5 giorni di anticoagulante parenterale, prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera standard di 60 mg. A ogni visita dovrebbero essere eseguite valutazioni del rischio di sanguinamento; la terapia deve essere continuata a tempo indeterminato nei pazienti con tumore attivo, in chemioterapia e molteplici fattori di rischio di TEP.

In FA l'anticoagulazione è raccomandata nei soggetti a rischio di ictus, valutato con *score* come il CHADS₂⁷. L'American Academy of Family Physicians raccomanda l'uso di anticoagulanti con punteggio CHADS₂ superiore a 1. Rispetto ai dicumarolici i DOAC garantiscono una riduzione dell'incidenza di ictus dal 21 al 35% e una riduzione dell'incidenza di emorragia intracranica di dal 33 al 60%. Il rischio di altri sanguinamenti è comparabile (non superiore). Per valutare il rischio di sanguinamento nei soggetti con FA possono essere usati punteggi come HAS-BLED⁸.

Non ci sono studi comparativi randomizzati dei quattro DOAC in uso. Le linee guida non fanno differenze e la scelta dovrebbe avvenire sulla base della preferenza del paziente (per esempio frequenza di somministrazione una o due volte al giorno), i dati clinici e l'esperienza del clinico.

In generale, i DOAC non vengono utilizzati nei casi di grave insufficienza epatica; dabigatran è il farmaco della classe in cui meno importante è l'eliminazione dal fegato. In particolare apixaban non deve essere somministrato nei casi in cui i livelli sierici di transaminasi sono più del doppio del limite superiore, mentre rivaroxaban ed edoxaban non sono raccomandati quando i livelli di transaminasi sono tre volte il limite superiore. Nei pazienti con insufficienza renale avanzata, l'uso del DOAC appare meno sicuro, dato il numero limitato di studi clinici che ne hanno testato l'efficacia e la sicurezza. Alcune indicazioni sono date in Tabella 1. Alcuni studi suggeriscono che la stima della *clearance* della creatinina eseguita dai clinici con l'equazione di Cockcroft-Gault possa sovrastimare la funzione renale, in particolare nell'insufficienza renale cronica avanzata e nei pazienti di peso >100 kg. D'altronde la terapia anticoagulante orale con dicumarolici è associata a un aumento della nefropatia e della calcificazione renale-vascolare e in alcuni casi con insufficienza renale la terapia con DOAC potrebbe risultare più vantaggiosa. Usando i DOAC un approccio prudente è controllare la funzione epato-renale all'inizio del trattamento, almeno dopo 3 mesi, e poi ogni anno. Qualsiasi condizione che peggiori la funzionalità renale (infezioni, insufficienza cardiaca acuta, uso di farmaci potenzialmente nefrotossico) richiede valutazioni aggiuntive. Alcuni test della coagulazione possono essere utili a confermare un sovradosaggio per alcuni DOAC. Il test relativo al tempo di protrombina (PT) può essere usato per rivaroxaban ed edoxaban e quando normale esclude concentrazioni sopraterapeutiche; il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) può essere usato per dabigatran ed edoxaban e se normale esclude abitualmente concentrazioni ematiche sopraterapeutiche.

Effetti avversi sono relativamente rari con DOAC e il sanguinamento è il principale. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale è risultato maggiore con rivaroxaban, dabigatran ed edoxaban ad alta dose, ma non con apixaban ed edoxaban a bassa dose. In procedure invasive minori come estrazioni dentarie, cataratta, applicazione di *pacemaker*, infiltrazione intrarticolari non si richiedono interruzioni del DOAC, invece indicate per anestesia spinale, neurochirurgia, cardiocirurgia e anche *by-pass* coronarici dove la sospensione deve avvenire 48 ore prima dell'intervento e riprese dopo 2 giorni (6-12 ore per procedure meno invasive).

Bibliografia

- 1) 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140:e125-51.
- 2) KONSTANTINIDES SV, MEYER G, BECATTINI C, ET AL.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
- 3) ORTEL TL, NEUMANN I, AGENO W, ET AL. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738.
- 4) KAKKOS SK, GOHEL M, BAEKGAARD N, ET AL. Editor's choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9-82.
- 5) FARGE D, FRERE C, CONNORS JM, ET AL.; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022;23:e334-47.
- 6) MDCalc. Simplified PESI (Pulmonary Embolism Severity Index). <https://www.mdcalc.com/calc/1247/>
- 7) MDCalc. CHADS₂ Score for Atrial Fibrillation Stroke Risk. <https://www.mdcalc.com/calc/40/chads2-score-atrial-fibrillation-stroke-risk>
- 8) MDCalc. HAS-BLED Score for Major Bleeding Risk. <https://www.mdcalc.com/has-bleed-score-major-bleeding-risk>