

TERAPIA

# TROMBO-PROFILASSI NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: QUALE DOAC PER QUALI PAZIENTI?

## Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: tailoring the choice

PASQUALE PIGNATELLI, DANIELE PASTORI, FRANCESCO VIOLI

*I Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza, Università di Roma*

### SUMMARY

The prevalence of atrial fibrillation (FA) in the general population is 2%; it affects 0.12 to 0.16% of the population under the age of 49 and reaches 10-17% of patients older than 80 years. FA represents an independent risk factor for the onset of ischemic stroke and its presence is associated with an increase in cardiovascular mortality so suggesting a close relationship between FA and atherosclerosis. The goal of Oral Anticoagulant Therapy (TAO) is to reduce the risk of ischemic stroke and systemic embolism. Vitamin K (AVK) antagonists reduce the risk of ischemic stroke by 67% but is burdened with high hemorrhagic risk and considerable management difficulties. The introduction of "direct oral anti-coagulants" (DOACs) offers the clinician the opportunity to use drugs with an efficacy comparable to AVK, but with a greater safety profile in terms of reducing bleeding, particularly the intracranial one. The purpose of this review is to analyze the characteristics of the various DOACs in order to provide support for a targeted choice based on the clinical profile of the individual patient.

**Key words:** *antithrombotic therapy; atrial fibrillation; oral anticoagulant; DOACs; AVK.*

### Introduzione

Le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) definiscono la fibrillazione atriale (FA) come 'non valvo-

lare' quando insorta in assenza di:

- 1) protesi valvolari cardiache meccaniche;
- 2) stenosi valvolare mitralica di grado moderato/severo (di solito di origine reumatica);
- 3) interventi di riparazione della valvola meccanica (1).

La prevalenza della FA nella popolazione generale è del 2%, ed è soggetta a variazioni in base all'età e al sesso (2). Infatti, tale aritmia è presente nello 0,12-0,16% del-

#### *Indirizzo per la corrispondenza*

Prof. Francesco Violi  
I Clinica Medica  
Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma  
E-mail address: pasquale.pignatelli@uniroma1.it

la popolazione di età inferiore ai 49 anni, sale al 3,7-4,2% nella fascia di età compresa tra i 60 e i 70 anni, ed arriva fino al 10-17% nei pazienti di età superiore agli 80 anni. La FA rappresenta un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di ictus ischemico (3) ed è associata ad un aumento della mortalità sia negli uomini che nelle donne (4). Obiettivo primario della Terapia Anticoagulante Orale (TAO) è quello di ridurre il rischio di ictus ischemico ed embolia sistemica. La terapia con gli antagonisti della vitamina K (AVK) riduce il rischio di ictus ischemico del 67% (5) ma è gravata da un'importante percentuale di eventi emorragici e notevoli difficoltà di gestione (6). L'introduzione dei cosiddetti "AntiCoagulanti Orali Diretti" (direct oral anticoagulants - DOACs) ha ampliato la scelta terapeutica offrendo al clinico la possibilità di usare farmaci egualmente efficaci agli AVK, ma con un profilo di sicurezza maggiore in termini di riduzione dei sanguinamenti, particolarmente di quelli intracranici (6).

Tali evidenze hanno fatto sì che, secondo le ultime linee guida ESC, i DOACs possano essere considerati farmaci di prima scelta nel trattamento del paziente affetto da FA non valvolare.

Obiettivo di questa review è di analizzare le caratteristiche dei diversi DOACs al fine di fornire un supporto per una scelta mirata in base al profilo clinico del singolo paziente.

## La stratificazione del rischio tromboembolico ed emorragico

La stratificazione del rischio comprende principalmente la valutazione dei fattori di rischio associati al rischio ischemico ed emorragico, soprattutto al fine di identificare i fattori cosiddetti 'modificabili', su cui intervenire per ridurre il rischio di complicanze in corso di TAO. Per valutare il rischio tromboembolico è attualmente indicato l'uso del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score che assegna un punto allo Scompenso Cardiaco, Ipertensione Arteriosa, Diabete Mellito, Sesso femminile ed età compresa tra 65-74 anni, e due punti per l'età >75 anni e il Pregresso ictus/attacco ischemico transitorio (7). La *Tabella 1* schematizza le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia per la riduzione del rischio tromboembolico nei pazienti con FA in base al punteggio di CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Se da un lato la TAO è in grado di ridurre significativamente il rischio di tromboembolismo, gli anticoagulanti sono gravati da alcune complicanze, soprattutto di tipo emorragico, sia minore che maggiore. È fondamentale il riconoscimento dei fattori che possono predisporre il paziente al sanguinamento acuto (ad es. presenza di diverticoli, frequenti cadute, pressione arteriosa non controllata) o ad un processo di anemizzazione cronica (insufficienza renale, iposideremia, gastrite atrofica, sanguinamento emorroidario, ulcere trofiche).

**Tabella 1 - Raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia per la riduzione del rischio tromboembolico nei pazienti con FA.**

	Terapia antitrombotica raccomandata	Classe	Livello
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 0*	Nessuna terapia	III	B
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1	dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban o Warfarin (INR 2.0-3.0)	IIa	B
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2**	dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban o Warfarin (INR 2.0-3.0)	I	A

\*1 in caso di sesso femminile \*\*3 in caso di sesso femminile.

Sebbene siano stati proposti diversi score per la stratificazione del rischio emorragico, nessuno di essi ha dimostrato una accuratezza tale nel riconoscimento dei pazienti a maggior rischio tale da consigliarne l'uso routinario nella pratica clinica. Pertanto, le attuali linee guida consigliano un braccio basato sull'identificazione di fattori noti per aumentare il rischio emorragico. Questi possono essere divisi in 'modificabili' (ad esempio il concomitante uso di alcol o farmaci antiplastrinici/anti-infiammatori) e non modificabili (ad esempio l'età) (1). Tra i vari proposti, l'HAS-BLED score (8) è quello che ha dimostrato la miglior capacità predittiva. L'HAS-BLED assegna un punto a ciascuno dei seguenti fattori: Iper-tensione non controllata (>160 mmHg),

malattia epatica cronica - cirrosi - o prova biochimica di danno epatico (bilirubine-mia x2 o enzimi epatici x3 rispetto al valore fisiologico) o malattia renale (dialisi o creatinina  $\geq 200 \mu\text{mol/L/} \geq 2,27 \text{ mg/dl}$ ), Storia clinica di evento ischemico cerebrale, precedente evento emorragico, scarso controllo della TAO (INR labile o TTR <60%), Età avanzata (>65 anni), Utilizzo di farmaci antiplastrinici e/o farmaci anti-infiammatori non steroidei, Abuso di alcool.

Quindi la scelta della terapia si basa sul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, mentre la valutazione dei fattori di rischio per sanguinamento anche tramite l'HAS-BLED serve a attuare tutte le strategie possibili per poter intervenire per ridurre il rischio di sanguinamenti.

**Tabella 2 - DOACs approvati in Europa per il trattamento della FA: dosaggi e criteri di riduzione.**

	<b>Apixaban</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Dabigatran</b>	<b>Edoxaban</b>
Classe	Inibitore del fattore Xa	Inibitore del fattore Xa	Inibitore diretto della trombina	Inibitore del fattore Xa
Studio di approvazione	ARISTOTLE (12) AVERROES (27)	ROCKET-AF (11)	RE-LY (10)	ENGAGE-AF (13)
Dose giornaliera raccomandata	5 mg BID	20 mg QD	150 mg BID	60 mg QD
Dose ridotta	2.5 mg BID	15 mg QD	110 mg BID	30 mg QD
Verificare sempre le terapie concomitanti (codici gialli rossi arancioni e marroni) del capitolo precedente	Se $\geq 2$ delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Età <math>\geq 80</math> anni</li> <li>• Peso <math>\leq 60</math> kg</li> <li>• Creatinina sierica <math>\geq 1,5 \text{ mg/dL}</math> (<math>133 \mu\text{mol/L}</math>)</li> </ul> NON consigliato*  (CrCl: 15-29 mL/min)	Pazienti con: CrCl: 30-49 mL/min  NON consigliato*  (CrCl: 15-29 mL/min)	Raccomandata se: <ul style="list-style-type: none"> <li>• età <math>\geq 80</math> anni</li> <li>• aumentato rischio di sanguinamento</li> <li>• Eccessiva esposizione a dabigatran</li> <li>• CrCl 30-50 mL/min - uso di verapamil - gastrite, esofagite, reflusso gastroesofageo</li> </ul> A discrezione del Clinico: <ul style="list-style-type: none"> <li>• età tra 75-80 anni</li> <li>• aumentato rischio di sanguinamento</li> </ul> Non usare (CrCl: 15-29 mL/min)	Se uno dei seguenti CrCl 15-50 mL/min) basso peso corporeo $\leq 60$ kg inibitori della P-gp: ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo

### DOACs: caratteristiche a confronto

I DOACs sono in grado di inibire il fattore II (Dabigatran) o il fattore Xa (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban). È importante ricordare che alcune categorie di pazienti affetti da FA non possono essere trattati con i DOAC. Tra questi: i portatori di protesi meccaniche cardiache i pazienti con stenosi severa della mitrale su base reumatica e i pazienti con aneurismi<sup>1</sup>. Al contrario per i pazienti con protesi valvolari biologiche, per quelli sottoposti a valvuloplastica della mitrale dopo i primi tre mesi dall'impianto, e per quelli con cardiomiopatia ipertrofica è stato recentemente suggerita la possibilità di utilizzare i DOACs dall'update dell'EHRA PRACTICAL GUIDE e dalle linee guida ESC (1, 9).

La prescrizione del DOAC più appropriato, si deve basare sulla conoscenza delle caratteristiche cliniche del paziente, e di quelle farmacologiche dei diversi DOACs. I dosaggi raccomandati per il trattamento dei pazienti con FA sono elencati in *tabella 2*, e le vie di assorbimento, metabolizzazione ed escrezione dei DOACs sono riportate in *tabella 3*.

Per capire il profilo di ciascun DOAC, bisogna conoscere i risultati derivanti dagli studi clinici che hanno portato alla loro registrazione. Di seguito si riporta una breve sintesi dei principali risultati.

*Studio RE-LY<sup>10</sup>*: trial clinico randomizzato in aperto. L'obiettivo dello studio RE-LY era valutare la non inferiorità di Dabigatran 150 mg BID (ridotto a 110 mg BID in pazienti anziani e con ridotta funzione renale) nei confronti di warfarin (INR tra 2 e 3) in pazienti con FA. Lo studio prevedeva che una volta dimostrata statisticamente la non inferiorità venisse valutata anche la superiorità.

Dabigatran 150 mg *vs* warfarin

- Riduzione statisticamente significativa dell'ictus/embolia sistemica, dell'ictus emorragico e della mortalità vascolare.
- Tassi di sanguinamento maggiori sovrapposibili.
- Riduzione significativa del numero totale di sanguinamenti, dei sanguinamenti che hanno messo in pericolo di vita e dei sanguinamenti intracranici.
- Aumento statisticamente significativo di sanguinamenti maggiori gastrointestinali con Dabigatran 150 mg.

**Tabella 3 - Assorbimento e metabolismo dei DOACs.**

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Profarmaco	Si	No	No	No
Biodisponibilità	3-7%	50-62%	66% a digiuno	100% con cibo
Clearance non renale/renale	20%/80%	73%/27%	50%/50%	65%/35%
Metabolismo epatico, coinvolgimento CYP3A4	No	Si	<4%	Si
Assorbimento col cibo	No	No	>6-22%	+39%
Raccomandata l'assunzione col cibo	No	No	No	Indicata
Interferenza con inibitori di pompa protonica	-12-30%	No	No	No
Tollerabilità gastrointestinale	Dispepsia (5-10%)	Buona	Buona	Buona
Emivita plasmatica	12-17 h	12 h	10-14 h	4-9 h (giovani) 11-13 h (anziani)

Dabigatran 110 mg *vs* warfarin

- Tassi sovrapponibili di ictus/embolia sistemica.
- Riduzione statisticamente significativa dell'ictus emorragico e dei tassi di sanguinamento importante.
- Riduzione significativa del numero totale di sanguinamenti, dei sanguinamenti che hanno messo in pericolo di vita e dei sanguinamenti intracranici.

*Studio ROCKET (11)*: trial clinico randomizzato doppio cieco. L'obiettivo dello studio ROCKET-AF era quello di valutare la non inferiorità di Rivaroxaban 20 mg/die (ridotto a 15 mg/die in pazienti anziani e con ridotta funzione renale) nei confronti del warfarin (INR tra 2 e 3) in pazienti con FA. Lo studio prevedeva che una volta dimostrata statisticamente la non inferiorità venisse valutata anche la superiorità. In sintesi:

- Rivaroxaban si è dimostrato non inferiore al Warfarin nella prevenzione dell'ictus o delle embolie sistemiche senza differenza tra i due gruppi sulla mortalità totale né differenze tra i due farmaci nel rischio di emorragie maggiori o di emorragie maggiori più quelle clinicamente rilevanti.
- Il braccio Rivaroxaban ha avuto una minore frequenza di emorragie intracraniche e fatali.
- Aumento statisticamente significativo dei sanguinamenti maggiori gastrointestinali con Rivaroxaban.

*Studio ARISTOTLE (12)*: trial clinico randomizzato doppio cieco. L'obiettivo dello studio ARISTOTLE era di valutare la non inferiorità di Apixaban 5 mg BID (ridotto a 2,5 mg BID in pazienti anziani e con ridotta funzione renale) nei confronti del Warfarin (INR tra 2 e 3) in pazienti con FA.

Lo studio prevedeva che una volta dimostrata statisticamente la non inferiorità fosse valutata anche la superiorità.

## Risultati

Per gli obiettivi di efficacia e di sicurezza Apixaban comparato a Warfarin si è dimostrato:

- Statisticamente superiore nella prevenzione di stroke ed embolie sistemiche, sanguinamenti maggiori, compresi quelli intracranici, e non maggiori clinicamente rilevanti e nel ridurre la mortalità da tutte le cause.
- Sovrapponibile per le emorragie maggiori gastrointestinali.

*Studio ENGAGE AF-TIMI 48 (13)*: trial clinico randomizzato doppio cieco. L'obiettivo dello studio ENGAGE AF-TIMI 48 era quello di valutare la non inferiorità di 2 dosi di Edoxaban, 60 mg/die e 30 mg/die (ciascuna a sua volta dimezzata in caso di filtrato glomerulare tra 30 e 50 mL/min, peso <60 kg, utilizzo di verapamil, chinidina, dronedarone) nei confronti del Warfarin (INR tra 2 e 3) in pazienti con FA. In sintesi:

- Edoxaban 60 mg *vs* Warfarin.
- Non inferiore nel prevenire l'ictus o gli eventi embolici sistemici.
- Riduzione statisticamente significativa dell'ictus emorragico, della mortalità vascolare, dei sanguinamenti maggiori e del numero dei sanguinamenti intracranici.
- Aumento statisticamente significativo di sanguinamenti maggiori gastrointestinali con Edoxaban 60 mg.

Una recente metanalisi che ha incluso i risultati derivanti da tutti e 4 i trial clinici, ha dimostrato che i DOACs riducono gli eventi ischemici rispetto a warfarin in pazienti affetti da FA, ma al prezzo di un aumento dei sanguinamenti gastrointestinali. I risultati aggregati degli studi mostrano una riduzione significativa dei casi

di ictus e di embolia sistemica (rischio relativo, RR, 0,81), principalmente a causa di una riduzione degli ictus emorragici (RR 0,49). Si è rilevato anche un ridotto numero di decessi dovuti a una qualsiasi causa rispetto a warfarin durante il follow-up (RR 0,90), senza che questo incida però sull'infarto del miocardio. Le emorragie intracraniche sono risultate meno frequenti con i DOACs (RR 0,48), mentre quelle gastrointestinali hanno avuto un'incidenza maggiore (RR 1,25) (6).

### Scegliere il DOAC in base alle caratteristiche del paziente

Per orientarsi nella scelta del giusto DOAC è necessario in primo luogo procedere ad una accurata analisi delle caratteristiche del paziente attraverso la raccolta di anamnesi e dati antropometrici (altezza e peso), un accurato esame obiettivo cardiovascolare. Bisogna quindi procedere considerando i seguenti aspetti:

- Presenza di indicazione alla TAO:
  - presenza di FA mediante ECG;
  - calcolo del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score che deve essere sempre  $\geq 2$ .
- Presenza di controindicazioni alla TAOe ai DOACs tra cui:
  - severa anemia, o anemizzazione significativa recente ( $\geq 2$  g/dl);
  - presenza di valvole cardiache meccaniche (o protesi aorta toraco-addominale),
  - severa insufficienza renale (Clearance Creatinina  $< 30$  ml/min).
- Indicazione all'utilizzo del dosaggio ridotto dei DOACs (vedi più avanti).
- Valutazione delle interazioni farmacologiche come di seguito descritto.

Prima dell'inizio della terapia con i DOACs (e della TAO in generale) è necessario richiedere Emocromo completo

con formula, Test di funzionalità epatica: GOT/GPT, Creatinina con calcolo della clearance (mediante formula Cockcroft-Gault). Sarà quindi possibile in base alle caratteristiche del paziente orientarsi nella scelta del DOACs. La tabella 3, in base ai risultati degli studi, alle caratteristiche dei pazienti ed alle interazioni farmacologiche propone un possibile schema di scelta.

Pur non necessitando del monitoraggio che si era soliti eseguire per i pazienti in trattamento con AVK, anche i pazienti con FA trattati con DOACs necessitano di un monitoraggio clinico. Infatti, sebbene abbiano dimostrato un maggior profilo di sicurezza, anche i DOACs non sono esenti da complicanze ed effetti collaterali. Inoltre, i pazienti con FA sono spesso sottoposti ad esami diagnostico-strumentali anche invasivi, ad ospedalizzazioni e cambi di terapia farmacologica, che possono richiedere modifiche o anche sospensioni temporanee della TAO.

Recenti evidenze suggeriscono inoltre che l'insufficienza renale sia una caratteristica frequente dei pazienti affetti da FA (in virtù principalmente dell'età di insorgenza della FA), e che circa il 20-30% dei pazienti con FA vada incontro ad un anno ad un peggioramento rapido della funzionalità renale, inteso come una perdita nel filtrato glomerulare  $> 5$  ml/min (14 15). Questa circostanza va tenuta in considerazione e può richiedere una riduzione del dosaggio del DOAC precedentemente prescritto (se Cl Creat  $< 50$  ml/min), o anche la sospensione del DOAC e il passaggio a AVK (se Cl Creat  $< 30$  (o 15) ml/min).

### Quando usare il dosaggio ridotto dei DOACs

È bene premettere che i dosaggi ridotti dei DOACs devono essere utilizzati solo

quando ve ne è indicazione, poiché un loro utilizzo in pazienti che abbiano indicazione a ricevere un DOAC a dosaggio pieno si traduce in una minore efficacia preventiva. Prima di prescrivere un DOAC bisogna invece sempre tenere presente che i seguenti fattori possono determinare la scelta di usare un dosaggio ridotto: una ridotta funzione renale (filtrato glomerulare <50 ml/min), l'età avanzata (>80 anni), il basso peso (<50 kg), e l'uso concomitante di alcuni farmaci. La *tabella 2* riassume i criteri per l'utilizzo di una dose ridotta di DOACs.

### DOACs e interazioni farmacologiche

Per tutti i DOACs un passaggio importante nell'assorbimento a livello intestinale è mediato dalla Glicoproteina P (P-gp) attraverso cui i DOACs vengono risecreti dopo essere stati assorbiti nell'intestino. Lo stesso meccanismo si verifica a livello renale (16). L'inibizione competitiva della P-gp da parte di farmaci quali ad esempio verapamil, dronedarone, amiodarone e chinidina si associa ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tutti i DOACs. Un secondo sistema enzimatico sensibile è rappresentato dal citocromo P-450 che a livello epatico media la clearance di rivaroxaban, ed apixaban e in misura minore quella di edoxaban (17). Farmaci a forte azione inibitoria o di induzione sul CYP3A4 possono influenzare in maniera significativa le concentrazioni plasmatiche dei DOACs. È utile servirsi del sistema proposto dall'ultima guida ERHA per l'utilizzo dei DOACs che, mediante un sistema di alert, fornisce indicazioni in merito all'utilizzo dei DOACs in concomitanza con altri farmaci in base alla capacità di questi ultimi di aumentare o diminuire la concentrazione plasmatica dei DOACs ed in base ad essa scegliere il

DOACs con minori interazioni o modificare il dosaggio.

Il sistema [riportato in *tabella 6*, ripreso e semplificato da (9)] prevede: un codice rosso che controindica l'utilizzo dei DOACs, un codice arancione che indica l'utilizzo della dose ridotta dei DOACs, e un codice giallo che dà indicazione a modificare la dose del DOAC solo in caso di presenza di due alert gialli. Lo stesso schema prevede un codice marrone, quando le interazioni riducono significativamente le concentrazioni dei DOACs, ed un blu riportato nel caso di Edoxaban, per cui alcuni farmaci ne riducono la concentrazione plasmatica senza però ridurre l'efficacia.

### DOACs, Fibrillazione Atriale e Cardiopatia Ischemica

Esiste una relazione bidirezionale tra FA e cardiopatia ischemica. La FA è infatti una complicanza frequente in pazienti con infarto acuto del miocardio (IMA), con un tasso che varia dal 7 al 18% (18), e recenti evidenze suggeriscono anche che la FA non rappresenta solo un fattore di rischio per ictus ischemico, ma anche per IMA (19). Il tasso di IMA in pazienti FA trattati con AVK o DOACs si attesta tra lo 0,4 e il 2,5% anno.

L'elevata prevalenza di fattori di rischio aterosclerotici in pazienti FA può spiegare in buona parte l'incidenza di IMA. In circa l'80% dei pazienti con FA può essere rilevato almeno un fattore di rischio, come ad esempio ipertensione arteriosa, diabete mellito, scompenso cardiaco e sindrome metabolica (20).

Quando la storia clinica del paziente con FA viene complicata da un evento cardiovascolare, gli scenari che il clinico si trova a dover fronteggiare sono molteplici e complessi. Bisogna tenere infatti in considerazione che:

- Dopo un primo IMA, il rischio di avere un nuovo episodio di ischemia cardiaca sale fino all'11,5% anno (21).
- Nei pazienti con FA, la combinazione della TAO con la terapia anti-piastrinica (TAP) aumenta significativamente il rischio di sanguinamento maggiore (22).

La gestione della terapia anticoagulante in corso di cardiopatia ischemica varia a seconda che ci si trovi davanti ad una malattia coronarica stabile (con eventuale impianto di stent in elezione) o ad una sindrome coronarica acuta (SCA). Un secondo punto fondamentale nella gestione della terapia è rappresentato dalla valutazione del rischio emorragico del paziente, e dal rischio di ictus ischemico. Lo scenario è sempre complicato dalla necessità di aggiungere alla terapia anticoagulante la TAP con aspirina, tienopiridine od entrambi per un periodo variabile dai tre mesi ad un anno. In questo caso i diversi DOACs devono essere somministrati ad un dosaggio ridotto almeno sino a che si mantiene un regime di triplice terapia (9, 23).

In caso di rivascularizzazione miocardica, è comunque preferibile l'utilizzo di stent metallici non medicati, o stent medicati di nuova generazione, così da ridurre al minimo il tempo in cui il paziente debba ricevere una terapia di combinazione di DOACs + duplice/singola TAP.

I nuovi inibitori del P2Y<sub>12</sub> (prasugrel e ticagrelor) non dovrebbero essere utilizzati in pazienti con FA trattati con DOACs, in quanto non sono al momento disponibili evidenze scientifiche in merito al loro utilizzo.

Nei pazienti con malattia coronarica stabile si può valutare la sostituzione della triplice terapia con DOAC + clopidogrel 75 mg, se il paziente è a basso rischio di sanguinamento e basso CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score, o se ad alto rischio di sanguinamento ed elevato CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score. Inoltre Nei pazienti con malattia coronarica stabile e basso CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score, si può considerare come alternativa alla TAO + clopidogrel 75 mg, l'uso della doppia TAP (aspirina 75-100 mg + clopidogrel 75 mg) nella terapia sino a 12 mesi. È importante

**Tabella 4 - Scelta del DOAC in relazione alle caratteristiche cliniche del paziente con FA.**

Caratteristiche cliniche dei pazienti						
Asiatici	Anziani	Insufficienza renale	Pregressa emorragia gastrointestinale	Alto rischio di sanguinamento	Stroke ricorrenti in corso di AVK	Preferenza per monosomministrazione
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
DOACs testati nella popolazione asiatica con basso tasso emorragia maggiore ed intracranica	DOACs con minor emorragie extracraniche tra gli anziani (>75 anni)	DOAC con minor tasso di sanguinamenti in pazienti con insufficienza renale moderata-severa	DOACs non associato a maggior rischio di sanguinamento gastrointestinale	DOACs con minor emorragie extracraniche	DOAC associato a riduzione di ictus ischemico ed emorragico	DOACs con formulazioni mono giornaliere
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Apixaban Dabigatran Edoxaban	Apixaban Edoxaban	Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Apixaban Dabigatran 110	Apixaban Dabigatran 110 Edoxaban	Dabigatran 150	Rivaroxaban Edoxaban

Tradotto e modificato da Shields 2015 (28).

ricordare che trascorso il primo anno da un IMA/rivascolarizzazione, si può valutare l'associazione del DOAC con un singolo anti-piastrinico in pazienti selezionati ad alto rischio, come ad esempio quelli con stenting della coronaria sinistra, della biforcazione prossimale, o IMA ricorrenti mentre in quelli a basso rischio aterotrombotico si deve proseguire la terapia con il solo DOAC sospendendo l'anti-piastrinico. Da ultimo, nei pazienti con SCA ad elevato rischio di sanguinamento, la triplice terapia può essere sostituita con TAO + clopidogrel 75 mg.

## I sanguinamenti

Uno dei maggiori vantaggi che si hanno nell'utilizzo dei DOACs è il maggior profilo di sicurezza rispetto agli AVK, con una significativa riduzione delle emorragie maggiori, ed in particolari di quelle intracraniche (6).

Gli studi di registrazione dei DOACs hanno inoltre dimostrato che i sanguinamenti nei pazienti trattati con i DOACs avevano un esito più favorevole rispetto a quelli dei pazienti trattati con AVK. In caso di sanguinamenti maggiori, l'utilizzo

**Tabella 5**

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<i>Antiarritmici</i>				
Amiodarone	+12-60%	No PK data	+40%	Cautela se CrCl<50 ml/min
Diltiazem		+40%	No data	Cautela se CrCl 15-50 ml/min
Dronedarone	+70-100%	No data	+85%	Cautela
Quinidina	+53%	No data	+77%	Cautela
Verapamil	+12-180%	No data	+53%	Effetto minore
<i>Antibiotici</i>				
Claritromicina, Eritromicina	+15-20%	No data	+90%	+30-54%
Rifampicina	Meno 66%	Meno 54%	Meno 35%	Meno 50%
<i>Antivirali</i>				
Inibitori delle proteasi (HIV)	No data	Forte almeno	No data	+153%
Antimicotici				
Fluconazolo	No data	No data	No data	+42%
Itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, variconazolo	+140-150%	+100%	+85-95%	+160%
<i>Immunosoppressivi</i>				
Ciclosporina, Tacrolimus	Non raccomandato	No data	+73%	Cautela
Antiflogistici				
Naprossene	No data	+55%		No data
<i>Altri</i>				
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoina	Meno 66%	Meno 54%	Meno 35%	Meno 50%
<i>Anti-piastrinici, cortisonici, antiinfiammatori non steroidei</i>				

Caratteristiche fisiche critiche: Età >75 anni, Funzione renale alterata (vedi cap.5), Peso<60 Kg recente sanguinamento gastrointestinale, intervento su organi critici (chirurgia oculare o al cervello)

di plasma nei pazienti trattati con DOACs ha la sola funzione di plasma expander; inoltre, è importante tenere presente che il trattamento con concentrati protrombinici si basa al momento su consensus di esperti (24). Nondimeno, l'utilizzo di concentrati protrombinici è stato limitato a casi sporadici negli studi di registrazione dei DOACs. Al momento l'unico reversal disponibile è l'Idarucizumab (Praxbind®), un frammento anticorpale in grado di legare ad alta affinità il Dabigatran bloccandone l'attività in pochi minuti dopo la somministrazione in bolo (25), mentre per gli inibitori del fattore Xa sono in corso studi con un analogo anticorpo chiamato Andexanet (26). Quando si pensa ai possibili interventi attuabili in caso di utilizzo della terapia con AVK bisogna specificare che quello che è considerato lo specifico 'reversal' (fitomenadione/vitamina K1 sintetica; Konakion®) è in grado di agire con un tempo variabile dalle 4 alle 6 ore quando somministrato per via endovenosa e non è quindi utilizzabile in caso di necessità di intervenire in urgenza. È importante ricordare che mediante trattamento dialitico è possibile eliminare il Dabigatran (eliminato al 60% dopo seduta di 4 h) mentre Rivaroxaban Apixaban ed Edoxaban non sono dializzabili<sup>1</sup>. Il trattamento con carbone attivo per os (a 2 h dall'assunzione del farmaco) riduce del 50% l'AUC del farmaco (1).

### Conclusioni e prospettive future

L'introduzione dei DOACs ha allargato in maniera considerevole le opzioni terapeutiche per la prevenzione dell'ictus nei pazienti affetti da FA. In precedenza, l'utilizzo degli AVK non permetteva di modulare la scelta terapeutica in base alle caratteristiche del singolo paziente. Infatti, l'unica possibilità era

### Domande a risposta multipla

- 1) **I DOACs sono stati studiati con l'obiettivo di dimostrare la loro superiorità nei confronti degli AVK**
  - a) esatto;
  - b) gli studi di registrazione di fase terza sono stati disegnati per dimostrare la non inferiorità dei DOACs nei confronti degli AVK;
  - c) solo uno studio voleva dimostrare la superiorità dei DOACs sugli AVK;
  - d) solo due studi volevano dimostrare la superiorità dei DOACs sugli AVK.
- 2) **La valutazione della funzionalità renale non è importante in fase di prescrizione**
  - a) è importante e si deve associare ad una valutazione della funzionalità epatica;
  - b) esatto;
  - c) è importante e si deve associare ad una valutazione della funzionalità tiroidea;
  - d) è importante solo negli anziani.
- 3) **I DOACs non hanno interazioni farmacologiche**
  - a) esatto;
  - b) hanno interazioni farmacologiche che devono essere valutate per scegliere il DOAC appropriato;
  - c) hanno tutti le stesse interazioni farmacologiche;
  - d) interferiscono solo con gli antiipertensivi.
- 4) **I DOACs si sono dimostrati in grado di proteggere il paziente dai sanguinamenti intracranici**
  - a) solo negli anziani;
  - b) solo nei giovani;
  - c) esatto;
  - d) gli AVK sono superiori ai DOACs in termini di protezione dai sanguinamenti intracranici.
- 5) **Il CHA2DS2-VASc score e l'HAS-BLED sono**
  - a) strumenti utili nella stratificazione del rischio ischemico ed emorragico;
  - b) sono strumenti di stratificazione non efficaci;
  - c) servono a stratificare il rischio di infarto del miocardio;
  - d) servono a stratificare la probabilità di ottenere una buona qualità della terapia con AVK.

(Risposte: 1b, 2a, 3b, 4c, 5a)

quella di modulare il range di INR entro cui mantenere il paziente a seconda che il rischio trombotico e quello di sanguinamento fossero più o meno rilevanti senza che questo fosse supportato da studi prospettici specifici.

I quattro diversi DOACs ora a disposizione, presentano diverse caratteristiche di farmacocinetica, di metabolismo, di assorbimento e di escrezione, ed inoltre presentando diversi profili di interazione con le terapie concomitanti. Queste caratteristiche permettono di disegnare la terapia del paziente scegliendo lo specifico DOACs in base allo specifico profilo di

rischio. Questo aspetto ovviamente rende necessario un inquadramento più accurato del paziente. Non si può, nel momento della scelta del DOACs, prescindere da un'analisi accurata della storia clinica, dei parametri di funzionalità ematica, renale ed epatica e da una accurata raccolta dell'anamnesi e delle terapie in uso.

In conclusione è importante sottolineare come questa diversità di profilo dei diversi farmaci, oltre alla loro già citata superiorità in termini di maggior sicurezza, aggiunge all'armamentario terapeutico a nostra disposizione un importante nuovo strumento.

#### RIASSUNTO

La prevalenza della fibrillazione atriale (FA) nella popolazione generale è del 2%; è presente nello 0,12-0,16% della popolazione di età inferiore ai 49 anni ed arriva a colpire il 10-17% dei pazienti di età superiore agli 80 anni. La FA rappresenta un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di ictus ischemico e la sua presenza si associa ad un aumento della mortalità cardiovascolare indicando una stretta relazione tra FA e aterosclerosi.

Obiettivo della Terapia Anticoagulante Orale (TAO) è ridurre il rischio di ictus ischemico ed embolia sistemica; la terapia con gli antagonisti della vitamina K (AVK) riduce il rischio di ictus ischemico del 67% ma è gravata da un alto rischio emorragico e da notevoli difficoltà di gestione. L'introduzione degli "AntiCoagulanti Orali Diretti" (direct oral anticoagulants - DOACs) offre al clinico la possibilità di usare farmaci con efficacia analoga a quella dell'AVK, ma con un profilo di sicurezza maggiore in termini di riduzione dei sanguinamenti, particolarmente di quelli intracranici.

Obiettivo di questa review è di analizzare le caratteristiche dei diversi DOACs al fine di fornire un supporto per una scelta mirata in base al profilo clinico del singolo paziente.

**Parole chiave:** *terapia anti-trombotica; fibrillazione atriale; anticoagulanti orali diretti; antagonisti vitamina K.*

#### Bibliografia

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016; 18: 1609-1678.
2. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical epidemiology*. 2014; 6: 213-220.
3. Wolf PA, Abbott RD and Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1991; 22: 983-988.
4. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB and D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Archives of internal medicine*. 1998; 158: 229-234.
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, et al. 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. *Circulation*. 2014 130: e199-267.
6. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with war-

- farin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383: 955-962.
7. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 137: 263-272.
  8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ and Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138: 1093-100.
  9. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, 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. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015; 17: 1467-1507.
  10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, et al. and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009; 361: 1139-1151.
  11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. and Investigators RA. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; 365: 883-891.
  12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; 365: 981-992.
  13. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, et al. and the EAFTI. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2013.
  14. Violi F, Pastori D, Perticone F, Hiatt WR, Sciacqua A, Basili S, et al. and group AS. Relationship between low Ankle-Brachial Index and rapid renal function decline in patients with atrial fibrillation: a prospective multicentre cohort study. *BMJ open*. 2015; 5: e008026.
  15. Roldan V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdeset, al. Renal impairment in a "real-life" cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *The American journal of cardiology*. 2013; 111: 1159-1164.
  16. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. *In vitro* and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2011; 338: 372-380.
  17. Mueck W, Kubitz D and Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*. 2013; 76: 455-466.
  18. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 30: 406-413.
  19. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, et al. Atrial Fibrillation and the Risk of Myocardial Infarction. *JAMA internal medicine*. 2013.
  20. Pastori D, Pignatelli P, Angelico F, Farcomeni A, Del Ben M, Vicario T, et al. Incidence of myocardial infarction and vascular death in elderly patients with atrial fibrillation taking anticoagulants: relation to atherosclerotic risk factors. *Chest*. 2015; 147: 1644-1650.
  21. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2014; 129: 1577-85.
  22. Dewilde WJ, Janssen PW, Verheugt FW, Storey RF, Adriaenssens T, et al. Triple therapy for atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention: a contemporary review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64:1270-80.
  23. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *European heart journal*. 2014; 35: 3155-3179.
  24. Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI and Subcommittee on

- Control of A. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016; 14: 623-627.
25. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *The New England journal of medicine*. 2017; 377: 431-441.
  26. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, et al. and Investigators A-. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *The New England journal of medicine*. 2016; 375: 1131-1141.
  27. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Committee AS and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; 364: 806-817.
  28. Shields AM, Lip GY. Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *Journal of internal medicine*. 2015; 278: 1-18.