

# I nuovi anticoagulanti orali nella profilassi antitromboembolica in pazienti con fibrillazione atriale

## Panorama

La fibrillazione atriale (FA) è una condizione con prevalenza intorno al 2% nella popolazione e con crescente prevalenza con l'aumentare dell'età, come viene evidenziato nella Figura 1 che riassume i dati dello studio ISAF (*Italian Survey of Atrial Fibrillation Management*)<sup>1</sup>.

Sia la FA parossistica, sia la persistente, sia la permanente, sono responsabili di tromboembolismo e di stroke tromboembolici.

L'incidenza/anno di stroke cardioembolico nei pazienti con FA è<sup>2,3</sup>:

- 4,5% se nessun trattamento;
- 3,3% se in terapia con ASA;
- 2,4% se in terapia con ASA + clopidogrel;

- 1,4% se in terapia con farmaci anticoagulanti.

Il trattamento con farmaci anticoagulanti orali permette quindi di risparmiare circa 3 eventi/anno rispetto al non trattamento e 2 eventi/anno rispetto al trattamento con ASA.

## La profilassi antitromboembolica

La decisione di porre in trattamento anticoagulante o non un paziente risulta da un bilancio fra rischio tromboembolico e rischio emorragico, per il quale ci si può avvalere delle scale di rischio: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc per la valutazione del rischio trombotico<sup>4</sup> e

HAS-BLED Risk Score per la valutazione del rischio emorragico<sup>5</sup>. Questi score sono evidenziati nelle Tabelle I e II.

I farmaci anticoagulanti orali oggi a disposizione sono gli antagonisti della vitamina K (VKA), cioè i dicumarolici, e i nuovi anticoagulanti orali (NAO): dabigatran, inibitore della trombina, rivaroxaban e apixaban, inibitori del fattore Xa. Tra breve sarà disponibile anche edoxaban, inibitore del fattore Xa.

La decisione del trattamento con i diversi farmaci in base al rischio trombotico, considerando i criteri di rimborsabilità AIFA per i farmaci a oggi disponibili in commercio, e fatte salve controindicazioni specifiche, può essere riassunta nella Tabella III.

## La prescrizione dei NAO

*Dobbiamo distinguere tra indicazioni e criteri di rimborsabilità.*

Chiunque presenti condizioni cliniche inserite nelle indicazioni può ricevere in modo appropriato la prescrizione di un NAO, ma non tutti coloro che rientrano nelle indicazioni possono ricevere questi farmaci in regime di rimborsabilità AIFA, che è molto più restrittiva.

### Indicazioni (v. Gazzetta Ufficiale)

Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con FA non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio:

1. precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica (ES);

FIGURA 1.

Prevalenza di FA suddivisa per fasce d'età nella popolazione osservata nello studio ISAF.

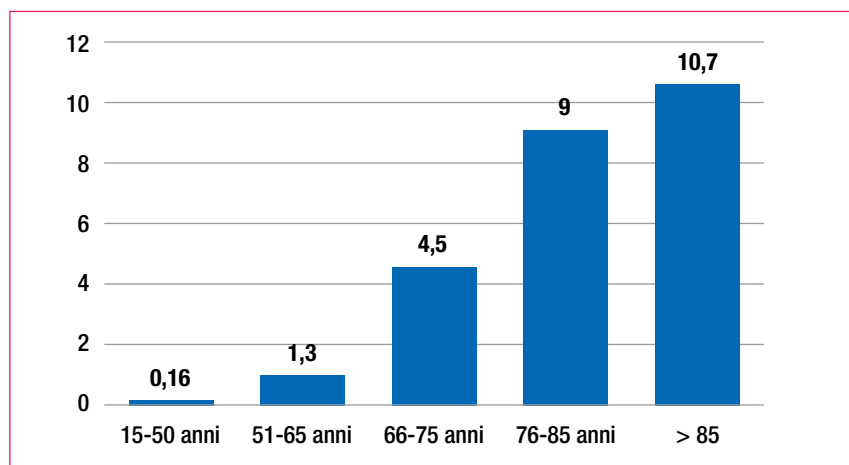


TABELLA I.

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC Score. Scale di rischio per stroke in pazienti con FA.

	Peso (punti)
Insufficienza cardiaca congestizia o LVEF ≤ 35%	1
Iperensione	1
Età > 75 anni	2
Diabete mellito	1
Stroke/TIA/embolia sistemica	2
Malattia vascolare (IMA, PAD, placca aortica)	1
Età 65-74 anni	1
Sesso femminile	1
Rischio moderato alto	≥ 2
Rischio basso	0-1

FA: fibrillazione atriale; LVEF: frazione di eiezione ventricolo sinistro; IMA: infarto miocardico acuto; PAD: peripheral arterial disease.

TABELLA II.

HAS-BLED Score. Scale di rischio per emorragie in pazienti con FA.

	Peso (punti)
Iperensione (PAS > 160 mmHg)	1
Funzione renale anormale o epatica	1-2
Stroke	1
Storia sanguinamento o anemia	1
INR labile (TTR < 60%)	1
Pazienti anziani (età > 75 anni)	1
Età 65-74 anni	1
Farmaci (antiaggreganti - FANS) o alcol	1-2
Rischio alto (> 4%/anno)	≥ 4
Rischio moderato (2-4%/anno)	2-3
Rischio basso (< 2%/anno)	0-1

FA: fibrillazione atriale; FANS: farmaci anti-infiammatori non steroidei; PAS: pressione arteriosa sistolica; INR: International Normalized Ratio; TTR; Tempo Trascorso in Range.

TABELLA III.

Indicazioni alla terapia anticoagulante orale.

FA	Terapia raccomandata	
FA valvolare	-	VKA con range INR 2-3
FA non valvolare	< 65 anni	Nessuna terapia antitrombotica
	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC = 0	Nessuna terapia antitrombotica
	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC ≥ 1	VKA con range 2-3 oppure NAO (dabigatran o apixaban)
	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC ≥ 3	VKA con range 2-3 oppure NAO (dabigatran, apixaban o rivaroxaban)

FA: fibrillazione atriale; NAO: nuovi anticoagulanti orali; VKA: antagonisti della vitamina K; INR: International Normalized Ratio.

2. frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40%;
3. insufficienza cardiaca sintomatica, ≥ Classe 2 NYHA;
4. età ≥ 75 anni;
5. età ≥ 65 anni associata con una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione.

Per la **rimborsabilità** AIFA occorre almeno una delle seguenti condizioni:

1. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC ≥ 1 unitamente a HAS-BLED ≥ 4;
2. tempo trascorso in range (TTR) ≤ 70%;
3. difficoltà logistiche o organizzative per l'effettuazione dei controlli INR.

## I NAO

I NAO per l'indicazione "Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con FA non valvolare" sono:

1. dabigatran, inibitore della trombina;
2. rivaroxaban, inibitore del fattore Xa;
3. apixaban, inibitore del fattore Xa;
4. edoxaban (disponibile tra breve), inibitore del fattore Xa.

### Caratteristiche delle singole molecole in sintesi

#### Dabigatran cpr da 110 e 150 mg

- Metabolismo non enzimatico.
- Non interazioni con farmaci correlati a CYP450.
- Tempo di scomparsa dell'effetto anticoagulante: 24 ore.

- Dose giornaliera richiesta: 2 somministrazioni (110 x 2 o 150 x 2).
- Effetto del cibo sull'assorbimento: nessuno.
- Controindicato per VFG < 30 ml/min.

Dose di dabigatran nella FA non valvolare:

- standard: 150 mg/2 die;
- età > 80 anni, oppure se associato a verapamil: 110 mg/2 die;
- età tra 75 e gli 80 anni, insufficienza renale moderata (VFG 30-50 ml/min) calcolata con la formula di Cockcroft-Gault, aumentato rischio di sanguinamento: decidere su base individuale.

L'effetto clinico è presente dal 1° giorno di somministrazione e scompare in 24 ore.

#### Rivaroxaban cpr da 20 mg e 15 mg

- Metabolismo enzimatico.
- Eliminazione epatorenale.
- Tempo di scomparsa dell'effetto anticoagulante: 24 ore.
- Dose giornaliera richiesta: 1.
- Effetto del cibo sull'assorbimento: aumentato, assumere con il pasto.
- Sconsigliato per VFG < 15 mL/min, da usare con cautela per VFG fra 15 e 29 mL/min.

Dose nella FA non valvolare:

- standard: 20 mg 1/die ai pasti.

L'effetto clinico è presente dal 1° giorno di somministrazione e scompare in 24 ore.

#### Apixaban cpr da 5 mg e da 2,5 mg

- Metabolismo enzimatico.

- Eliminazione epato-renale.
- Tempo di scomparsa dell'effetto anticoagulante: 24 ore.
- Dose giornaliera richiesta: 2.
- Effetto del cibo sull'assorbimento: nessuno.
- Non raccomandato per VFG < 15 mL/min.

Dose nella FA non valvolare:

- standard: 5 mg/2 die;
- la dose è 2,5 mg/2 die, se il paziente ha due delle seguenti caratteristiche: età > 80 anni, peso < 60 kg, creatinina > 1,5 mg/dL, VFG fra 15 e 29 ml/min.

L'effetto clinico è presente dal 1° giorno di somministrazione e scompare in 24 ore.

*Edoxaban cpr da 30 mg e 60 mg (in attesa di autorizzazione in commercio)*

- Eliminazione renale (50% dose assorbita; 35% dose ingerita) e fecale.
- Tempo di scomparsa dell'effetto anticoagulante: 24 ore.
- Dose giornaliera richiesta: 1.
- Emivita breve.
- Può essere ingerito indipendentemente dall'assunzione di cibo.

## I grandi trial NAO vs. warfarin

Per valutare efficacia e sicurezza del confronto di warfarin, per i farmaci a oggi disponibili, sono stati condotti 3 grandi studi, tutti disegnati come studi di "non inferiorità":

- RE-LY<sup>6</sup>, dabigatran vs. warfarin;
- ROCKET - AF<sup>7</sup>, rivaroxaban vs. warfarin;
- ARISTOTLE<sup>8</sup>, apixaban vs. warfarin.

Le evidenze di efficacia e di sicurezza di edoxaban, prossimamente disponibile, sono state riportate dallo studio ENGAGE-AF TIMI 48<sup>9</sup>, edoxaban vs. warfarin (Box 1). In Tabella IV e V sono riportati schematicamente i dati di outcome primario e di sanguinamenti in corso di trattamento, così come estratti dai dati pubblicati nei trial.

## Risultati

Nel Box 2 sono specificate alcune differenze che devono essere considerate nell'analisi dei dati, che non ne permettono la totale sovrapponibilità.

## Gestione del paziente in terapia con NAO

Le interazioni farmacologiche per i farmaci a oggi già disponibili<sup>10-12</sup> sono riportate nella Tabella VI.

### BOX 1.

Lo studio ENGAGE AF-TIMI 48, condotto su 21.105 pazienti con FA non valvolare, ha dimostrato che edoxaban in monosomministrazione giornaliera, sia ad alte dosi (60 mg/die) sia a basse dosi (30 mg/die), è non inferiore al warfarin per la prevenzione dell'ictus o del trombo-embolismo sistemico nei soggetti con FA non valvolare, ma determina tassi di sanguinamento decisamente inferiori e una ridotta mortalità cardiovascolare rispetto al warfarin. Nell'ENGAGE sono state effettuate entrambe le analisi (mITT: analisi di non inferiorità e ITT: analisi di superiorità) per l'endpoint primario di efficacia

### BOX 2.

Nella valutazione dei risultati dei quattro trial, deve essere specificato che per ROCKET-AF e per ENGAGE-AF TIMI 48 è stata fatta una analisi secondo ITT (*Intention To Treat*). L'analisi ITT è un'analisi statistica che, nella valutazione di un esperimento, si basa sugli intenti iniziali di trattamento e non sui trattamenti effettivamente somministrati. Vengono così considerati tutti i pazienti trattati, sia quelli che hanno concluso lo studio, sia quelli che lo hanno abbandonato.

## TABELLA IV.

*Efficacia: prevenzione stroke/embolismo sistemico (dati tratti da RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF TIMI 48).*

Dabigatran 150 mg 2/die vs. warfarin	Superiore a warfarin nella prevenzione di stroke o embolismo sistemico	Outcome primario: 1,63/anno (W) vs. 1,11/anno (D); p < 0,001 per superiorità
Dabigatran 110 2/die vs. warfarin	Non inferiore a warfarin nella prevenzione di stroke o embolismo sistemico	Outcome primario: 1,63/anno (W) vs. 1,59/anno (D); p < 0,001 per non inferiorità
Rivaroxaban 20 mg/die vs. warfarin	Non inferiore a warfarin nella prevenzione di stroke o embolismo sistemico	Outcome primario (ITT): 2,4/anno (W) vs. 2,1/anno (R); p < 0,001 per non inferiorità; p = 0,12 per superiorità
Apixaban 5 mg 2/die vs. warfarin	Superiore a warfarin nella prevenzione di stroke o embolismo sistemico	Outcome primario: 1,60/anno (W) vs. 1,27/anno (A); p = 0,01 per superiorità
Edoxaban 60 mg/die vs. warfarin	Non inferiore a warfarin nella prevenzione di stroke o embolismo sistemico	Outcome primario (mITT, analisi di non inferiorità): 1,50/anno (W), 1,18/anno (E 60 mg); p < 0,001
Edoxaban 30 mg/die vs. warfarin	Non inferiore a warfarin nella prevenzione di stroke o embolismo sistemico	Outcome primario (mITT, analisi di non inferiorità): 1,50/anno (W); 1,61/anno (E 30 mg); p = 0,005

\* I valori "p" espressi indicano la significatività statistica per "p ≤ 0,05".

**TABELLA V.**

Eventi avversi: sanguinamenti (dati tratti da RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF TIMI 48).

Dabigatran 150 mg 2/die vs. warfarin	Sanguinamenti maggiori	3,36/anno (W) vs. 3,11/anno (D); p = 0,31
Dabigatran 110 mg 2/die vs. warfarin	Sanguinamenti maggiori	3,36/anno (W) vs. 2,71/anno (D); p = 0,003
Rivaroxaban 20 mg/die vs. warfarin	Sanguinamenti maggiori e non maggiori	14,5/anno (W) vs. 14,9/anno (R); p = 0,44
Apixaban 5 mg 2/die vs. warfarin	Sanguinamenti maggiori	3,09/anno (W) vs. 2,03/anno (A); p < 0,01
Edoxaban 60 mg/die vs. warfarin	Sanguinamenti maggiori	3,43/anno (W) vs. 2,75/anno (E); p < 0,001
Edoxaban 30 mg/die vs. warfarin	Sanguinamenti maggiori	3,43/anno (W) vs. 1,61/anno (E); p < 0,001

Per l'edoxaban occorre considerare l'interazione con inibitori della P-glicoproteina, tra cui verapamil, amiodarone, dronedarone. Amiodarone non ha indotto variazioni clinicamente significative (incremento AUC ~25%) delle concentrazioni di edoxaban.

**Passaggio da una terapia anticoagulante a un'altra (switching)**

Nel caso un paziente debba iniziare una terapia con NAO, e sia già in terapia con altri anticoagulanti, occorre seguire rego-

le precise<sup>13-15</sup>, così come se per qualsiasi motivo un paziente in terapia con NAO debba riconvertire la sua terapia con altri anticoagulanti. Le corrette modalità di switching sono riportate nella Tabella VII.

**Comportamento in casi di interventi chirurgici o manovre diagnostiche invasive riferito ai farmaci a oggi già disponibili**, vedi Tabella VIII.

*Ultima assunzione di NAO*<sup>14</sup>: vedi Tabella VIII.

**Controllo longitudinale del paziente in terapia con NAO**

Non è richiesto un monitoraggio dell'attività anticoagulante, ma è necessario un controllo laboratoristico periodico<sup>16</sup>, così come riportato nella Tabella IX.

È utile il dosaggio ematico dei NAO in caso di: emorragia maggiore, tromboembolia, emergenza chirurgica, chirurgia o manovra invasiva in elezione in paziente con alterata funzionalità renale, funzione renale ai limiti,

**TABELLA VI.**

Interazioni tra NAO e altri farmaci.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Controindicati/da evitare	Ciclosporina, itraconazolo, dronedarone, ketoconazolo rifampicina	Dronedarone, rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, erba di S. Giovanni	-
Non raccomandati	Tacrolimus, inibitori della proteasi del HIV (ritonavir)	Ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, ritonavir	Ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, ritonavir
Cautela	Amiodarone, posaconazolo, chinidina, verapamil, claritromicina, ticagrelor	Eritromicina e claritromicina (pazienti con compromissione renale)	Rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, erba di S. Giovanni
	L'utilizzo concomitante di FANS, agenti antiplastrinici (ad es. clopidogrel), SSRI (ad es. citalopram, paroxetina) e SNRI (ad es. venlafaxina) potrebbe, inoltre, aumentare il rischio di sanguinamento		

FANS: farmaci anti-infiammatori non steroidei; SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; SNRI: inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina.

**TABELLA VII.**

Indicazioni per il passaggio da una terapia anticoagulante a un'altra.

Switching	
Da VKA a NAO	Sospendere VKA, controllare INR, quando INR < 2 iniziare NAO
Da EBPM/Fondaparinux a NAO	Sospendere EBPM e dopo 2 ore può essere iniziata terapia con NAO
Da NAO a VKA	Assumere per 2 gg NAO + VKA, poi controllo INR, sospendere NAO quando INR ≥ 2
Da NAO a EBPM/Fondaparinux	Sospendere NAO e iniziare EBPM/Fondaparinux dopo 24 ore

**TABELLA VIII.**

*Interruzione di terapia con NAO in caso di procedure invasive o interventi chirurgici, in base al livello di rischio e al filtrato glomerulare.*

	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
Per interventi a basso rischio* e/o quelli in cui è possibile una buona emostasi locale: non interrompere terapia con NAO sfruttando la fase temporale di azione minima del farmaco (12-24 ore dopo l'ultima somministrazione)						
Funzionalità renale	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio basso	Rischio elevato	Rischio basso	Rischio elevato
CiCr 80 ml/min	24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h
CiCr 50-80 ml/min	36 h	72 h	24 h	48 h	24 h	48 h
CiCr 30-49 ml/min	48 h	96 h	24 h	48 h	24 h	48 h
CiCr 15-30 ml/min	Non indicato	Non indicato	36 h	48 h	36 h	48 h
CiCr <15 ml/min	Non sono attualmente disponibili dati ufficiali					

\* Esempio di procedure a basso rischio: estrazioni dentali, impianti odontoiatrici, incisioni di ascessi, cataratta/glaucoma, endoscopie senza chirurgia, chirurgia superficiale (dermatologica).

**TABELLA IX.**

*Controlli di laboratorio e loro frequenza nei pazienti in terapia con NAO.*

	Annuale	Semestrale (se CiCr = 30-60 ml/min o età > 75 anni)	Trimestrale (se CiCr = 15-30 ml/min)	Su indicazione (se patologie renali e/o epatiche intercorrenti)
Esami di laboratorio da richiedere	Emocromo Funzionalità epatica Funzionalità renale	Funzionalità renale	Funzionalità renale	Funzionalità epatica Funzionalità renale

**TABELLA X.**

*Gestione degli inconvenienti.*

	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban
Dose dimenticata	Assumere la dose immediatamente e continuare il giorno seguente con lo schema di assunzione raccomandato di una volta al giorno. Il paziente non deve prendere nello stesso giorno una dose doppia di quella prescritta per compensare la dimenticanza della dose	Assumere la dose se mancano almeno 6 h dalla dose successiva e continuare il giorno seguente con lo schema di assunzione raccomandato una volta al giorno. Se mancano meno di 6 ore dalla dose successiva la dose dimenticata deve essere saltata. Il paziente non deve prendere nello stesso giorno una dose doppia di quella prescritta per compensare la dimenticanza della dose		Assumere la dose immediatamente e continuare il giorno seguente con lo schema di assunzione raccomandato una volta al giorno. Il paziente non deve prendere nello stesso giorno una dose doppia di quella prescritta per compensare la dimenticanza della dose
Assunzione dubbia	Assumere direttamente la dose successiva			
Assunzione doppia	Continuare normalmente la terapia	Saltare dose successiva		
Overdose	Recarsi subito in ospedale			
Improvvisa modificazione funz. renale	Recarsi subito in ospedale			
Sanguinamento moderato/grave	Recarsi subito in ospedale			

sospetto di sovradosaggio, estremi di peso (magrezza o obesità), assunzione di farmaci potenzialmente interferenti, controllo dell'aderenza<sup>17</sup>.

Durante la terapia possono insorgere degli "inconvenienti", la cui gestione è riassunta nella Tabella X<sup>17 18</sup>.

## Quando non usare i NAO

Non dovrebbero essere prescritti nei pazienti portatori di **insufficienza renale, indicativamente con FVG < 30 ml/min**; tuttavia nelle schede tecniche di rivaroxaban e apixaban viene riportata la possibilità di utilizzo con cautela nei pazienti con VFG da 15 a 29 ml/min. Inoltre non devono essere utilizzati nei pazienti con FA nell'ambito di una **valvulopatia** clinicamente rilevante o in presenza di **protesi valvolare meccanica**, nei pazienti in trattamento con farmaci che hanno dimostrato **interferenze** clinicamente rilevanti con i NAO e in quelli nei quali è prevedibile una **bassa aderenza** terapeutica.

## Bibliografia

- Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. *Frequency, patients characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] Study)*. Am J Cardiol 2013;111:705-11.
- Connolly S, Poque J, Hart R, et al. *Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomized trial*. Lancet 2006;367:1903-12.
- Connolly S, Yusuf S, Camm J for the Active Investigators. *Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med 2009;360:2066-78.
- Lip GYH, Halperin JL. *Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation*. Am J Med 2010;123:484-8.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R. *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.
- Connolly S, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. N Engl J Med 2011;365:883-91.
- Granger CB, Alexander JH, Mc Murray JV, et al. *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med 2011;365:981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. *Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med 2013;369:2093-104.
- RCP PRADAXA® (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it>).
- RCP XARELTO® (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it>).
- RCP ELIQUIS® (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it>).
- Battigelli D, Saffi Ettore Giustini et al. *Fibrillazione atriale in Medicina Generale*. Pisa: Pacini Editore 2013, pp. 4-45.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. *EHRA Practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular* Eur Heart J 2013;34:2094-10.
- Barban E. *Nuovi anticoagulanti orali: indicazioni ed uso clinico*. Congresso Regionale FADOI ANIMO Veneto, 2013.
- Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia – Direzione centrale salute integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia. *Terapia NAO. Documento di indirizzo per la gestione del paziente con fibrillazione atriale non valvolare da avviare alla terapia con i nuovi anticoagulanti orali* – gennaio 2014, pp. 5-59.
- Dal Cortivo G, Bozzini L, Facchinetti R. *I nuovi anticoagulanti orali (NAO)*. Monografia InfoFarma 2014, pp. 1-20.
- Maestri E, Marietta M, Palareti G, et al. *I nuovi anticoagulanti orali nella fibrillazione atriale non valvolare*. Pacchetti Informativi sui Farmaci 2013;1:1-12.