

Terapia anticoagulante

La terapia anticoagulante ha subito notevoli cambiamenti con l'introduzione dei nuovi farmaci anticoagulanti orali (NOAC), motivo per cui oggi la prescrizione di una terapia richiede una maggiore capacità di scelta su misura per il paziente.

Il maggiore uso di questi farmaci si riscontra in medicina interna e in geriatria dove è maggiore l'incidenza di fibrillazione atriale, tromboflebite ed embolia polmonare, le tre maggiori condizioni che necessitano di terapia anticoagulante.

Approccio al paziente con fibrillazione atriale

La prescrizione di una terapia presuppone un bilancio fra rischi e benefici: in questo caso tra rischio trombotico e rischio emorragico. La tendenza è quella di sottostimare il rischio trombotico, per cui accade spesso che alcuni pazienti non siano adeguatamente trattati.

Una valutazione precisa prevede l'uso di score (vedi tabelle) che permettono di calcolare il rischio del paziente e la prescrivibilità della terapia anticoagulante.

Il rischio trombotico tende ad aumentare in presenza di condizioni cliniche ad elevata prevalenza nella popolazione generale; per questo motivo è molto difficile individuare un malato di FA che effettivamente non necessiti di terapia anticoagulante.

CENTRAL ILLUSTRATION Complex Interactions Surrounding the Anticoagulation Patient

1 Initiation of OAC to reduce stroke risk in patients with AF

- The CHA₂DS₂-VASc scoring system helps clinicians determine stroke risk and to choose oral anticoagulation (OAC) therapy
- OAC therapy options: New direct oral anticoagulants (DOAC) or vitamin K antagonists (VKA). The most commonly used VKA is warfarin
- Drug interactions should also be considered when prescribing

Risk factor	Points
C Congestive heart failure (or left ventricular systolic dysfunction)	1
H Hypertension (blood pressure consistently above 140/90 mmHg)	1
A ₂ Age ≥75 years	2
D Diabetes Mellitus	1
S ₂ Prior Stroke or TIA or thromboembolism	2
V Vascular disease (peripheral artery disease, MI, aortic plaque)	1
A Age 65-74 years	1
Sc Sex category (i.e. female sex)	1

Total score	Anticoagulation therapy options
0 (low stroke risk)	No antithrombotic therapy (or aspirin 75-325 mg daily)
1 (moderate)	Either DOAC or warfarin at an international normalized ratio (INR) of 2.0-3.0
≥2 (high)	Either DOAC or warfarin at INR 2.0-3.0

3 Management of bleeding and emergency care

Even with coordinated care, bleeding complications can occur. Minor bleeding may predict major bleeding and may lead to stoppage of effective OAC therapy. Major bleeding is associated with higher mortality.

There are specific recommendations for managing these scenarios:

- Bleeding onset
- Major bleeding
- Clinically relevant non-major bleeding
- Minor bleeding or elevated INR values
- After bleeding

4 Management of complex disease

Patients with AF requiring anticoagulation therapy often have comorbid conditions

There are specific recommendations for OAC use for these patients:

- Recent coronary stent and new onset AF
- Established AF, on OACs, requiring elective stenting
- Established AF, on OACs, who develop acute coronary syndrome
- Established AF, on OACs, with medically managed coronary disease
- Patients with stenting >1 month ago with a bare metal stent, or >6 months ago with a drug eluting stent, who develop AF
- Cerebral vascular disease and AF
- Previously on OACs, presenting with acute Ischemic stroke
- Ischemic stroke treated with vitamin K antagonist - convalescent phase
- Hemorrhagic stroke, on OACs
- Significant carotid stenosis and AF
- Peripheral artery disease and AF
- Mechanical heart valves and needing cardiac surgery
- Cardioversion
- AF ablation

Kovacs, R.J. et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(13):1340-60.

New drugs, such as the direct-acting oral anticoagulants (DOACs), are tested for safety and efficacy in clinical trials involving specific patient populations with rigorous inclusion and exclusion criteria. Labels with prescribing instructions are written on the basis of those trial data and data from a limited number of supporting trials using specific patient samples to test a limited number of drug interactions and a few select special patient populations. Once approved for use, these drugs are introduced into a much more complex system of care. Patients taking DOACs move between hospital care and outpatient care and interact with many health care workers in a complex system. Patients taking DOACs have multiple comorbidities and take DOACs for long periods of time. Coordination of care is of the utmost importance to provide safe and effective management of oral anticoagulation in the modern health care environment. AF = atrial fibrillation; INR = international normalized ratio; MI = myocardial infarction; OAC = oral anticoagulants; TIA = transient ischemic attack; VKA = vitamin K antagonist.

Il nuovo score prevede l'assegnazione di punteggi da 1 a 2 in funzione dei fattori di rischio: uno score di 1 colloca il paziente in una fascia di rischio moderato e pone indicazione all'inizio della terapia anticoagulante: è quindi quasi impossibile trovare un paziente senza indicazione alla terapia. L'unica eccezione è rappresentata da soggetti maschi relativamente giovani in presenza di FA isolata: solo in questo caso si può non effettuare terapia anticoagulante.

La terapia anticoagulante d'altro canto può essere inopportuna in presenza di elevato rischio emorragico, ma nella maggior parte dei casi prevale su questo il rischio trombotico e pertanto si applica ugualmente la terapia.

Nuovi anticoagulanti orali vs antagonisti vitamina K

Meccanismo di azione

I nuovi farmaci anticoagulanti orali (OAC) vengono considerati un'unica famiglia, ma i meccanismi di azione dei vari farmaci sono differenti; nello stesso gruppo con meccanismo omogeneo esistono inoltre elementi distintivi importanti sul piano farmacocinetico e farmacodinamico.

- Inibitore fattore Xa: rivaroxaban, apixaban, edoxaban;
- Inibitore trombina (II): dabigatran.

Gli antagonisti vitamina K hanno come capostipite il warfarin.

I dati che oggi depongono a favore dei nuovi anticoagulanti nascono da trial che hanno delle limitazioni, tra cui il follow up relativamente breve; Il *TTR - median time in therapeutic range* per il warfarin è stato $\leq 69\%$ in tutti i trial; i risultati potrebbero essere stati differenti in pazienti con percentuali maggiori di TTR, cioè con follow up adeguati. È vero però che questi dati si avvicinano maggiormente alla realtà di tutti i giorni dove non si va mai oltre il 70-72%. In questa prospettiva i nuovi anticoagulanti orali sembrano essere preferibili.

Caratteristiche emerse sull'efficacia dei nuovi anticoagulanti orali sono

:

- Riduzione del rischio trombotico, in particolare del rischio di ictus;
- Riduzione del rischio emorragico intracranico, quindi del rischio di morte in generale. Il warfarin agisce ostacolando la sintesi dei fattori vitamina K-dipendenti (II, VII, IX, X); il fattore VII o fattore tissutale viene espresso anche a livello cerebrale e il warfarin va ad agire a questo livello aumentando il rischio di emorragia cerebrale; i nuovi farmaci, agendo su fattori differenti, comportano un minor rischio di sanguinamento a livello cerebrale.
- Aumento del rischio emorragico intestinale, considerato un rischio minore e più gestibile rispetto ad una emorragia intracranica. Questo è causato da un processo farmacocinetico di accumulo: i nuovi farmaci tendono a raggiungere più alte concentrazioni a livello del tratto gastrointestinale.

In un paziente che necessita di terapia anticoagulante, ma presenta comorbidità del tgi (ulcera gastrica, ipertensione portale, etc..) verranno privilegiati i farmaci antagonisti della vitamina K. Viceversa in pazienti con aumentato rischio di emorragia cerebrale saranno prescritti i nuovi farmaci anticoagulanti orali, a meno che il rischio non sia tanto elevato da precludere la terapia anticoagulante.

Costo

Il costo di tutti i nuovi anticoagulanti orali è maggiore rispetto al warfarin; se si tiene in considerazione il costo dei prelievi periodici per l'INR e il maggiore rischio di eventi emorragici maggiori, il costo è in

parte compensato.

Funzione renale

La scelta del farmaco si basa sulla stima della filtrazione glomerulare calcolata secondo la formula di Cockcroft-Gault, equazione antica che tende a sottostimare la funzionalità renale (non viene utilizzata la CKD-EPI, equazione generalmente di riferimento). I farmaci sono stati validati con il GFR calcolato con questa formula, pertanto è a questa che andrebbe fatto riferimento.

Formula Cockcroft-Gault $[(140 - \text{età}) \times \text{peso}(\text{kg}) \times 0,85 \text{ se donna}] / [72 \times \text{Creatinina}(\text{mg/dl})]$

Un discreto numero di pazienti presenta una compromissione renale importante. I livelli soglia sono:

- CrCl = 30 ml x 1,73 m² di superficie corporea/min; soglia di attenzione;
- CrCl = 15 ml x 1,73 m² di superficie corporea/min; al di sotto di questa soglia i nuovi farmaci anticoagulanti orali non vanno prescritti.

È necessario considerare queste soglie in maniera non eccessivamente rigida (esempi):

1. Una persona con CrCl di 22 in corso di disidratazione che malauguratamente fa uso di un FANS (riduzione prostaciline e quindi riduzione vasodilatazione renale) o presenta un qualsiasi altro problema transitorio si trova ad essere al di sotto della soglia di prescrivibilità dei nuovi farmaci anticoagulanti orali.
2. Il warfarin ha una clearance epatica, i suoi prodotti inattivi sono eliminati dal rene; lo studio dell'epidemiologia dell'uso del warfarin in funzione della funzione renale ha però dimostrato che:
 - Aumenta il rischio emorragico in corso di terapia con warfarin con il diminuire della funzione renale, sebbene il farmaco abbia una clearance non renale. Il motivo è semplice: **in presenza di uremia si verifica un'importante disfunzione piastrinica**, la componente di rischio emorragico legata alla disfunzione piastrinica si aggiunge a quella legata all'assunzione del warfarin.
 - In presenza di insufficienza renale la somministrazione di warfarin tende a far peggiorare più velocemente il rene (vedi sotto). Questa problematica non trova oggi soluzione dal momento che con un CrCl ≤ 15 non esiste alternativa al warfarin.

Comparazione trial

Tutti gli studi sono stati svolti su persone con età media di 70 anni, mentre il rischio di sanguinamento maggiore aumenta dopo i 75-78 anni: è possibile che includendo nello studio persone con età più avanzata alcune considerazioni potrebbero cambiare.

Le caratteristiche di base tra le popolazioni sono differenti: la popolazione che ha utilizzato il rivaroxaban è una popolazione a rischio molto alto rispetto alle altre due. Anche lo score di rischio trombotico è più alto in questa popolazione. Queste considerazioni sono importanti nel momento in cui si vanno a trarre le conclusioni dello studio epidemiologico.

Per motivi di tipo farmacocinetico i pazienti con insufficienza renale sono esclusi dallo studio.

TABLE 2 Summary of Selected DOACs Clinical Trials

	RE-LY (33) (N = 18,113) (3 arms)*	ROCKET-AF (34) (N = 14,264)	ARISTOTLE (35) (N = 18,201)	ENGAGE AF-TIMI 48 (36) (N = 21,105) (3 arms)†
Drug, dose	Dabigatran, 150 mg bid	Rivaroxaban, 20 mg daily	Apixaban, 5 mg bid	Edoxaban, 60/30 mg daily
Adjusted dose?	No	Yes, at randomization only: 15 mg daily if CrCl 30–49 ml/min	Yes, at randomization only: 2.5 mg bid if 2 of: age ≥80 yrs, weight <60 kg, SCr ≥1.5 mg/dl	Yes, at randomization and during study: both doses halved if any 1 of the following: CrCl 30–50 ml/min, weight ≤60 kg, use of verapamil, quinidine, or dronedarone
Design	Randomized open-label	Randomized double-blind, double-dummy	Randomized double-blind, double-dummy	Randomized double-blind, double-dummy
Mean age, yrs	71.5	73	70	72
Prior stroke/ transient ischemic attack/systemic embolism	20%	55%	19%	28%
Mean CHADS ₂	2.2	3.5	2.1	2.8
Warfarin-naïve	50.4%	37.6%	43%	41%
Comparator warfarin INR 2–3	67% TTR (median)	58% TTR (median)	66% TTR (median)	68% (median)
Comparator Warfarin INR 2–3	64% TTR (mean)	55% TTR (mean)	62% TTR (mean)	65% (mean)
Outcome, RR (95% CI)				
Stroke/systemic embolism	0.66 (0.53–0.82)	0.88 (0.75–1.03)	0.79 (0.66–0.95)	0.88 (0.75–1.03)
Ischemic stroke	0.76 (0.60–0.98)	0.94 (0.75–1.17)	0.92 (0.74–1.13)	1.00 (0.83–1.19)
Hemorrhagic stroke	0.26 (0.14–0.49)	0.59 (0.37–0.93)	0.51 (0.35–0.75)	0.54 (0.38–0.77)
Major bleeding	0.93 (0.81–1.07)	1.04 (0.90–1.20)	0.69 (0.60–0.80)	0.80 (0.71–0.91)
Intracranial hemorrhage	0.40 (0.27–0.60)	0.67 (0.47–0.93)	0.42 (0.30–0.58)	0.47 (0.34–0.63)
Gastrointestinal bleeding	1.50 (1.19–1.89)	1.39 (1.19–1.61)	0.89 (0.70–1.15)	1.23 (1.02–1.50)
Cardiovascular mortality	0.85 (0.72–0.99)	0.89 (0.73–1.10)	0.89 (0.76–1.04)	0.86 (0.77–0.97)
All-cause mortality	0.88 (0.77–1.00)	0.85 (0.70–1.02)	0.89 (0.80–0.998)	0.92 (0.83–1.01)

Estimate creatinine clearance (CrCl) using Cockcroft-Gault formula: $[(140 - \text{age}) \times \text{weight [in kg]} \times 0.85 \text{ if female}] / (72 \times \text{creatinine [in mg/dl]})$. *Results are shown for dabigatran 150 mg bid. †Results are shown for edoxaban 60 mg daily.

CHADS₂ = Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke or transient ischemic attack; CI = confidence interval; CrCl = creatinine clearance; DOAC = direct-acting oral anticoagulant; INR = international normalized ratio; RR = risk ratio; SCr = serum creatinine; TTR = time in therapeutic range.

Confronti nuovi anticoagulanti orali

La comparazione dei nuovi anticoagulanti orali (tabella) permette di evidenziare alcune differenze importanti.

- **Meccanismo di azione:** l'unico inibitore diretto della trombina è il dabigatran, gli altri sono tutti inibitori del fattore Xa.
- **Dosaggio:** la dose è ben stabilita per la fibrillazione atriale di origine non valvolare e in particolare in pazienti che non hanno protesi.
- **Dose in considerazione di insufficienza renale:** nel caso dell'apixaban il sistema di valutazione è differente rispetto a tutti gli altri, perchè non si fa riferimento alla filtrazione glomerulare; lo schema è più semplice, ma più restrittivo: l'età avanzata, il basso peso e un valore di creatinina sierica $\leq 1,5$ mg/dl pongono l'indicazione alla somministrazione di metà dose (2,5 mg) due volte al giorno.
L'edoxaban ha una particolarità: in presenza di un rene che funziona troppo bene (CrCl ≤ 95 ml/min) non è indicato l'uso del farmaco per aumentato rischio ischemico (dosaggio standard inefficace). Questo dovrebbe essere vero per tutti questi farmaci, ma nel caso dell'edoxaban questo effetto è stato ben studiato e viene riportato nelle linee guida.
- **Dose in considerazione di insufficienza epatica:** in presenza di insufficienza epatica l'indicazione comune per tutti i farmaci è non andare oltre il Child-Pugh A, quindi il danno epatico importante è una controindicazione. Infatti i meccanismi di attivazione e trasformazione di questi farmaci sono prettamente epatici. Questo è vero anche per il warfarin, ma essendo il suo metabolismo più semplice, risente meno del danno epatico.

TABLE 3 FDA-Approved Direct Acting Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation*

	Dabigatran (Pradaxa) (107)	Rivaroxaban (Xarelto) (108)	Apixaban (Eliquis) (109)	Edoxaban (Savaysa) (24)
Mechanism of action	<u>Direct thrombin inhibitor</u>	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor
Dosing for nonvalvular AF†	150 mg twice daily	20 mg daily with evening meal	5 mg twice daily	If CrCl‡ >50 ml/min to ≤95 ml/min: 60 mg daily
Dosing considerations for nonvalvular AF with renal adjustments	If CrCl‡ is 15-30 ml/min: 75 mg twice daily If CrCl is <15 ml/min: avoid use	If CrCl‡ is 15-50 ml/min: 15 mg daily with evening meal	<u>If the patient has at least 2 of the following:</u> <u>- Age ≥80 years old</u> <u>- Weight ≤60 kg</u> <u>- SCr ≥1.5 mg/dl: 2.5 mg twice daily</u>	<u>If CrCl‡ >95 ml/min: do not use; may have an increased risk of ischemic stroke as compared with warfarin</u> <u>If CrCl‡ 15-50 ml/min: 30 mg daily</u>
Dosing considerations for nonvalvular AF with hepatic adjustments	Administration in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) showed no evidence of change in exposure or pharmacodynamics	Avoid use in patients with Child-Pugh B and C hepatic impairment or with any degree of hepatic impairment associated with coagulopathy	Mild hepatic impairment: no dose adjustment needed Moderate hepatic impairment: no dosing recommendation available Severe hepatic impairment: avoid use	Avoid use in patients with Child-Pugh B and C hepatic impairment
Drug interactions	Avoid concomitant use with P-gp inducers (e.g., rifampin). P-gp inhibitors and impaired renal function can lead to increased exposure to dabigatran: avoid concomitant use with severe renal impairment (<30 ml/min); for moderate renal impairment reduce dose to 75 mg twice daily when used concomitantly with dronedarone or systemic ketoconazole	Avoid concomitant use with strong dual inhibitors of CYP3A4 and P-gp (e.g., ketoconazole, ritonavir, erythromycin) or reduce apixaban dose Avoid concomitant use with strong dual inducers of CYP3A4 and P-gp (e.g., rifampin, phenytoin, carbamazepine) Avoid concomitant use with other anticoagulants	Avoid concomitant use with strong dual inhibitors of CYP3A4 and P-gp (e.g., ketoconazole, ritonavir, erythromycin) or reduce apixaban dose Avoid concomitant use with strong dual inducers of CYP3A4 and P-gp (e.g., rifampin, phenytoin, carbamazepine) Concomitant use with antiplatelet agents, fibrinolytic agents, heparin, aspirin, and chronic NSAID increases bleeding risk	Avoid concomitant use with P-gp inducers (e.g., rifampin)
Major adverse effects	Dyspepsia, bleeding	Bleeding	Bleeding	Bleeding
Monitoring§	Baseline laboratory assessment: hemoglobin/hematocrit, liver function, renal function, PT/INR At every visit: adherence, signs/symptoms of bleeding or thromboembolism, side effects, concomitant medications (including over-the-counter) Annual laboratory assessment: hemoglobin/hematocrit, renal function, liver function If CrCl 30-60 ml/min, >75 years of age, or fragile: renal function q 6 months If CrCl 15-30 ml/min: renal function q 3 months If condition changes that might affect anticoagulation therapy: check renal and/or liver function			

*Other indications for these agents are not included in this table. Refer to the prescribing information for complete information. †May need to adjust dose or avoid on the basis of concomitant medications. ‡Estimate creatinine clearance (CrCl) using Cockcroft-Gault formula: $[(140 - \text{age}) \times \text{weight (in kg)} \times 0.85 \text{ if female}] / (72 \times \text{creatinine [in mg/dL]})$. §Adapted from Heidbuchel et al. (16).
AF = atrial fibrillation; CrCl = creatinine clearance; CYP3A4 = cytochrome P450 3A4; INR = international normalized ratio; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; P-gp = P-glycoprotein; PT = prothrombin time.

- **Interazioni farmacologiche:** presentano tutte interazioni importanti con induttori e inattivatori enzimatici a livello epatico e con inibitori della glicoproteina P. Esiste quindi una gamma di farmaci in grado di modificare in senso positivo o negativo l'attività dei nuovi anticoagulanti orali. Gli effetti finali non sono del tutto prevedibili, come nel caso del dabigatran, dove il metabolismo epatico è di tipo attivante e non inattivante.
- **Eventi avversi maggiori:** sempre rappresentato dal sanguinamento.
- **Monitoraggio:** il monitoraggio è molto semplice e non richiede un dosaggio ematico, ma implica il rispetto di precise norme comportamentali nel follow up. Di base è necessario avere:
 - **Ematocrito:** con un ematocrito di base è possibile cogliere qualsiasi microsanguinamento del tgi;

- Funzionalità epatica e renale: sono importanti perchè un'insufficienza di base precluderebbe l'indicazione al trattamento, mentre un peggioramento può mettere in considerazione il dosaggio o l'uso del farmaco;
- PT/INR: è necessario conoscere la condizione di partenza del paziente.

Va sempre effettuata una valutazione di aderenza ed è necessario valutare ogni eventuale sintomo di sanguinamento (il prof consiglia di eseguire il SOF a 2-3 mesi dall'inizio della terapia ad esempio) ed eventuale presenza di tromboembolismo o altri effetti avversi.

Gli esami basali andrebbero ripetuti:

- Una volta l'anno in condizioni normali;
- Ogni 6 mesi in caso di: CrCl 30-60 ml/min, 70-75 anni, paziente particolarmente fragile;
- Ogni 3 mesi in caso di: CrCl 15-30 ml/min.

Ogni ulteriore terapia che potrebbe andare a modificare l'effetto del farmaco è ulteriore motivo di controllo.

NB Quando si presenta una tromboflebite in un paziente anticoagulato, insorta in seguito ad errorea somministrazione del farmaco, questa è generalmente un **tromboflebite fredda**: la ricerca dei segni tipici è negativa (calor, rubor, dolor, Homans, dolore alla compressione del polpaccio) e l'unico elemento che in genere è possibile cogliere è un aumento della pastosità rispetto all'arto controlaterale; un altro segno può essere valutato considerando la coscia: il tentativo di sollevare la cute dalla porzione mediale a quella laterale incontra in un certo punto resistenza, dovuta all'imbibizione del tessuto a causa della sottostante tromboflebite (in genere a livello della giunzione safeno femorale).

Interazioni

La risposta al warfarin varia a seconda di molteplici condizioni:

- Risposta al cibo: verza, prezzemolo, broccoli, cavoli, spinaci, pompelmo, etc.
- Assunzione prima o dopo i pasti.
- Farmaci.
-

In generale la maneggevolezza e il rischio di interazione dei nuovi anticoagulanti orali è migliore rispetto al warfarin. Esistono tuttavia alcuni farmaci di uso comune che presentano una interazione con il metabolismo epatico dei nuovi farmaci anticoagulanti orali.

Esempi (vedi tabella):

- Dronedarone: cugino dell'amiodarone, uscito dal commercio;
- Claritromicina, ketoconazolo, rifampicina, ritonavir (terapia HIV) e l'erba di San Giovanni sono farmaci di uso frequente.

	Mechanism of Drug Interaction	Dabigatran (Pradaxa) (107)	Rivaroxaban (Xarelto) (108)	Apixaban (Eliquis) (109)	Edoxaban (Savaysa) (24)
Carbamazepine	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use	No specific recommendations
Clarithromycin	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	No adjustment needed	No adjustment needed	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If on 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban	No specific recommendations
Dronedarone	P-gp inhibitor	With CrCl 30-50 ml/min, reduce dose to 75 mg twice daily	No specific recommendations	No specific recommendations	No adjustment needed
Itraconazole	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	No adjustment needed	Avoid use	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If on 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban	No specific recommendations
Ketoconazole	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	With CrCl 30-50 ml/min, reduce dose to 75 mg twice daily	Avoid use	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If on 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban	No specific recommendations
Phenytoin	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use	No specific recommendations
Rifampin	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use	Avoid use
Ritonavir	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	No adjustment needed	Avoid use	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If on 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban	No specific recommendations
St. John's wort	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use	No specific recommendations

*This is not a comprehensive list of all drug interactions. Please refer to individual medication manufacturer prescribing information for complete information. Estimate creatinine clearance (CrCl) using Cockcroft-Gault formula: $((140 - \text{age}) \times \text{weight [in kg]} \times 0.85 \text{ if female}) / (72 \times \text{creatinine [in mg/dL]})$.
Abbreviations as in Table 3.

Transizione nel passaggio da un farmaco all'altro

I nuovi anticoagulanti orali agevolano il passaggio da una categoria di anticoagulante all'altra; a seconda del tipo di cambiamento che si va ad effettuare le indicazioni sono differenti.

Da warfarin a anticoagulante orale: l'azione del nuovo farmaco è precoce, quindi è sufficiente che l'INR sia sotto 2 per iniziare la nuova terapia.

Da anticoagulante orale a warfarin: in questo caso è necessario seguire indicazioni precise a seconda del farmaco che si sta andando a sostituire. Ad esempio il calcolo del tempo che deve intercorrere tra la sospensione del dabigatran e la somministrazione del warfarin è basato sulla CrCl.

Da agente parenterale (quasi sempre LW eparina) a anticoagulante orale: molto semplice, all'ultima dose di eparina si fa seguire subito la somministrazione del nuovo farmaco.

TABLE 5 Transitioning Between Anticoagulants and Interruption of Therapy*

Conversion	Apixaban (Eliquis) (109)	Rivaroxaban (Xarelto) (108)	Dabigatran (Pradaxa) (107)	Edoxaban (Savaysa) (24)
From warfarin to DOAC	Stop warfarin and start apixaban when INR <2	Stop warfarin and start rivaroxaban when INR <3 (108)	Stop warfarin, start dabigatran when INR <2	Stop warfarin and start edoxaban when INR ≤2.5
From DOAC to warfarin†	Stop apixaban and start warfarin and parenteral anticoagulant when next dose of apixaban would be due; discontinue parenteral agent when INR in therapeutic range	Stop rivaroxaban and start warfarin and parenteral anticoagulant when next dose of rivaroxaban would be due; discontinue parenteral agent when INR in therapeutic range	If CrCl ≥50 ml/min, start warfarin 3 days before stopping dabigatran If CrCl 30-50 ml/min, start warfarin 2 days before stopping dabigatran If CrCl 15-30 ml/min, start warfarin 1 day before stopping dabigatran <u>If CrCl <15 ml/min, no available recommendation</u>	Oral option: reduce edoxaban dose by 50% and start warfarin; check INR at least weekly and just prior to edoxaban dose. When INR ≥2, discontinue edoxaban. Parenteral option: stop edoxaban; start parenteral anticoagulant and warfarin at time the next dose of edoxaban would be due. When INR ≥2, discontinue edoxaban.
From parenteral agent to DOAC	Discontinue parenteral agent; start apixaban at the time the next dose of parenteral agent would be due	LMWH: discontinue LMWH; start rivaroxaban 0-2 h before next scheduled evening dose of LMWH and omit administration of LMWH Unfractionated heparin intravenous infusion: initiate rivaroxaban when discontinuing heparin infusion	LMWH: discontinue LMWH; start dabigatran 0-2 h before the time the next dose of LMWH would be due. Unfractionated heparin intravenous infusion: initiate dabigatran when discontinuing heparin infusion	LMWH: discontinue LMWH; start edoxaban at the time the next dose of LMWH would be due. Unfractionated heparin intravenous infusion: initiate edoxaban 4 h after discontinuing heparin infusion
From DOAC to parenteral anticoagulant	Discontinue apixaban; start parenteral agent at the time the next dose of apixaban would be due	Discontinue rivaroxaban; start parenteral agent at the time the next dose of rivaroxaban would be due	If CrCl ≥30 ml/min; discontinue dabigatran; start parenteral agent 12 h after last dabigatran dose If CrCl <30 ml/min; discontinue dabigatran; start parenteral agent 24 h after last dabigatran dose	Discontinue edoxaban; start parenteral agent at the time the next dose of edoxaban would be due
From DOAC to DOAC	Discontinue apixaban; start DOAC at the time the next dose of apixaban would be due	Discontinue rivaroxaban; start DOAC at the time the next dose of rivaroxaban would be due	No information available; consider patient specific characteristics (e.g., renal function, risk of bleeding or stroke)	Discontinue edoxaban; start DOAC at the time the next dose of edoxaban would be due
Temporary interruption of DOAC for surgery and other invasive procedures	Moderate-High-Risk Bleeding: discontinue at least 48 h prior to surgery or invasive procedure Low-Risk Bleeding: Discontinue at least 24 h prior to surgery or invasive procedure	Discontinue at least 24 h prior to surgery or invasive procedure	If CrCl ≥50 ml/min: discontinue at least 1-2 days prior to surgery or invasive procedure If CrCl <50 ml/min: Discontinue at least 3-5 days prior to surgery or invasive procedure	Discontinue at least 24 h prior to surgery or invasive procedure

*Refer to the prescribing information for complete information. †DOACs can affect INR, so INR monitoring during conversion from DOAC to warfarin is not clinically useful. Estimate creatinine clearance (CrCl) using Cockcroft-Gault formula: $(140 - \text{age}) \times \text{weight [in kg]} \times 0.85 \text{ if female} / (72 \times \text{creatinine [in mg/dL]})$.
DOAC = direct-acting oral anticoagulant; other abbreviations as in Table 3.

Scelta del farmaco

- Nel caso il paziente abbia una buona compliance, risieda in vicinanza di un centro TAO, non abbia particolari rischi di emorragia cerebrale e presenti un aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale, allora si può valutare la terapia con Warfarin.
- Nei restanti casi è preferibile utilizzare i NOAC; per esperienza del professore il migliore pare essere l'Apixaban.

Gestione a lungo termine: principi di monitoraggio + educazione

EDUCAZIONE DEL PAZIENTE

Per garantire un buon monitoraggio della terapia anticoagulante con NOAC è necessario fornire un'educazione adeguata al paziente, poiché ogni farmaco ha delle modalità di assunzione differenti e che incidono sulla biodisponibilità: ad esempio

- Il Dabigatran va assunto intero, senza spezzarlo, con abbondanti quantità d'acqua;

- Il Rivaroxaban va assunto in concomitanza con il pasto serale (lo stesso utilizzato negli studi di registrazione).

MONITORAGGIO DEI PARAMETRI

In generale un allungamento dell'aPTT è spia dell'effetto anticoagulante del Dabigatran, mentre il PT indica l'effetto degli inibitori del fattore X attivato. Tuttavia :

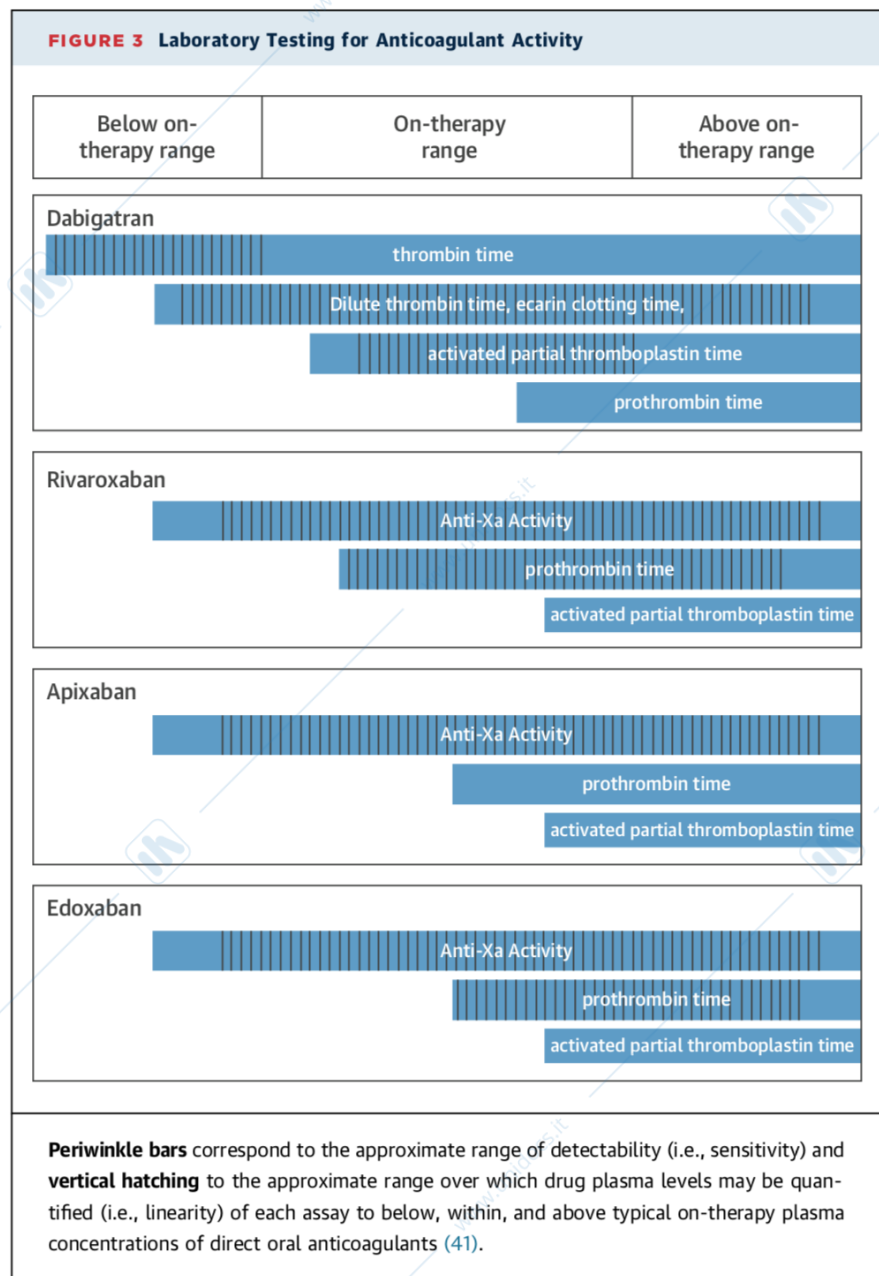
- I livelli di entrambi i farmaci possono essere alti in presenza di PT e aPTT normali;
- PT e aPTT tendono a modificarsi solamente quando il danno emorragico è già elevato.

Pertanto questi parametri non sono ottimali per il monitoraggio, in quanto incorrono in un **difetto di sensibilità**; fortunatamente questi valori non sono richiesti routinariamente (come invece è necessario con il Warfarin), ma bisogna tener presente che, qualora dosati, hanno una scarsa validità.

È necessario trovare altri indici che siano maggiormente predittivi:

- per il *Dabigatran* si può utilizzare il **Tempo di Trombina diluita**, un ottimo test di efficacia del farmaco, o alternativamente il **Tempo di coagulazione con l'Ecarina**;
- Per gli *inibitori del Xa* non esiste un test che ne valuti l'effettiva attività, e pertanto bisogna fare affidamento sul **dosaggio del Xa** (che risulta naturalmente meno predittivo, non valutando l'effetto del Xa sulla cascata coagulativa).

Questo grafico illustra come gli indici siano diversamente sensibili a diverse concentrazioni dei vari farmaci (la sensibilità è indicata dalla presenza di linee verticali). Visionando il grafico traiamo conferma di ciò che è stato affermato precedentemente.



Eventi avversi: come trattare l'emorragia

Per revertire un'emorragia ci si avvale di 3 mezzi principali:

- **Vitamina K:** esclusivamente per il *Warfarin*.
Avvertenze: Sono stati riscontrati, seppur rari effetti allergizzanti se somministrata in vena, pertanto è preferibile la somministrazione orale.
- **Plasma fresco congelato/sangue fresco congelato:** efficaci in ogni tipo di emorragia e nella deplezione di volume, in quanto ripristinano tutti i componenti del sangue; purtroppo sono gravati da un elevato costo. Il plasma fresco è meno indicato per i NOAC. Il sangue intero è specificatamente indicato in caso di sanguinamento con *Warfarin* in presenza di insufficienza renale (dato che l'uremia determina una disfunzione piastrinica, con il sangue intero si ripristina il pool di piastrine funzionanti). Inoltre indicazioni specifiche alla trasfusione di sangue intero possono presentarsi caso per caso (es. Paziente con insufficienza respiratoria e ipercapnia)
Avvertenze: in pazienti repleti di volume (es. scompenso cardiaco) l'ulteriore somministrazione di plasma o sangue intero può slatentizzare un edema polmonare.
- **Concentrato del complesso protrombinico :** molto efficace in caso di sovradosaggio del *Warfarin*, anche in combinazione con la vitamina K. Può essere utilizzato anche per contrastare l'emorragia da NOAC.
Avvertenze: il complesso utilizza l'eparina come conservante, pertanto è controindicato in caso di trombocitopenia eparina-indotta.

Oltre a questi agenti revertenti l'emorragia, in centri specializzati sono presenti anche degli **antidoti** per i NOAC:

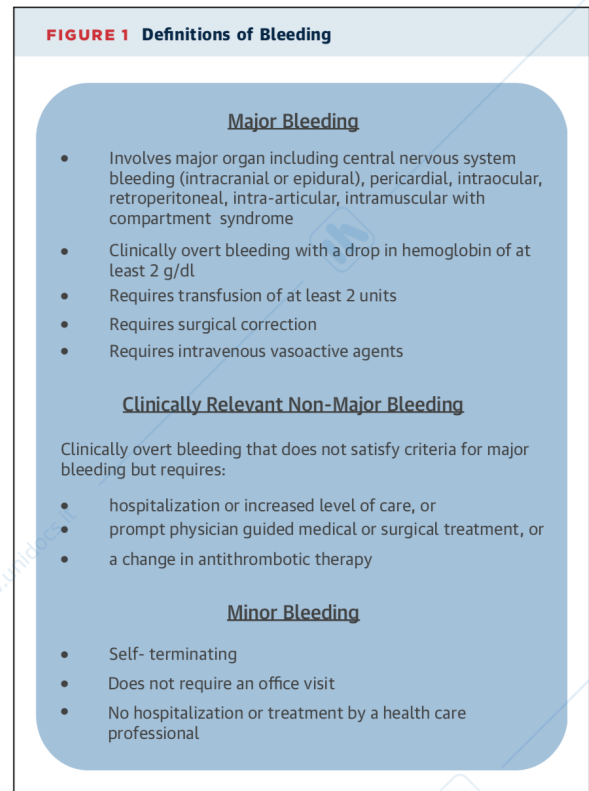
- **Idarucizumab:** anticorpo anti-Dabigatran;
- **Andexanet alfa:** anticorpo anti-inibitore del Xa.

Si preferisce somministrare gli antidoti in presenza di ipotensione, anemizzazione, emorragia grave clinica, paziente repleto di volume in cui la somministrazione di plasma fresco o trasfusione è controindicata. Solitamente l'antidoto è utilizzato in combinazione con gli agenti revertitori di emorragia.

Esclusivamente per il *Dabigatran*, la **dialisi** rientra nel management del rischio emorragico, data la sua bassa affinità per le proteine plasmatiche, che lo rende altamente dializzabile.

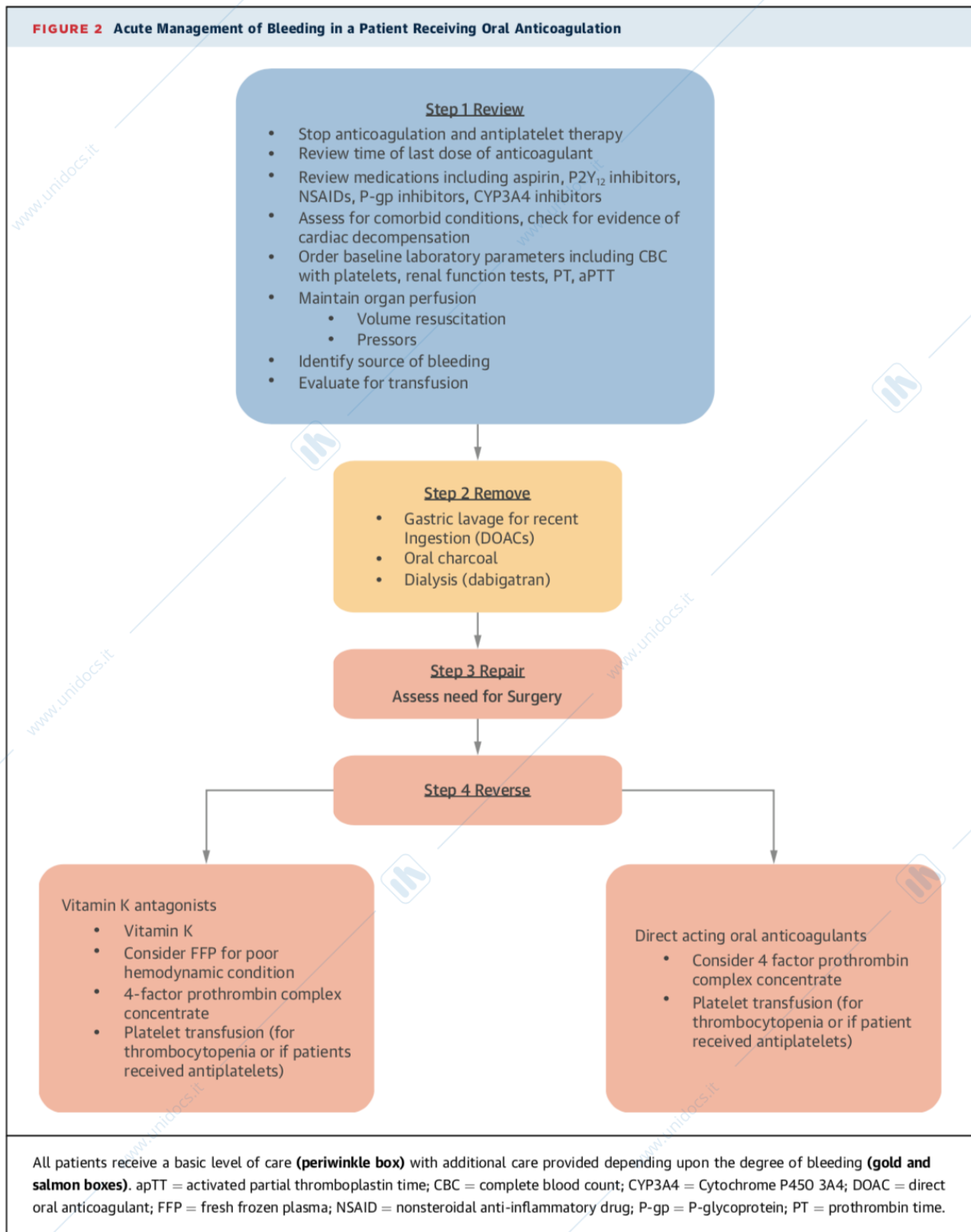
Per esperienza personale del professore, anche 2 fiale di **Acido Tranexamico** (bloccante della fibrinolisi) aiutano a risolvere l'emorragia.

Avvertenze:



- Data la breve emivita del Dabigatran, qualsiasi agente somministrato nel tentativo di bloccare l'emorragia può determinare in breve tempo un ribaltamento del rischio, da emorragico verso la trombosi.
- Il forte legame degli inibitori del Xa all'albumina determina in tutti i casi di ipoalbuminemia una loro maggiore biodisponibilità, tanto che in futuro l'albumina potrebbe diventare uno dei fattori determinanti le indicazioni d'uso di questi farmaci.

FLOW-CHART PER IL TRATTAMENTO DELL'EMORRAGIA



In presenza di sanguinamento:

1°step: **Identificare la causa del sanguinamento e caratteristiche**

Se è un sanguinamento maggiore siamo di fronte ad un'urgenza, ed è necessario ripristinare il volume e la pressione, correggere l'anemia.

2°step: **Eliminazione farmaco in eccesso**

Va effettuato tramite carbone attivo, lavanda gastrica, o nel caso del Dabigatran, dialisi (va effettuata il prima possibile data la breve emivita). Tuttavia, a meno di ingestione massiva a scopi suicidari, la quantità di farmaco rimossa è esigua.

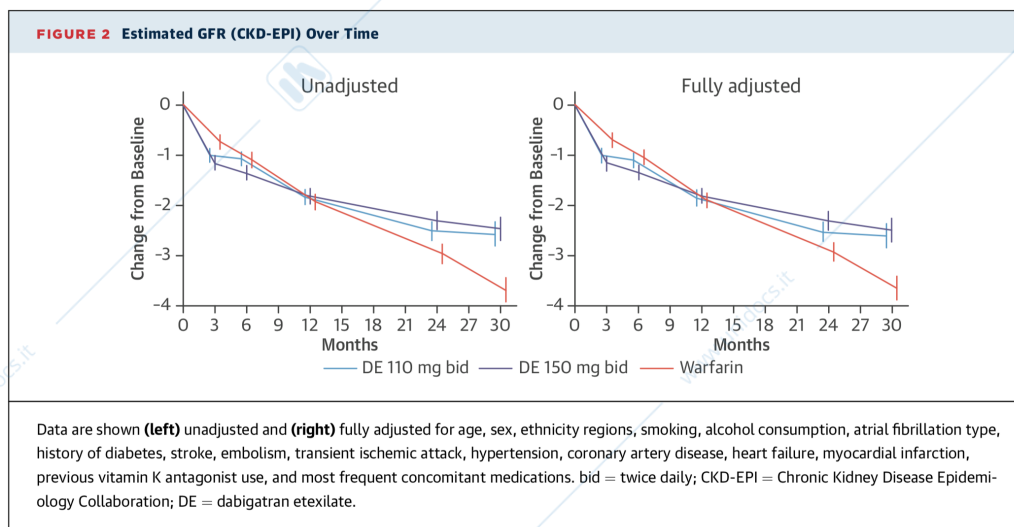
3°step: **Reversione dell'emorragia**

Tramite gli agenti precedentemente elencati.

CONDIZIONI PARTICOLARI

La presenza di uno stent coronarico necessita di una terapia antiaggregante singola o doppia che NON può essere sostituita dall'anticoagulante. La compresenza di entrambi i farmaci, resa necessaria dal presentarsi di fenomeni trombotici, rende questi pazienti particolarmente a rischio di sanguinamento.

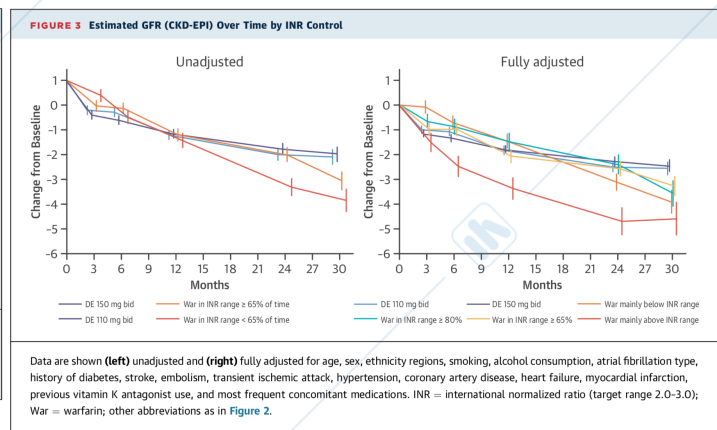
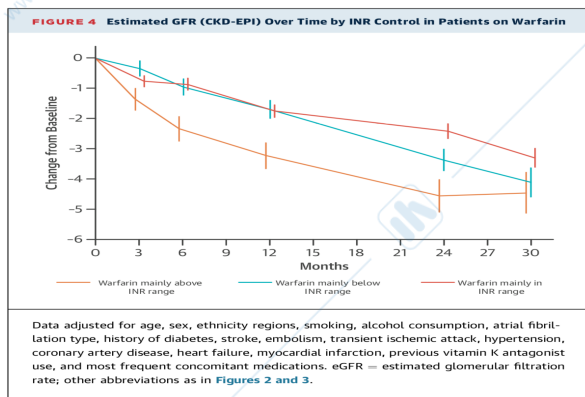
Approfondimento: Andamento dell'insufficienza renale in pazienti in terapia con Warfarin



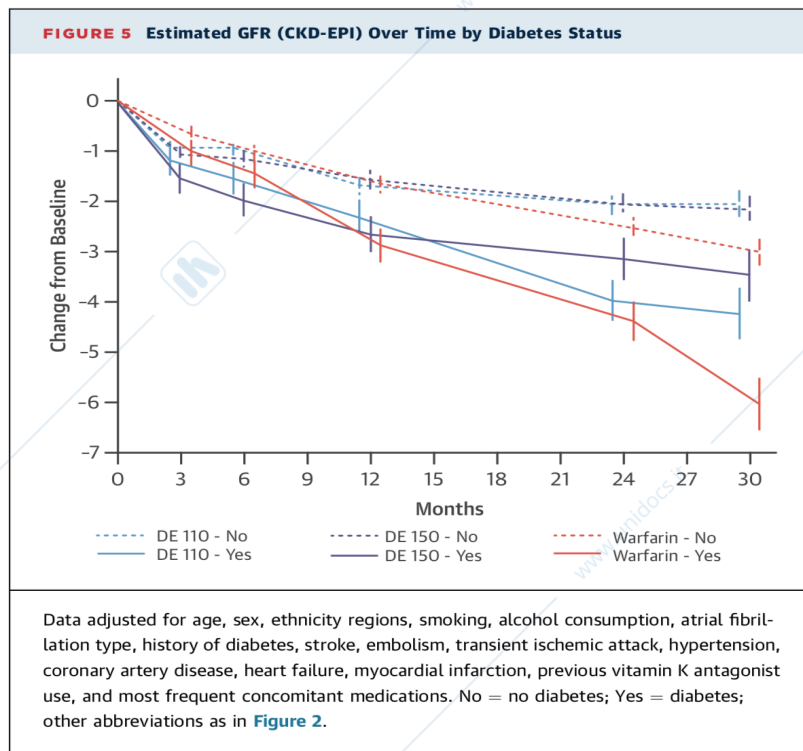
Osserviamo dal grafico l'andamento del GFR (misurato con CDK-EPI) in pazienti con e senza terapia con Warfarin o Dabigatran.

I pazienti in terapia con Warfarin (linea rossa) a circa un anno di terapia hanno un decremento importante della funzionalità renale. Questo fenomeno, inevitabile in quanto il Warfarin è l'anticoagulante maggiormente utilizzato nei pazienti con insufficienza renale, è stato indagato nel tempo, e sono state formulate diverse ipotesi sul meccanismo di danno per tentare di prevenirlo:

- Inizialmente il danno era stato imputato alla presenza di **microsanguinamenti glomerulari**, documentabili sul piano anatomopatologico; Per dimostrare ciò si tentò di correlare il danno alla qualità del controllo dell'INR, come visibile nel grafico di sotto.



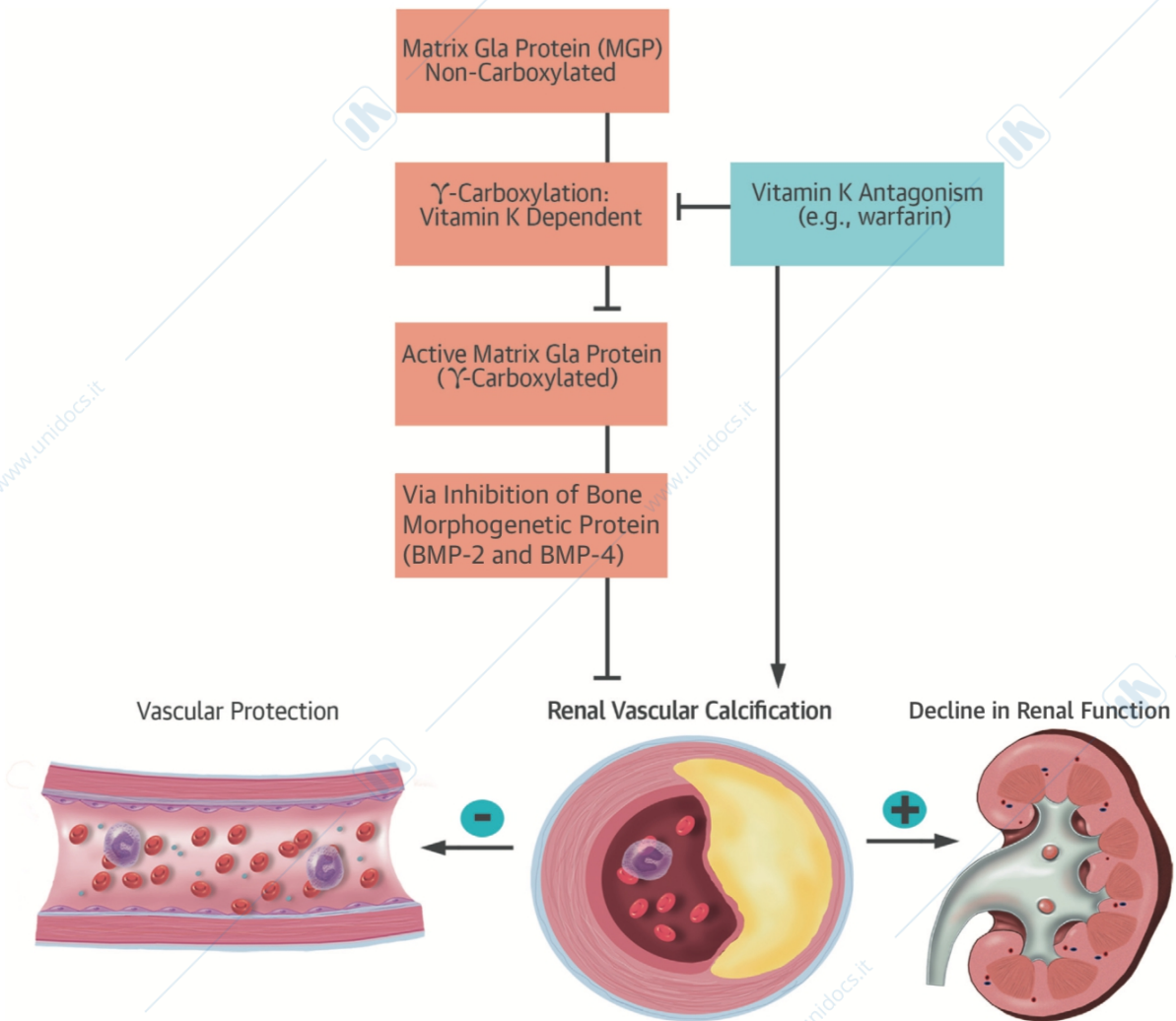
- In seguito si tentò di correlare il danno renale alla presenza di una comorbidità importante, il **Diabete Mellito**, ma neanche questo risultò essere il meccanismo alla base della diminuzione di funzione renale (sotto).



- Infine, il meccanismo alla base del fenomeno fu identificato: Trattasi di una proteina di matrice non carbossilata che va incontro a γ -carbossilazione-vitamina K dipendente; questa proteina, se attivata, inibisce la proteina morfogenetica dell'osso che inibisce la formazione di calcificazioni vascolari. **L'inibizione di questo processo di carbossilazione** da parte del *Warfarin* accelera quindi il danno vascolare, con declino della funzione renale.

Essendo il meccanismo stesso di funzione del Warfarin (deplezione di vitamina k) la causa del danno renale, non è possibile prevenire questo danno; pertanto è auspicabile che in un futuro si favorisca l'utilizzo dell'Apixaban in casi di insufficienza renale.

CENTRAL ILLUSTRATION Vascular Calcification, Arterial Damage, and Decline in Renal Function May Be Triggered by the Inhibition of the Vitamin K-Dependent Protein Matrix Gamma-carboxyglutamic Acid (Gla/MGP) by Vitamin K Antagonists

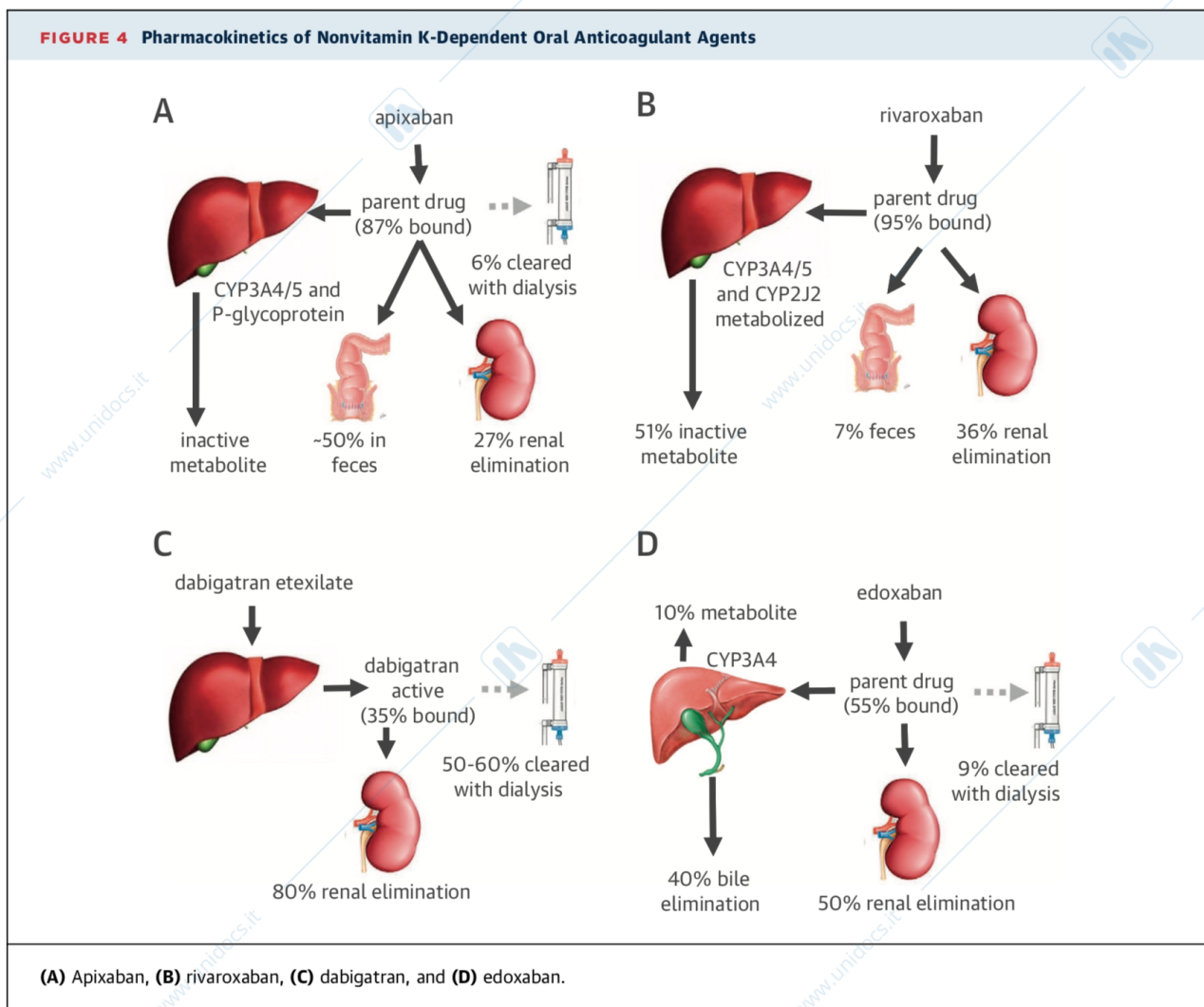
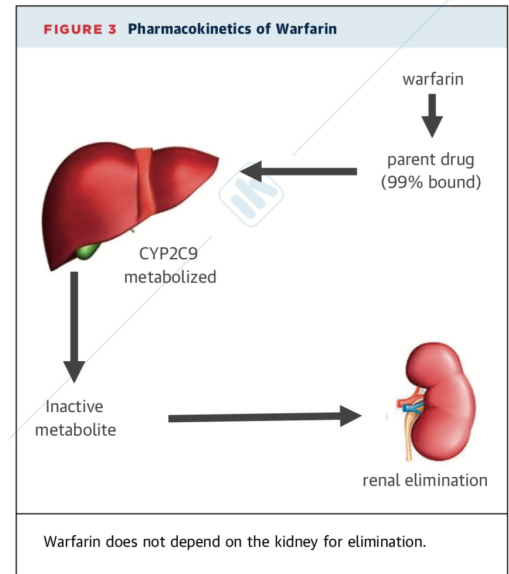


Böhm, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(23):2481-93.

Matrix Gla protein (MGP) inhibits the osteoinductive function of bone morphogenetic protein (BMP). This function of MGP depends on gamma-carboxyglutamic acid residues, which are modified in a vitamin K-dependent manner. In addition to blocking gamma-carboxylation of coagulation factors, warfarin inhibits this function of MGP, which in turn, antagonizes the inhibitory role of MGP in the process of vascular calcification, resulting in arterial damage and a decline in renal function.

Approfondimento: Farmacocinetica dei farmaci anticoagulanti

- **Warfarin:** Metabolizzato interamente al livello del fegato in metaboliti inattivi, eliminati in seguito a livello renale.
- **Dabigatran:** Assunto come profarmaco, viene attivato a livello del fegato; solo un 35% viene legato alle proteine plasmatiche (inattivo). L'eliminazione è renale.
- **Apixaban:** Assunto come farmaco attivo, viene inattivato a livello epatico e da qui eliminato; tuttavia un 27% viene eliminato attraverso il rene e un 50% per via fecale. Questa molteplice via di eliminazione permette una maggior maneggevolezza del farmaco in caso di insufficienza renale.
- **Rivaroxaban:** Assunto come farmaco attivo, un 50% è eliminato dal fegato, un 7% dalle feci e un 36% dal rene.
- **Edoxaban:** 50% di eliminazione renale; questo spiega la sua inefficacia in caso di brillante funzione renale (il farmaco viene pisciato via).



Curiosità: Chiusura dell'auricola sinistra come alternativa alla terapia anticoagulante

Intervento ben tollerato ed efficace, la chiusura dell'auricola del atrio sx (la zona con il flusso di sangue più lento e quindi a maggior rischio di trombosi durante una fibrillazione atriale) rappresenta un'ottima alternativa in caso di mancata aderenza o efficacia della terapia anticoagulante

Curiosità: Coagulazione e infiammazione

I NOAC, così come altri farmaci con funzione pleiotropa (statine), sembrano avere una funzione nel ridurre i livelli di infiammazione, in quanto essa è fortemente legata alla coagulazione.