

I “non più nuovi” anticoagulanti orali: i DOAC

Alberto Corsini¹ e Nicola Ferri²

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano; Multimedica, IRCCS, Milano

²Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova

Lo sviluppo degli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) ha rappresentato un importante avanzamento nella terapia per la prevenzione del tromboembolismo arterioso e venoso. Questi farmaci stanno, a tutti gli effetti, sostituendo l'impiego di warfarin, molecola caratterizzata da numerose limitazioni quali a) ritardata insorgenza d'azione, b) ristretta finestra terapeutica, c) numerose interazioni farmacologiche con altri farmaci o alimenti, d) risposta variabile e non prevedibile, e) influenza del polimorfismo genetico di CYP2C9 e VKORC1, f) necessità del frequente monitoraggio della coagulazione (1,2).

Farmacologia ed Interazioni farmacologiche

Ad oggi, in Italia, sono disponibili quattro DOAC, dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban. Sebbene questi farmaci appartengono ad un'unica classe terapeutica, si osservano numerose ed importanti differenze, a partire dal loro profilo farmacologico (Tabella 1).

Tabella. Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei DOAC.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Bersaglio	Trombina	FXa	FXa	FXa
Ki (nmol/L)	4.5	0.4	0.08	0.56
Biodisponibilità	6.5% (assoluta)	80%	50% (assoluta)	60% (assoluta)
Effetto del cibo	Ass. ritardato, non ridotto	Ass. aumentato (20 mg)	Nessuno	Nessuno
Assunzione con cibo	No	Si *	No	No
Vd	60-70 L	50 L	21 L	>300L
Legame proteico	35%	>90%	87%	40-59%
Profarmaco	Si	No	No	No
Tmax (ore)	1-3	2-4	3-4	2
Tempo di emivita (ore)	12-17	5-9 (sani)	8-15	8-11
Metabolismo (CYP)	Coniugazione	3A4, 2J2, Indipendente dal CYP	3A4	3A4
Substrato P-gp	Si (solo profarmaco)	Si	Si	Si
Substrato di altri trasportatori	Non conosciuto	BCRP/ABCG2	BCRP/ABCG2	Non conosciuto
Eliminazione renale	80%	35%	27%	50%
Eliminazione con emodialisi	60-70%	Improbabile	Improbabile	Possibile (NR)
Frequenza somministrazione	Dose doppia giornaliera	Dose singola giornaliera	Dose doppia giornaliera	Dose singola giornaliera

Vd: Volume apparente di distribuzione; Tmax: tempo richiesto per raggiungere la concentrazione massima plasmatica; CYP: Citocromo P450; P-gp: glicoproteina P.

*Il farmaco ai dosaggi di 15 e 20 mg va assunto in presenza di cibo

L'assorbimento intestinale di tutti i DOAC è in parte limitato dall'interazione che coinvolge il trasportatore di membrana P glicoproteina (P-gp) che svolge un ruolo di estrusione dalla cellula verso il lume intestinale. Questa interazione potrebbe essere causa di **interazione farmacologica** con inibitori o induttori della P-gp (2-4). Al fine di comprendere meglio le possibili interazioni farmacologiche dei DOAC, è necessario partire dalla conoscenza delle loro caratteristiche farmacocinetiche (Tabella 1). Vi sono almeno due aspetti particolarmente importanti da considerare. 1) Tutti i DOAC sono substrati della P glicoproteina (P-gp), proteina che ne regola sia il loro assorbimento a livello intestinale sia la loro disposizione nell'organismo. 2) I DOAC vanno incontro ad un differente metabolismo.

Per esempio, la somministrazione dei DOAC è controindicata in pazienti trattati con rifampicina, potente induttore della P-gp. Al contrario, tra i farmaci spesso utilizzati in pazienti con fibrillazione atriale che esercitano un'azione inibitoria sulla Pgp, va certamente ricordato l'antiaritmico amiodarone ed eventualmente il dronedarone. Antifungini, macrolidi ed antiretrovirali inibitori delle proteasi, sono altri potenti inibitori della P-gp che interagiscono con i DOAC (2-4).

Le possibili interazioni farmacologiche dei DOAC sono riassunte in Figura in cui sono distinti i farmaci controindicati, le combinazioni che prevedono un aggiustamento di dosaggio, quelle in cui si può mantenere la dose originale: quando si associano due di questi ultimi va fatta una valutazione accurata della somministrazione, che potrebbe anche portare alla decisione di evitare la prescrizione di uno di essi oppure ad un aggiustamento di dosaggio.

Figura: Interazioni Farmacologiche dei DOACS (adattata da ref. 2-4)

	Meccanismo	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	rivaroxaban
Farmaci antiaritmici					
Amiodarone	Competizione su P-gp	+12-60%	Aumento modesto delle concentrazioni	+40%	Effetto modesto (cautela se CrCl<50 ml/min)
Digossina	Competizione su P-gp	Nessun effetto	Nessun dato	Nessun effetto	Nessun effetto
Diltiazem	Competizione su P-gp ed inibizione modesta su CYP3A4	Nessun effetto	+40%	Nessun effetto	Effetto modesto (cautela se CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	Competizione su P-gp ed inibizione CYP3A4	+70-100%	Nessun dato: cautela	+85% (dimezzare la dose del DOAC)	Effetto modesto e nessun dato di PD o PK: cautela e cercare di evitare
Chinidina	Competizione su P-gp	+53%	Nessun dato	+77% (non necessita di riduzione della dose)	Non si conosce quanto sia l'aumento
Verapamile	Competizione su P-gp ed inibizione modesta su CYP3A4	+12-180% (ridurre la dose del DOAC)	Nessun dato di PK	+53% (non necessita di riduzione della dose)	Effetto modesto (cautela se CrCl 15-50 ml/min)
Altri farmaci cardiovascolari					
Atorvastatina	Competizione su P-gp ed inibizione CYP3A4	+18%	Nessun dato	Nessun effetto	Nessun effetto
Antibiotici					
Claritromicina; Eritromicina	Modesto effetto su P-gp ed inibizione CYP3A4	+15-20%	Nessun dato	+90% (ridurre la dose del 50%)	+30-54%
Rifampicina	Induzione P-gp/BCRP e CYP3A4/2J2	-66%	-54%	Se possibile evitare; -35% con aumento compensatorio dei metaboliti	Fino a -50%
Farmaci antivirali					
Inibitori delle proteasi (es. ritonavir)	Competizione o induzione P-gp e BCRP; inibizione CYP34	Nessun dato	Forte aumento	Nessun dato	Fino a +153%
Antimicotici					
Fluconazolo	Inibizione moderata	Nessun dato	Nessun dato	Nessun dato	+42%

	di CYP3A4				
Itraconazolo; ketoconazolo; Posaconazolo; Voriconazolo	Competizione su P-gp e BCRP; inibizione CYP3A4	+140-150%	+100%	+87-95% (dimezzare la dose del DOAC)	Fino a +160%
Immunosoppressivi					
Ciclosporina; tacrolimus	Competizione su P-gp	Evitare l'associazione	Nessun dato	+73%	Non si conosce quanto sia l'aumento
Antiinfiammatori					
Naprossene	Competizione su P-gp	Nessun dato	+55%	Nessun effetto (ma aumenta il tempo di sanguinamento)	Nessun dato
Antiacidi					
PPI Anti H2 Al-Mg-idrossido	Assorbimento GI	-12-30%	Nessun effetto	Nessun effetto	Nessun effetto
Antiepilettici					
Carbamazepina	Induzione P-gp/BCRP e CYP3A4/2J2		-50%	-35%	
Fenobarbitale Fenitoina					
Fitoterapici					
Iperico					

Legenda: bianco: no interazione; giallo: considerare aggiustamento posologico se sono presenti altri fattori; arancione: considerare una variazione posologica; marrone: controindicato per una variazione significativa delle concentrazioni plasmatiche del DOAC; blu: la co-somministrazione è possibile anche se si verifica un'interazione importante, usare con cautela e, se possibile, evitare la co-somministrazione; rosso: controindicato/ evitare la co-somministrazione

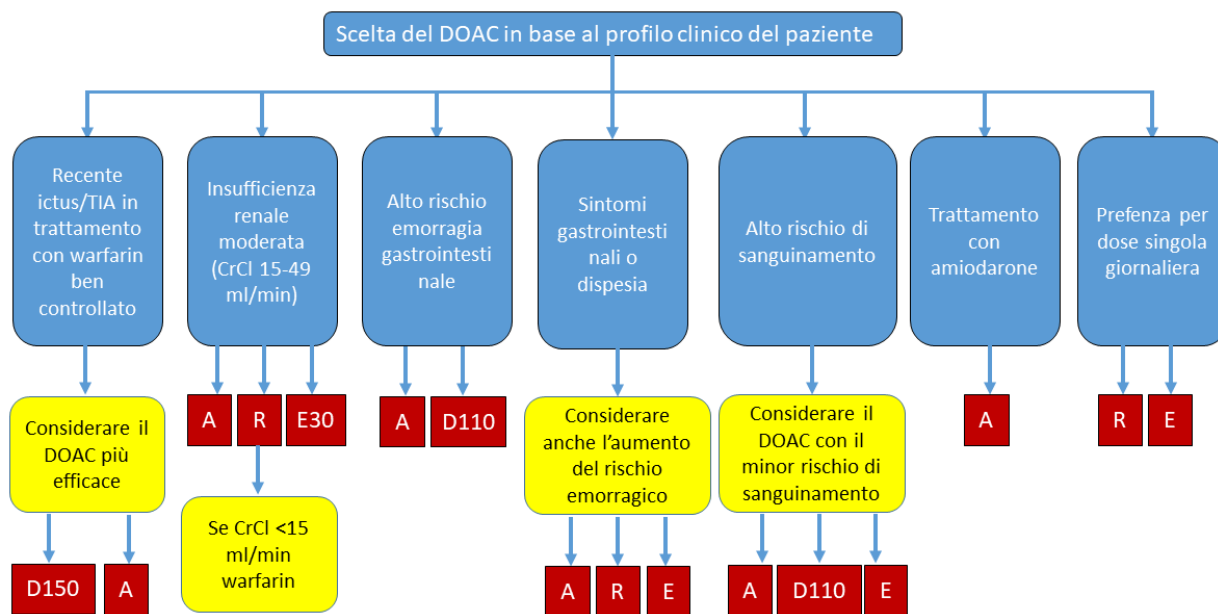
Dalla Figura di evince un minor rischio di interazioni per apixaban ed edoxaban che potrebbe, almeno in parte, essere attribuibile all'analisi intra-individuale dei livelli plasmatici di dabigatran, rivaroxaban e apixaban dove è emerso come dabigatran presenti la variabilità maggiore (49% nelle concentrazioni minime e 51% in quelle massime alla dose di 150mg), seguito da rivaroxaban (39% delle minime e 27% delle massime alla dose di 20mg) ed infine apixaban che mostra la variabilità più ristretta (23% delle minime e 22% delle massime alla dose di 5mg) (5). Anche per edoxaban le variazioni nelle concentrazioni plasmatiche sono nell'intorno del 20% e quindi di impatto modesto (6). Questa osservazione pone apixaban ed edoxaban in una condizione di minor suscettibilità ad interazioni farmacologiche con inibitori delle P-gp, rispetto a rivaroxaban o dabigatran. Infatti, le stesse linee guida indicano per farmaci, quali dronedarone, chinidina, e verapamil, tutti inibitori della P-gp e con gli induttori farmaco-metabolici (carbamazepina, fenitoina), una minor criticità nella loro co-somministrazione con apixaban ed edoxaban rispetto a rivaroxaban e dabigatran (4).

Clinica

I DOAC quali l'inibitore della trombina dabigatran o del fattore Xa rivaroxaban, apixaban ed edoxaban, hanno dimostrato una non inferiorità (rivaroxaban ed edoxaban) (7,8) o una superiorità (dabigatran e apixaban) (9,10) rispetto a warfarina nel prevenire ictus ed eventi tromboembolici in pazienti con fibrillazione atriale (FA) associata ad una riduzione significativa di emorragie cerebrali rispetto a warfarin (11). Uno dei principali vantaggi nell'utilizzo dei DOAC, rispetto a warfarina, risiede certamente nel non dover monitorare la loro attività anticoagulante. Oltre a questo, tutti i DOAC mostrano un profilo migliore, rispetto a warfarina, nelle possibili interazioni farmacologiche con altri farmaci.

Sulla base delle evidenze cliniche e sperimentali ad oggi disponibili, emerge chiaramente che i DOAC posseggono delle differenze significative da un punto di vista farmacologico e soprattutto farmacocinetico che si possono tradurre in un diverso profilo di efficacia e sicurezza clinica. Le

diverse peculiarità permettono di personalizzare la terapia anticoagulante in base alle caratteristiche del paziente al fine di ottenere il massimo beneficio clinico. Per esempio, in pazienti in terapia con warfarin ed una buon controllo del INR ma affetti da ricorrenti attacchi ischemici transienti si suggerisce di utilizzare i DOAC che, ad oggi, hanno mostrato la maggior efficacia clinica, ovvero dabigatran 150 mg BID e apixaban (Figura 2) (2,12). In pazienti con insufficienza



renale moderata (CrCl 15-49 ml/min) si potrebbe certamente optare per apixaban a dose piena, oppure rivaroxaban e edoxaban 30 mg. In caso di un elevato rischio di sanguinamenti gastrointestinali, apixaban rimane certamente il farmaco di riferimento, seguito da dabigatran a 110 mg BID. Per pazienti con sintomi gastrointestinali o dispepsia sarebbe meglio evitare l'assunzione di dabigatran. Ad un elevato rischio di sanguinamento gastrointestinale si potrebbe optare per apixaban, dabigatran 110 mg BID, oppure edoxaban. In caso di co-trattamento con amiodarone, apixaban parrebbe il DOAC migliore. Infine, in pazienti che prediligono una terapia mono giornaliera le uniche opzioni terapeutiche ricadono su rivaroxaban ed edoxaban.

Conclusioni

In conclusione, la conoscenza delle caratteristiche farmacologiche dei DOAC risulta fondamentale per poter personalizzare il trattamento in base alle caratteristiche dei pazienti con AF, al fine di ottenere la miglior efficacia terapeutica minimizzando gli effetti avversi, principalmente legati ai fenomeni di sanguinamento. A tale riguardo, risulta importante considerare parametri fisiopatologici legati al paziente, quali la funzionalità renale, la dispepsia, il rischio di sanguinamenti e di eventi ischemici, così come le terapie concomitanti che potrebbe generare delle interazioni clinicamente rilevanti e la compliance della somministrazione BID o mono-giornaliera.

Bibliografia

- 1) **Ferri N, Corsini A.** Nuovi anticoagulanti orali: considerazioni di farmacologia clinica. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2015. 16: 3S-16S.
- 2) **Nicola Ferri; Alberto Corsini** Farmacologia clinica degli anticoagulanti diretti *CARDIOLOGIA AMBULATORIALE* | 2017, 4: 312-334
- 3) **Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M , Baldessin L, Racagni G, Corsini A, Bellostta S** Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) *Pharmacological Research* 135 (2018) 60–79
- 4) **Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al.** The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European heart journal*. 2018;39(16):1330-93.
- 5) **Testa S, Tripodi A, Legnani C, Pengo V, Abbate R, Dellanoce C, et al.** Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. *Thrombosis research*. 2016;137:178-83.
- 6) **Koichiro Ogata, Jeanne Mendell-Harary, Masaya Tachibana, Hiroshi Masumoto, Toshihiro Oguma, Masazumi Kojima and Satoshi Kunitada** Inhibitor Edoxaban in Healthy Volunteers Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Novel Factor Xa. *J Clin Pharmacol* 2010 50: 743-753.
- 7) **Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.** Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(10):883-91.
- 8) **Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al.** Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2013;369(22):2093-104.
- 9) **Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.** Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(11):981-92.
- 10) **Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361(12):1139-51.
- 11) **Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al.** Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
- 12) **Lip GYH, Lane DA** Matching the NOAC to the Patient: Remember the Modifiable Bleeding Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 1;66(21):2282-2284.