

## I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI.

COME ORGANIZZARE IL FOLLOW-UP, VERIFICARE L'ADERENZA  
E CONTROLLARE LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE.

*Antonio Santoboni - Paola Manzi*



Da circa due anni in Italia è possibile utilizzare per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV), oltre agli antagonisti della vitamina

K (AVK), nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO). Gli AVK (warfarin e acenocumarolo) agiscono a vari livelli sulla cascata coagulativa inibendo la sintesi epatica dei fattori II, VII,

IX e X. Tali molecole sono farmaci di comprovata efficacia, ma presentano una stretta finestra terapeutica tra azione anticoagulante e rischio emorragico. Per questo motivo è necessaria una costante e frequente attività di monitoraggio per verificare il mantenimento dei valori di INR entro l'intervallo raccomandato (2,0-3,0) che tuttavia si riscontra in poco più della metà dei casi.

È molto importante considerare la qualità del controllo INR. Chiunque gestisca pazienti in terapia anticoagulante orale (TAO) deve documentare la qualità del trattamento come Time in Therapeutic Range (TTR), calcolato come percentuale dei controlli INR in range terapeutico<sup>6</sup>. Questa valutazione deve essere effettuata per un periodo di almeno 6 mesi senza considerare i primi 3 mesi dall'inizio dell'anticoagulazione con AVK, notoriamente associati ad una maggiore instabilità. Inoltre si evidenzia che l'aumento del 10% del tempo al di fuori del range terapeutico comporta un incremento di mortalità del 29%, di ictus del 12% e una maggiore frequenza di ospedalizzazione. Pertanto la ricerca farmacologica si è indirizzata verso lo sviluppo di prodotti (NAO) che potessero ovviare alle carenze degli AVK.

I NAO comprendono i seguenti principi attivi:

- **Dabigatran etexilato**, che agisce come inibitore diretto della trombina.
- **Rivaroxaban e Apixaban**, che inibiscono il fattore della coagulazione Xa.

Sulla base dei risultati ottenuti dagli studi Re-ly (Dabigatran)<sup>1</sup>, Rocket-AF (Rivaroxa-

ban)<sup>2</sup> e Aristotle (Apixaban)<sup>3</sup> condotti versus Warfarin si evince che tali molecole possono essere utilizzate in alternativa al Warfarin per il trattamento di pazienti con FANV ad aumentato rischio di ictus. Grazie al loro rapido assorbimento e alla conversione in farmaco attivo, i NAO possono essere somministrati a dosi fisse giornaliere con effetto anticoagulante prevedibile, non richiedendo un monitoraggio routinario del livello di anticoagulazione. Pertanto da una gestione INR-centrica si passa ad una gestione paziente-centrica: non più il dato di laboratorio, ma il paziente<sup>4</sup>.

Il follow-up serve a mantenere alta l'aderenza alla terapia. Un calo dell'aderenza alla terapia esporrebbe i pazienti a gravi rischi tromboembolici. Per un'appropriata presa in carico del paziente in trattamento con i NAO, è necessario un team multi-disciplinare costituito da cardiologi, medici di medicina generale, centri TAO. Il follow-up viene effettuato a distanza di 1 e 3 mesi e successivamente ogni 6 mesi.

Nei controlli vengono valutati<sup>4</sup>:

- compliance del paziente (comprensione da parte del paziente dell'importanza della terapia);
- aderenza della terapia;
- esami ematochimici (funzionalità renale ed epatica);
- eventi tromboembolici;
- eventi emorragici;
- effetti indesiderati;
- farmaci interferenti.

I pazienti in trattamento con i NAO devono essere intensamente e ripetutamente istruiti

sulla necessità di aderire con rigore alla terapia in quanto tali farmaci presentano una emivita relativamente breve. Pertanto i pazienti sono soggetti ad un declino consistente dell'effetto terapeutico anti-coagulante se non assumono il farmaco NAO. La valutazione di aderenza al trattamento viene effettuata in genere mediante colloquio diretto con il paziente, al quale viene chiesto se rispetta la posologia raccomandata del farmaco.

Questa valutazione è fortemente soggettiva e condizionata dalla qualità del rapporto medico-paziente.

Per questo motivo risulta utile la scala di *Morisky* che impiega questionari diretti<sup>5</sup>:

1. Si è mai dimenticato di assumere il farmaco?
2. È occasionalmente poco attento nell'assunzione del farmaco?
3. Quando si sente meglio, a volte interrompe la terapia?
4. Quando si sente peggio, a volte interrompe la terapia?

Ogni risposta positiva ha un punteggio pari a 0 ed ogni risposta negativa ha un punteggio pari a 1.

I pazienti con punteggio di 0-2 sono considerati non aderenti; quelli con punteggio 3-4 sono considerati aderenti.

Quindi al paziente è necessario spiegare che il farmaco è un salvavita, funziona soltanto se assunto quotidianamente come prescritto dal medico e ogni eventuale dubbio deve essere immediatamente comunicato al medico stesso.

Occorre inoltre spiegare che la manca-

ta assunzione, anche temporanea, potrebbe avere gravi conseguenze e che non si deve interrompere spontaneamente il farmaco in caso di emorragie trascurabili, come quelle congiuntivali e gengivali.

Chi prescrive la ricetta del farmaco è nella posizione migliore per verificare l'aderenza alla terapia. Ad ogni prescrizione si può controllare che il numero delle confezioni prescritte sia sufficiente a fornire le dosi necessarie per tutto il periodo di tempo fino al successivo controllo.

Gli esami di laboratorio da effettuare per i pazienti in trattamento con i NAO sono: emocromo, PT, aPTT, fibrinogeno, creatinina con calcolo del filtrato glomerulare, clearance della creatinina, transaminasi AST e ALT, bilirubina totale e frazionata, ferritina e ricerca sangue occulto. Il controllo della funzione renale deve essere effettuato 3-4 volte all'anno, in caso di insufficienza renale moderata; 1 volta all'anno, se la funzione renale è nella norma.

I NAO sono controindicati nei pazienti con insufficienza renale severa e le linee guida europee ne sconsigliano l'uso nei pazienti con creatinina clearance < 30 ml/m. Inoltre i NAO sono controindicati in pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia e in caso di insufficienza epatica grave<sup>8</sup>.

Ad oggi non esiste un test della coagulazione standardizzato che sia specifico e predittivo del rischio di sanguinamento e dell'attività anticoagulante dei NAO.

In generale si raccomanda:

- per Dabigatran<sup>1</sup>: tempo di trombina di-

luito (dTT) o il tempo di ecarina (ECT).  
 Se non disponibili si utilizza il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT).  
 - per Rivaroxaban<sup>2</sup> e per Apixaban<sup>3</sup> si raccomanda il tempo di protrombina (PT) espresso come ratio.

Le interazioni farmacologiche importanti sono simili per i tre farmaci NAO. Nella tabella di seguito riportata, sono presenti le interazioni farmacologiche dei NAO<sup>7</sup>.

### Legenda

- Possibile: associazione possibile per inte-

FARMACO	DABIGATRAN	RIVAROXYBAN	APIXABAN
<b>ATORVASTATINA</b>	possibile	possibile	non studiata
<b>DIGOSSINA</b>	possibile	possibile	possibile
<b>VERAPAMIL</b>	possibile con riduzione di dosaggio a 110 mg e assunzione simultanea	possibile con cautela	non studiata
<b>DILTIAZEM</b>	possibile	possibile con cautela	possibile con cautela
<b>CHINIDINA</b>	possibile con cautela	possibile con cautela	non studiata
<b>AMIODARONE</b>	possibile con cautela	possibile	non studiata
<b>DRONEDARONE</b>	NO	NO	non studiata
<b>ITRACONAZOLO</b>	NO	NO	NO
<b>FLUCONAZOLO</b>	non studiata	possibile con cautela	non studiata
<b>CICLOSPORINA</b>	NO	possibile con cautela	non studiata
<b>TACROLIMUS</b>	NO	possibile con cautela	non studiata
<b>CLARITROMICINA</b>	possibile con cautela	possibile con cautela	non studiata
<b>ERITROMICINA</b>	possibile con cautela	possibile con cautela	non studiata
<b>INIBITORI PROTEASI HIV</b>	NO	NO	NO
<b>RIFAMPICINA, ERBA DI SAN GIOVANNI, CARBAMAZEPINA, FENITOINA, FENOBARBITAL</b>	NO	possibile con cautela	NO
<b>GASTROPROTETTORI (IPP E ANTIH2)</b>	possibile	possibile	non studiata

razione farmacologica assente o non rilevante dal punto di vista clinico.

- Possibile con cautela: associazione possibile ma che potrebbe richiedere riduzione della posologia del farmaco anticoagulante (dabigatran da 150 a 110 ogni 12 ore; rivaroxaban da 20 a 15 mg ogni 24; apixaban da 5 mg a 2,5 mg ogni 12 ore) soprattutto in presenza di:
  - età avanzata ( $\geq 75$  anni);
  - peso corporeo ridotto ( $\leq 60$  kg);
  - ridotta funzionalità renale;
  - altre situazioni di aumentato rischio emorragico (ad es.: utilizzo di farmaci antiaggreganti piastrinici, antinfiammatori non steroidei, terapia steroidea; sanguinamento gastrointestinale;
  - chirurgia recente su organi critici come

occhio ed encefalo; trombocitopenia; HAS-BLED  $\geq 3$ ).

- Possibile con riduzione di dosaggio: associazione possibile con necessaria riduzione di dosaggio e modalità di assunzione come indicato.
- No: associazione controindicata.
- Non studiata: non adeguatamente studiata.

### Conclusioni

I NAO rappresentano una grande opportunità per combattere il sotto-trattamento quando i pazienti non vengono trattati, e l'errato trattamento quando i pazienti vengono trattati con farmaci antiaggreganti. È fondamentale che il follow-up dei NAO si basi soprattutto sulla valutazione clinica del paziente. ■

### Bibliografia

1. Connolly St, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N.Engl. J. Med 2009; 361:1139-51.
2. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N.Engl. Med 2011; 365:883-91.
3. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N.Engl. J. Med. 2011; 365:981-92.
4. Rossini R, et al. Why NAO: Know How. Perché e come scegliere i nuovi anticoagulanti orali nella pratica clinica cardiologica. G Ital. Cardiol 2015; 16:161-164
5. Rossini R. et al. Cause di discontinuità Am. I. Cardiol. 2011,107: 186-194.
6. Di Pasquale G., Proto C., Riva L. Fibrillazione atriale e nuovi anti coagulanti: rivoluzione terapeutica? G. Ital. Cardiol. 2013; 14 (3 Suppl.1): 695-755
7. AIAC Associazione Italiana Aritmologia e Cardioritmo - Associazioni di farmaci con i nuovi anticoagulanti orali. Febbraio 2014.
8. Eikelboom JW, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation 2011;123(21)-2363-72.

Antonio Santoboni, medico chirurgo, specialista in Cardiologia, svolge attività di consulenza nell'ambito del servizio di Cardiologia. Paola Manzi è specialista in Patologia Clinica.

**Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641**