

## CORRISPONDENZA

### ARITMETICA DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI NON ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE

Quattro sono gli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NAO) attualmente disponibili per la prevenzione di ictus/tromboembolia sistemica nella fibrillazione atriale non valvolare, e cioè, dabigatran, apixaban, edoxaban e rivaroxaban<sup>1-4</sup>. Otto però sono le possibili opzioni prescrittive perché ciascuno di essi viene commercializzato in due diverse dosi, e cioè, 110 e 150 mg per dabigatran, 5 e 2.5 mg per apixaban, 60 e 30 mg per edoxaban, e 20 e 15 mg per rivaroxaban. Quanti sono allora i regimi posologici tra i quali si può effettivamente scegliere nella pratica clinica?

Nello studio RE-LY<sup>1</sup>, le due diverse dosi di dabigatran 110 mg bid e 150 mg bid venivano somministrate a due popolazioni identiche tra loro, e quindi in definitiva ad una medesima popolazione, determinando così due diverse intensità di trattamento. Le due dosi di dabigatran vanno pertanto considerate separatamente e possono essere scelte in modo indipendente sulla base del profilo di rischio preponderante nel singolo paziente (emorragico vs tromboembolico) e dell'obiettivo che ci si prefigge con il trattamento (maggiore sicurezza vs maggiore efficacia). Unica eccezione è rappresentata dai pazienti con età  $\geq 80$  anni e/o concomitante terapia con verapamil per i quali è obbligatorio l'uso della dose 110 mg bid secondo indicazione della European Medicines Agency<sup>5</sup>. Negli studi ARISTOTLE<sup>2</sup>, ENGAGE AF-TIMI 48<sup>3</sup> e ROCKET AF<sup>4</sup> con gli inibitori del fattore X attivato, era invece prevista un'unica dose per le popolazioni basali, e cioè, 5 mg bid per apixaban, 60 mg/die per edoxaban e 20 mg/die per rivaroxaban, la quale veniva però obbligatoriamente ridotta a 2.5 mg bid, 30 mg/die e 15 mg/die rispettivamente, in sottopopolazioni specifiche, diverse da quelle originarie, che presentassero caratteristiche cliniche e/o laboratoristiche in grado di determinare un aumento dell'esposizione al farmaco, e quindi ai suoi effetti. Con le due diverse dosi somministrate a due diverse popolazioni si intendeva determinare quindi una medesima, o perlomeno molto simile, intensità di trattamento. In effetti, in una sottoanalisi dello studio ENGAGE AF-TIMI 48<sup>6</sup> nella quale è stata esaminata la correlazione fra dose di edoxaban, concentrazione plasmatica, attività anti-fattore X attivato ed esiti clinici, il dimezzamento della dose da 60 a 30 mg in assenza dei fattori che lo richiedono si è associato ad un consensuale dimezzamento della concentrazione plasmatica e dell'attivi-

tà anti-fattore X attivato, mentre in presenza di tali fattori la concentrazione plasmatica e l'attività anti-fattore X attivato di edoxaban sono diminuite soltanto del 20-30%. Le due dosi degli inibitori del fattore X attivato vanno pertanto considerate congiuntamente e vanno obbligatoriamente ed esclusivamente scelte sulla base delle caratteristiche del paziente, queste ultime intese come assenza vs presenza dei fattori che richiedono la riduzione di dose.

In definitiva, quindi, i regimi posologici dei NAO tra i quali scegliere nella pratica clinica non sono né quattro né otto, bensì cinque, e cioè dabigatran 110 mg bid, dabigatran 150 mg bid, apixaban 5/2.5 mg bid, edoxaban 60/30 mg/die e rivaroxaban 20/15 mg/die. Solo impiegandoli con queste modalità ci si può attendere dai NAO un'efficacia ed una sicurezza ottimali e la riproduzione nella pratica clinica dei risultati osservati negli studi clinici registrativi di fase III<sup>1-4</sup>.

**Andrea Rubboli\*, Sabine Vecchio**

*U.O.C. Cardiologia  
Dipartimento Cardiovascolare - AUSL Romagna  
Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna  
\*e-mail: andrearubboli@libero.it*

### BIBLIOGRAFIA

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
3. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
5. European Medicines Agency. Pradaxa. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pradaxa> [ultimo accesso 22 aprile 2020].
6. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288-95.