

Rischio di sanguinamento gastrointestinale con i nuovi anticoagulanti orali

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

Introduzione

I nuovi anticoagulanti orali (NAO) includono il dabigatran, che inibisce direttamente la trombina, e gli inibitori selettivi del fattore Xa, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban. Sono utilizzati nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nella fibrillazione atriale non valvolare e nel trattamento del tromboembolismo venoso. Gli studi clinici finora condotti ne hanno dimostrato la non-inferiorità rispetto al warfarin per la prevenzione dello stroke e dell'embolia sistemica, con una riduzione del rischio di emorragia intracerebrale [1]. Inoltre, rispetto ai più datati antagonisti della vitamina K (warfarin, acenocumarolo), che sono attivi su diversi livelli della cascata della coagulazione, questi nuovi farmaci garantiscono un più rapido inizio di azione ed un altrettanto rapido spegnimento, meno interazioni farmacologiche ed una più prevedibile farmacodinamica, che evita al paziente di sottoporsi ad uno stretto monitoraggio terapeutico [2]. Nonostante siano caratterizzati da un buon profilo di sicurezza, diverse metanalisi e studi clinici di fase IV condotti recentemente mettono in luce un certo grado di preoccupazione relativamente al rischio di sanguinamento, specialmente del tratto gastrointestinale (GI), in particolare evidenziatosi nei pazienti ad alto rischio [3]. Le caratteristiche dei diversi NAO attualmente in commercio sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche dei NAO [4]

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Biodisponibilità	7%	66%	50%	60%
Posologia	BID	QD	BID	QD
Escrezione renale	Elevata	Moderata	Moderata	Moderata
Metabolismo epatico	Scarso	Moderato	Moderato	Moderato
Emivita (in ore)	9-17	6-13	12	12
Picco ematico (in ore)	1.5	2.5	3	1-5

QD = 1 volta al giorno; BID = 2 volte al giorno

Meccanismi di sanguinamento GI in corso di terapia con NAO

Diversi sono i meccanismi attraverso i quali i NAO sono in grado di provocare un sanguinamento GI. Ad esempio, è stato ipotizzato che l'acido tartrarico contenuto nel dabigatran causi un danno da contatto sulla

mucosa del tubo digerente e, in aggiunta, l'effetto anticoagulante può andare ad inibire in maniera diretta la guarigione della mucosa del tratto GI [4]. Anche il sito del sanguinamento GI in corso di NAO è peculiare. Infatti, a differenza del sanguinamento gastrico, più frequente con warfarin e FANS, i NAO si associano ad un prevalente sanguinamento del tratto digestivo inferiore. Questo aspetto è stato correlato all'incompleto assorbimento dei NAO nel tratto digestivo superiore con la conseguente maggiore disponibilità dei farmaci a livello delle vie digestive inferiori, responsabile di un effetto topico che è causa del sanguinamento. Questo meccanismo sembra essere particolarmente evidente quando si è in presenza di angiodisplasie ed erosioni mucosali pre-esistenti [5].

Le dimensioni del problema

Una metanalisi del 2013 ha preso in esame 43 trials clinici randomizzati, per un totale di oltre 75000 pazienti trattati con NAO o terapia anticoagulante tradizionale, evidenziando un rischio generalmente aumentato di sanguinamento GI nei pazienti che ricevevano NAO [odds ratio (OR) 1.45], seppur con una certa eterogeneità di risultati all'interno dei diversi studi considerati. Infatti, come emerso dalle analisi di sottogruppo, il rischio maggiore di sanguinamento GI si aveva nei pazienti trattati per trombosi venosa e sindrome coronarica acuta, mentre lo stesso rischio, pur essendo aumentato, non era significativo nei pazienti trattati per fibrillazione atriale né nei casi di utilizzo come profilassi antitrombotica dopo chirurgia ortopedica [6]. Anche in relazione al dosaggio dei NAO sussistono diversi profili di rischio, essendo infatti stato osservato che l'aumento del sanguinamento GI si verifica in maniera prevalente durante terapia con dabigatran ad alto dosaggio (150 mg, due volte al giorno) e edoxaban alla dose di 60 mg giornalieri [7,8]. Il punto cruciale circa la stima del rischio di sanguinamento GI durante terapia con NAO deriva dagli stretti criteri di inclusione presenti nei trials clinici randomizzati condotti sull'argomento, fatto che ne rende i risultati di difficile traslazione nella popolazione generale. Alla luce di ciò, una recentissima metanalisi comprensiva di 8 studi di coorte, ha concluso che la non significativa associazione tra sanguinamenti GI ed uso di rivaroxaban potrebbe essere dovuta alla scarsità di studi osservazionali attualmente disponibili, nonché al breve periodo di follow-up cui i pazienti dei trials finora condotti erano sottoposti ed alla loro più giovane età [9].

Prevenzione dei sanguinamenti GI in corso di terapia con NAO

I dati di letteratura più attuali ci evidenziano come un'età > 75 anni rappresenti probabilmente il fattore predisponente di più frequente riscontro nei sanguinamenti GI durante terapia con NAO, e questo vale sia per il dabigatran che per il rivaroxaban [10].

Un'alterata funzionalità renale, essendo questa la principale via di escrezione dei NAO, rappresenta altresì un ulteriore punto debole dei pazienti più anziani, nei quali l'accumulo del farmaco determina una maggiore predisposizione al sanguinamento [11]. Appare dunque necessario porre l'attenzione sulle caratteristiche di base del paziente prima di impostare una strategia terapeutica con NAO, anche l'anamnesi farmacologica va esaminata con particolare accuratezza. Infatti, la concomitante terapia antiaggregante aumenta fino al 30-50% le probabilità di sanguinamento e pertanto va sempre presa in considerazione nel processo decisionale da parte del clinico [12]. Dall'altro lato, l'associazione con gli inibitori della pompa protonica o con gli antagonisti del recettore H2 per l'istamina si è dimostrata in grado di ridurre fino al 50% le probabilità di sanguinamento, ed addirittura fino all'85% quando le due categorie di farmaci vengono utilizzate in associazione [13]. È verosimile che tale riduzione drastica sia dovuta alla minore frequenza di sanguinamenti da ulcere pre-esistenti, sebbene un'altra ipotesi realistica sia che la riduzione dell'acidità gastrica moduli in negativo l'assorbimento del dabigatran [14]. Da ultimo, va sempre verificata la presenza di condizioni pre-esistenti associate ad un maggiore rischio di sanguinamenti GI, come la presenza di diverticoli nel colon o di angiodisplasie e l'infezione da *H. pylori* [15]. In sintesi, l'uso dei NAO va attentamente ponderato analizzando le reali indicazioni all'inizio della terapia e soppesando le controindicazioni presenti del singolo paziente. Una colonscopia di screening è stata suggerita da alcuni autori al fine di individuare possibili fonti di sanguinamento (neoformazioni, diverticoli o angiodisplasie) e praticare una prevenzione adeguata [16].

Management dei sanguinamenti GI in corsi di terapia con NAO

Nei casi di sanguinamento GI di entità lieve, manifesto, è prassi comune sospendere i NAO e, ove sia necessario, intervenire con procedure endoscopiche [17]. Questo in considerazione del fatto che l'emivita dei NAO è relativamente breve, garantendo un ritorno alla normale funzione coagulativa in 12-24 ore, e pertanto la semplice sospensione è sufficiente a limitare l'entità del sanguinamento, senza esporre il paziente a rischi maggiori [18]. Tuttavia, nei casi clinicamente più impegnativi, caratterizzati da sanguinamenti massivi e/o instabilità emodinamica, si sono rivelate efficaci le tecniche di emodialisi/emoperfusione, l'uso del carbone attivo e l'uso di agenti capaci di funzionare da antidoti [19]. Questi ultimi includono i concentrati del complesso della protrombina (PCCs) ed il fattore ricombinante VIIa, tuttavia circa la loro reale efficacia mancano dati confermati da trials clinici adeguatamente disegnati [20]. In aggiunta, il loro uso sembra essere associato a fenomeni di tromboembolismo e pertanto andrebbero limitati alle situazioni in cui il sanguinamento metta in serio pericolo la vita del paziente, o quando perduri nonostante le misure adottate per la sua risoluzione, o in casi di rallentamento della clearance dei NAO per insufficienza renale importante [21].

TAKE HOME MESSAGES

Fattori di rischio per sanguinamento gastrointestinale con i NAO

Dosaggi elevati (Dabigatran 150 mg b.i.d., Edoxaban 60 mg/die)

Uso concomitante di antiaggreganti, FANS o steroidi

Età > 75 anni

Clearance della creatinina < 50 ml/min

Pregressa storia di ulcera peptica e/o di sanguinamenti del tratto gastrointestinale

Etnia Caucasica

Concomitanti lesioni del tratto gastrointestinale (diverticoli, angiodisplasie)

Infezione da *H.pylori*

Fattore protettivo

Uso di inibitori della pompa protonica e/o ranitidina

Bibliografia

1. Pravesh Kumar Bundhun PK, et al., Bleeding outcomes associated with rivaroxaban and dabigatran in patients treated for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; 17: 15.
2. Halperin JL, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 130: 138-46.
3. Ruff CT, 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: 955-62.
4. Cheung KS, et al. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2017;23:1954-1963.
5. Blech S, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 386-399.
6. Holster IL, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145: 105-112.
7. 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: 2363-2372.
8. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-2104.
9. He Y, et al. The association between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 285-300.
10. Abraham NS, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1857.
11. Desai J, et al. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 227-239.
12. Dans AL, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127:634-640.
13. Chan EW, et al. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding with Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2015; 149: 586-595.e3.
14. Hankey GJ, et al. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011; 123: 1436-1450.
15. Abraham NS, et al. Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 676-683.
16. Clemens A, et al. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding--could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Ann Med* 2014; 46: 672-678.
17. Weitz JI, et al. Practical management of bleeding in patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2015; 114: 1113-1126.

18. Heidbuchel H, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467-1507.
19. van Ryn J, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116-1127.
20. Khadzhyrov D, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013; 109:596-605.
21. Milling TJ, et al. Safety of a Four-factor Prothrombin Complex Concentrate Versus Plasma for Vitamin K Antagonist Reversal: An Integrated Analysis of Two Phase IIIb Clinical Trials. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 466-475.