

# RISCHIO DI ADRs IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON STATINE E ANTICOAGULANTI

*a cura della Dott.ssa Caterina Russo*

## TAKE HOME MESSAGE

- Il rischio di ADRs è elevato nei pazienti che conducono terapie concomitanti
- I pazienti che assumono antagonisti della vitamina K insieme ad analgesici/FANS o ad inibitori di pompa protonica presentano un alto rischio di sviluppare ADRs
- L'assunzione concomitante di anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K e di statine è correlata ad un alto numero di ADRs e rischio di sanguinamento.

## ANTICOAGULANTI E STATINE

Da circa un decennio, la terapia impiegata nella prevenzione e nel trattamento di disturbi tromboembolici comprende l'eparina, gli antagonisti della vitamina K (VKAs, acenocumarolo e warfarin) e i farmaci antiaggreganti piastrinici. Con l'immissione in commercio del rivaroxaban è aumentato l'impiego di anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (DOACs) [1]. Le statine, invece, rappresentano i farmaci più prescritti a livello globale nella prevenzione di malattie cardiovascolari [2]. Pertanto, può risultare frequente l'uso concomitante di statine e anticoagulanti.

## INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DEGLI ANTICOAGULANTI

Alcuni studi hanno già evidenziato un rischio maggiore di reazioni avverse ai farmaci (ADRs) correlato all'impiego di anticoagulanti orali con altri trattamenti. Considerando che gli anticoagulanti apixaban, edoxaban, rivaroxaban e dabigatran vengono metabolizzati dall'isoforma CYP3A4 o sono substrati della glicoproteina P (P-gp) [3-6], l'uso concomitante di questi farmaci con farmaci inibitori dell'enzima CYP3A4 o con farmaci modulanti l'attività della P-gp può alterare i livelli plasmatici di anticoagulante e aumentare il rischio di ADRs. È stato visto, infatti, che la concomitante somministrazione del dabigatran con un inibitore di pompa protonica (PPI), con l'amiodarone, con il verapamil o con la claritromicina può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di anticoagulante e che in maniera analoga l'eritromicina, la claritromicina, il fluconazolo, il ketoconazolo e il ritonavir possono aumentare la biodisponibilità del rivaroxaban [6]. Il ruolo svolto dalle statine somministrate insieme agli anticoagulanti è, invece, poco chiaro. L'atorvastatina non provoca alcuna interazione farmacocinetica o farmacodinamica sul dabigatran [7, 8], mentre la simvastatina e la lovastatina possono aumentare il rischio di emorragie, comportandosi da inibitori

della P-gp [9]. Per tale ragione, la somministrazione concomitante di DOACs e statine potrebbe aumentare il rischio di ADRs dovuto all'effetto competitivo delle statine sul CYP3A4 e sulla P-gp.

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Alla luce delle evidenze appena descritte, lo scopo del presente studio è stato quello di valutare il rischio di ADRs in pazienti in trattamento con anticoagulanti orali (VKAs o DOACs) e statine ed eventualmente esposti ad altri farmaci (analgesici, FANS, antiaggreganti piastrinici, PPI, antiaritmici, allopurinolo).

## **METODI**

È stato condotto uno studio osservazionale, multicentrico e trasversale di *real-life* [10] presso 100 farmacie appartenenti al *Sentinel Surveillance Network of Pharmacies* della regione spagnola di Castilla y León, tramite cui è stato possibile rintracciare un campione significativo di pazienti in trattamento con i farmaci oggetto di studio. Sono state distinte quattro coorti di pazienti: una (denominata "VKAs-no statina") di pazienti in trattamento con VKAs (acenocumarolo o warfarin), un'altra ("VKAs-statina") di pazienti in trattamento con VKAs e inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine), una terza ("DOACs-no statina") di pazienti in terapia con DOACs (apixaban, edoxaban, rivaroxaban o dabigatran etexilato) e una quarta ("DOACs-statina") di pazienti in terapia con DOACs e statine. È stata effettuata un'ulteriore suddivisione in 40 gruppi di trattamento in relazione al tipo di anticoagulante (VKAs o DOACs) assunto da ciascun paziente e alla presenza o meno di una terapia concomitante a base di statine (C10AA), di FANS, antireumatici o analgesici non steroidei (M01AB, M01AE, M01AH), di altri analgesici e antipiretici (N02B), di oppioidi (N02AX), di PPI (A02BC), di antiaritmici di classe IC (C01BC), di classe II (C07AAA, C07AB, C07AG), di classe III (C01BD) o di classe IV (C01AAA, C08DB), di inibitori della produzione di acido urico (M04AA) e di antiaggreganti piastrinici o eparine (B01AC, B01AB). Per ciascuna coorte è stata valutata la concomitante esposizione a queste 7 classi di farmaci, che sono coinvolte in interazioni farmacologiche con VKAs e DOACs. Le ADRs segnalate hanno riguardato il sistema nervoso o sono state rappresentate da emorragie, reazioni cutanee, gastrointestinali, cardiovascolari, neuromuscolari o bucco-dentali. I dati ottenuti sono stati analizzati adattando il metodo Bayesiano (approccio del *False Discovery Rate* <0.05).

## **TERAPIE CONCOMITANTI E ADRs**

I farmaci più impiegati in co-somministrazione sono stati: il bisoprololo (27.5%), la digossina (14.7%), l'atorvastina (19.5%) e la simvastatina (14.1%), il paracetamolo (24.04%) e l'omeprazolo (28.1%) (tabella 1).

| <b>TABELLA 1. TRATTAMENTI CONCOMITANTI A VKAS O DOACS</b>                     |              |
|---|--------------|
| <b>POPOLAZIONE DI STUDIO (N=334)</b>  | <b>N (%)</b> |
| Pazienti in terapia con farmaci antiaritmici                                  | 197 (59.0 %) |
| Pazienti in terapia con statine   | 144 (41.9%)  |
| Pazienti in terapia con analgesici e FANS                                     | 97 (29.0%)   |
| Pazienti in terapia con PPI   | 97 (29.0%)   |
| Pazienti in terapia con antiaggreganti piastrinici ed eparine                 | 24 (7.2%)    |
| Pazienti in terapia con inibitori della sintesi di acido urico (allopurinolo) | 22 (6.6%)    |

Nei pazienti trattati con VKA sono state rilevate 12 ADRs nei pazienti trattati con statine e 15 nei pazienti non trattati. Dei 12 tipi di ADR osservati in pazienti con statine, 1 era di natura emorragica (epistassi), mentre 2 tipi di reazioni avverse emorragiche sono state osservate in pazienti trattati in concomitanza con statine e VKA (emorragia rettale ed ematuria). I pazienti trattati con DOACs e contemporaneamente con statine hanno presentato sette tipi di ADR rispetto a due tipi in pazienti che non erano in trattamento con statine (tabella 2).

| <b>TABELLA 2. ADRS INDIVIDUATE NELLA POPOLAZIONE DI STUDIO</b> |   |  |
|--|---|--|
| <b>COORTE</b>  | <b>TERAPIA CONCOMITANTE</b>   | <b>ADRS</b>  |
| VKAs-no statina  | Analgesici/FANS   | Anemia, dolore addominale, anoressia   |
|  | PPI   |  |
|  | Allopurinolo  | Sanguinamento gengivale  |
|  | Allopurinolo  | Ematoma sottocutaneo   |
|  | Analgesici/FANS   |  |
|  | Antiaritmici  |  |
|  | PPI   |  |
|  | PPI   | Vasculite, dermatite, xerostomia   |
|  | PPI   | Diarrea  |
|  | Antiaritmici  |  |
|  | Analgesici/FANS   | Disgeusia, ulcere della bocca  |
| Analgesici/FANS  |   |  |
| No statine   | Ematoma sottocutaneo, anemia, sanguinamento gengivale, eruzioni esantematose, dolore addominale |  |
| VKAs-statina   | Allopurinolo  | Epistassi  |
|  | Antiaggreganti piastrinici  |  |
|  | Antiaritmici  |  |
|  | PPI   |  |
|  | Analgesici/FANS   | Emorragia rettale  |
|  | Antiaritmici  |  |
|  | Antiaritmici  | Ematuria   |
|  | Analgesici/FANS   | Alopecia, costipazione, astenia, dolore osteomuscolare, osteoporosi, parestesia, miastenia |
|  | Analgesici/FANS   | Flatulenza   |
|  | PPI   |  |
| /  | Diarrea   |  |
| DOACs-no statina   | PPI   | Nessun sanguinamento   |
|  | Antiaritmici  |  |
|  | No statine  | Ipotensione, anemia, nessun sanguinamento  |
| DOACs-statina  | Analgesici/FANS   | Ecchimosi, epistassi, emorragia rettale, ulcere della bocca, costipazione, mal di testa    |
|  | /   | Xerostomia   |

Valutando il rischio complessivo di ADR nei pazienti in trattamento con VKA o DOAC, con o senza trattamento concomitante di statine, si è visto che il rischio di ematomi sottocutanei era maggiore nei pazienti in terapia con VKA. Nelle due coorti di pazienti trattati con VKAs la contemporanea assunzione di alcuni farmaci è stata correlata a un maggior numero di ADRs: 15 tipi di ADRs derivanti dalla co-somministrazione di analgesici/FANS, 10 tipi di ADRs co-somministrando PPI e 5 tipi di ADRs impiegando antiaritmici come terapia concomitante. Al contrario, nella coorte “DOACs-no statina” è stato osservato un ridotto rischio di sanguinamento. Tale riduzione è stata riscontrata anche nei pazienti in trattamento con DOACs e PPI/antiaritmici. Tuttavia, nella stessa coorte l’assenza di terapie concomitanti è stata associata ad un aumentato rischio di ipotensione e di anemia. In entrambe le coorti di pazienti trattati con DOACs, invece, la terapia concomitante associata a un maggior numero di ADRs (6 tipi di ADRs) è stata quella a base di analgesici/FANS. Dai risultati illustrati è emerso che nei pazienti trattati esclusivamente con DOACs non si verificano situazioni di sanguinamento, se paragonati ai pazienti in cui sono associate le statine e/o trattati con VKAs.

## **INTERAZIONI TRA VKAs E STATINE**

Precedentemente è stato riportato che la fluvastatina presenta il più alto rischio di interazione con i VKAs [11, 12], in quanto condivide con acenocumarolo e warfarin la stessa via metabolica [13]. L’atorvastatina e la simvastatina sono state le statine più impiegate dalla popolazione di studio. Esse, in maniera analoga a quanto descritto nei riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP), interagiscono con l’acenocumarolo [14]. Al contrario, nei pazienti in trattamento con VKAs, l’uso di altre statine, come pravastatina e rosuvastatina, non ha comportato un aumento del numero di ADRs.

## **INTERAZIONI TRA VKAs E ALTRI FARMACI**

Nelle due coorti di pazienti in trattamento con VKAs (“VKAs-no statina” e “VKAs-statina”), la contemporanea assunzione di FANS o di analgesici (in particolare il paracetamolo e il metamizolo) è stata associata ad un alto numero di ADRs (14 tipi). Questo aumento del rischio di ADRs non si è verificato nelle stesse coorti di pazienti non esposte a tali farmaci. Riguardo alle ADRs riportate, la più rilevante è stata quella di natura emorragica. A tal proposito, diversi studi hanno indicato che l’effetto anticoagulante del warfarin può aumentare in maniera significativa in seguito alla concomitante assunzione del paracetamolo a un dosaggio superiore a 2 g/die [15, 16]. Un altro gruppo di farmaci co-somministrati a cui è stato associato un alto rischio di ADRs (10 tipi) è rappresentato dai PPI. Gli stessi pazienti non esposti a tali farmaci hanno presentato un minor numero di ADRs (1 tipo). Tali ADRs sono dovute ad un aumento dell’effetto anticoagulante e sono causate dall’interazione farmacologica tra i VKAs e i PPI, in particolare tra acenocumarolo e omeprazolo, i più

impiegati dalla popolazione di studio. È noto infatti che l'omeprazolo aumenta i livelli plasmatici dei VKAs del 10% [17]. Tuttavia, l'isoforma enzimatica coinvolta nel metabolismo dei VKAs (CYP2C9) [18] è differente da quella responsabile del metabolismo dei PPI (CYP2C19) [19]. L'interazione tra queste due classi di farmaci sembrerebbe rilevante solo quando i livelli plasmatici di PPI sono elevati, quindi nei soggetti metabolizzatori lenti o che presentano una carenza dell'enzima CYP2C19 o, talvolta, anche quando i PPI sono impiegati come terapia concomitante insieme ad altri farmaci. In questi casi, gli alti livelli plasmatici raggiunti dai PPI aumentano la probabilità di interazione con l'isoforma CYP2C9, che metabolizza i VKAs. Considerata questa interazione farmacologica, occorre aggiustare le dosi di VKA nei pazienti in trattamento con omeprazolo o altri PPI [20].

### **INTERAZIONI TRA DOACs E STATINE**

Le statine possono interagire con i DOACs poiché inibiscono l'isoforma CYP3A4 e agiscono moderatamente sull'attività della P-gp [9]. Infatti, la presenza delle statine è stata associata ad un aumentato rischio di sanguinamento, sebbene limitato ad epistassi, ematoma sottocutaneo, ecchimosi o emorragia rettale. Il numero di ADRs può aumentare ulteriormente se, durante un trattamento con DOACs e statine, viene anche intrapresa una terapia concomitante a base di analgesici/FANS.

### **INTERAZIONI TRA DOACs E ALTRI FARMACI**

I pazienti trattati con DOACs che assumono contemporaneamente farmaci diversi dalle statine (antiaritmici e PPI) non hanno manifestato forme di sanguinamento. Tuttavia, in questi pazienti la mancata assunzione di statine e di altre terapie concomitanti comporta un aumentato rischio di ipotensione arteriosa e anemia.

### **CONCLUSIONI**

I risultati del presente studio suggeriscono che il rischio di osservare una ADR è più elevato tra i pazienti che sono contemporaneamente trattati con anticoagulanti e analgesici classici, FANS o PPI, mentre, al contrario, non esiste alcun eccesso di rischio di ADR per le statine. Il fatto che farmaci comuni come il paracetamolo, l'omeprazolo possano aumentare il rischio di ADR in questi pazienti è un'informazione rilevante e dovrebbe essere presa in considerazione dai prescrittori.

## BIBLIOGRAFIA

1. Forbes, H. L.; Polasek, T. M., Potential drug-drug interactions with direct oral anticoagulants in elderly hospitalized patients. *Therapeutic advances in drug safety* **2017**, 8, (10), 319-328.
2. Damiani, G.; Federico, B.; Anselmi, A.; Bianchi, C. B.; Silvestrini, G.; Iodice, L.; Navarra, P.; Da Cas, R.; Raschetti, R.; Ricciardi, W., The impact of regional co-payment and national reimbursement criteria on statins use in Italy: an interrupted time-series analysis. *BMC health services research* **2014**, 14, 6.
3. Vakkalagadda, B.; Frost, C.; Byon, W.; Boyd, R. A.; Wang, J.; Zhang, D.; Yu, Z.; Dias, C.; Shenker, A.; LaCreta, F., Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* **2016**, 16, (2), 119-27.
4. Parasrampur, D. A.; Mendell, J.; Shi, M.; Matsushima, N.; Zahir, H.; Truitt, K., Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. *British journal of clinical pharmacology* **2016**, 82, (6), 1591-1600.
5. Mueck, W.; Kubitz, D.; Becka, M., Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology* **2013**, 76, (3), 455-66.
6. Stollberger, C.; Finsterer, J., Relevance of P-glycoprotein in stroke prevention with dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Herz* **2015**, 40 Suppl 2, 140-5.
7. Chang, S. H.; Chou, I. J.; Yeh, Y. H.; Chiou, M. J.; Wen, M. S.; Kuo, C. T.; See, L. C.; Kuo, C. F., Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Jama* **2017**, 318, (13), 1250-1259.
8. Stangier, J.; Rathgen, K.; Stahle, H.; Reseski, K.; Kornicke, T.; Roth, W., Coadministration of dabigatran etexilate and atorvastatin: assessment of potential impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* **2009**, 9, (1), 59-68.
9. Antoniou, T.; Macdonald, E. M.; Yao, Z.; Hollands, S.; Gomes, T.; Tadrous, M.; Mamdani, M. M.; Juurlink, D. N.; Canadian Drug, S.; Effectiveness Research, N., Association between statin use and ischemic stroke or major hemorrhage in patients taking dabigatran for atrial fibrillation. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* **2017**, 189, (1), E4-E10.
10. Jimenez-Serrania, M. I.; Treceno-Lobato, C., Influence of Concomitant Treatments under Anticoagulants and Statins in Detecting Signals of Adverse Drug Reactions. *Seminars in thrombosis and hemostasis* **2019**, 45, (8), 837-845.
11. Andrus, M. R., Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature. *Pharmacotherapy* **2004**, 24, (2), 285-90.
12. Trilli, L. E.; Kelley, C. L.; Aspinall, S. L.; Kroner, B. A., Potential interaction between warfarin and fluvastatin. *The Annals of pharmacotherapy* **1996**, 30, (12), 1399-402.
13. Yin, T.; Miyata, T., Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives. *Thrombosis research* **2007**, 120, (1), 1-10.
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Sintrom® SPC 2017.
15. Gebauer, M. G.; Nyfort-Hansen, K.; Henschke, P. J.; Gallus, A. S., Warfarin and acetaminophen interaction. *Pharmacotherapy* **2003**, 23, (1), 109-12.
16. Hughes, G. J.; Patel, P. N.; Saxena, N., Effect of acetaminophen on international normalized ratio in patients receiving warfarin therapy. *Pharmacotherapy* **2011**, 31, (6), 591-7.

17. Becker, M. L.; Franken, W. P.; Karapinar, F.; Verzijl-Zeegers, R.; Schalekamp, T.; van der Hoeven, R. T., Possible drug-drug interaction between high-dose esomeprazole and phenprocoumon. *European journal of clinical pharmacology* **2015**, 71, (12), 1461-5.
18. Enderle, C.; Muller, W.; Grass, U., Drug interaction: omeprazole and phenprocoumon. *BMC gastroenterology* **2001**.
19. Chang, M.; Tybring, G.; Dahl, M. L.; Gotharson, E.; Sagar, M.; Seensalu, R.; Bertilsson, L., Interphenotype differences in disposition and effect on gastrin levels of omeprazole--suitability of omeprazole as a probe for CYP2C19. *British journal of clinical pharmacology* **1995**, 39, (5), 511-8.
20. Verhoef, T. I.; Zuurhout, M. J.; van Schie, R. M.; Redekop, W. K.; van der Meer, F. J.; le Cessie, S.; Schalekamp, T.; de Boer, A.; Maitland-van der Zee, A. H., The effect of omeprazole and esomeprazole on the maintenance dose of phenprocoumon. *British journal of clinical pharmacology* **2012**, 74, (6), 1068-9.