

Antivirali per la terapia di SARS-CoV-2 e livelli ematici dei DOAC: l'esperienza di Cremona

Il trattamento ospedaliero dei pazienti con grave distress respiratorio sostenuto da SARS-CoV-2 prevede, tra gli altri, l'impiego di farmaci antivirali. Molti di questi pazienti, al momento del ricovero, assumono anticoagulanti orali diretti (DOAC) per fibrillazione atriale o tromboembolismo venoso; gli studi di farmacodinamica hanno mostrato come la concomitante somministrazione di farmaci antivirali e DOAC può determinare un aumento della concentrazione plasmatica di questi ultimi. A questo si aggiungano le molteplici alterazioni metaboliche ed emostatiche indotte dalla fase acuta di malattia che possono esporre i pazienti ad un imprevedibile rischio di sanguinamento o complicanza trombotica.

Allo scopo di verificare il reale impatto di questo fenomeno nella pratica clinica, un gruppo di ricercatori italiani, guidati dalla dr.ssa Sophie Testa, ha analizzato i livelli plasmatici dei DOAC prima e durante il trattamento antivirale di una serie di pazienti afferenti all'Ospedale di Cremona ed affetti da SARS-CoV-2 (1). Nell'ambito di studi precedenti (2-4), lo stesso gruppo di ricerca aveva dimostrato un'alta variabilità interindividuale nei livelli ematici dei DOAC ed una correlazione tra livelli plasmatici del farmaco anticoagulante e complicanze trombotiche ed emorragiche.

Nell'analisi sono stati inclusi 32 pazienti trattati con DOAC e candidati alla somministrazione di agenti antivirali (lopinavir, ritonavir o darunavir): di questi, 20 soggetti hanno sospeso l'anticoagulante (secondo decisione medica) e 12 hanno proseguito la terapia (5 pazienti con apixaban, 3 pazienti con rivaroxaban, 3 pazienti con edoxaban e 1 paziente con dabigatran). 8 pazienti su 12 erano di sesso maschile, con un'età media di 80 anni; tutti i pazienti assumevano anche idrossiclorochina e azitromicina o levofloxacina.

I campioni di plasma per la misurazione DOAC sono stati raccolti 2-4 giorni dopo l'inizio del trattamento antivirale, a 12 ore dall'ultima assunzione della dose in pazienti trattati con dabigatran e apixaban e a 24 nei soggetti trattati con rivaroxaban ed edoxaban. Per ogni paziente, il livello di DOAC a valle, espresso in ng / mL, è stato confrontato con quello misurato prima del ricovero. I risultati dello studio mostrano come, in media, i livelli di DOAC a valle erano 6,14 volte più elevati durante il ricovero rispetto al periodo preospedaliero, dato in linea con quanto dimostrato dai trial di farmacodinamica.

I risultati dello studio, seppur condotti su una piccola casistica, hanno un'importante rilevanza clinica: al fine di prevenire le complicanze emorragiche, sarebbe opportuno considerare di sospendere il trattamento con DOAC nei pazienti con SARS-CoV-2, candidati a terapia antivirale, e di intraprendere strategie antitrombotiche parenterali alternative durante tutta la durata del trattamento.

Bibliografia

1. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents. The Cremona experience. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 23. doi: 10.1111/jth.14871. [Epub ahead of print].
2. Testa S, Tripodi A, Legnani C, Pengo V, Abbate R, Dellanoce C, Carraro P, Salomone L, Panizza R, Paoletti O, Poli D, Palareti G. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. *Thromb Res* 2016; 137: 178-83.
3. Testa S, Legnani C, Antonucci E, Paoletti O, Dellanoce C, Cosmi B, Pengo V, Poli D, Morandini R, Testa R, Tripodi A, Palareti G; Coordinator of START2-Register. Drug levels and bleeding

complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2019 Jul;17(7):1064-1072.

4. Testa S, Paoletti O, Legnani C, Dellanoce C, Antonucci E, Cosmi B, Pengo V, Poli D, Morandini R, Testa R, Tripodi A, Palareti G. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2018 May;16(5):842-848.