

DOAC e farmaci antiepilettici: matrimonio possibile?

Le attuali linee guida europee sconsigliano l'associazione tra gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) e carbamazepina, levetiracetam, fenobarbital, fenitoina, topiramato e acido valproico: sappiamo infatti dagli studi di farmacocinetica che i farmaci antiepilettici (seppur non tutti in egual misura) interagiscono con il sistema del citocromo P450 e della glicoproteina P, entrambi coinvolti nel metabolismo dei DOAC. Tuttavia, questa raccomandazione è basata essenzialmente sul parere degli esperti e su studi condotti in vitro o su modelli animali poiché sono scarse le evidenze riguardo la rilevanza clinica della potenziale interazione tra DOAC e antiepilettici nei pazienti del mondo reale. Pertanto, un gruppo di ricercatori italiani, coordinati da Michela Giustozzi, ha indetto uno studio (1) prospettico, multicentrico allo scopo di valutare l'incidenza di eventi tromboembolici e sanguinamento in pazienti con fibrillazione atriale (FA) trattati contemporaneamente con DOAC e farmaci antiepilettici. L'outcome primario di efficacia era rappresentato dall'incidenza di ictus ischemico / attacco ischemico transitorio (TIA) / embolia sistemica; l'incidenza di sanguinamento maggiore costituiva l'outcome primario di sicurezza. Il trial ha coinvolto 91 pazienti con FA in terapia concomitante con DOAC ed antiepilettici: di questi, 41, 20, 11, 10 e 9 pazienti sono stati trattati rispettivamente con levetiracetam, acido valproico, fenobarbital, carbamazepina e altri farmaci antiepilettici. L'età media dei pazienti arruolati era di $78 \pm 9,5$ anni, il 49,5% era di sesso femminile; il punteggio CHA₂DS₂-VASc medio era di $4,76 \pm 1,59$ e l'HAS-BLED medio era $2,67 \pm 1,26$. Durante un follow-up mediano di $17,5 \pm 14,5$ mesi, un evento cardioembolico si è verificato in 9 pazienti (5,7% anno-paziente) ed un sanguinamento maggiore in 3 pazienti (1,9% anno-paziente). Dall'analisi statistica emerge come non sia stata osservata nessuna differenza in termini di rischio di cardioembolismo tra i pazienti trattati con farmaci antiepilettici induttori enzimatici (ovvero fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbamazepina) e pazienti trattati con altri farmaci antiepilettici.

Questi risultati suggeriscono che i pazienti con FA trattati con DOAC e farmaci antiepilettici hanno un tasso relativamente alto di eventi tromboembolici rispetto a quanto osservato nei principali studi post-marketing sui pazienti in terapia con DOAC per FA. Si tratta del primo trial che indagherà in vivo la possibile relazione tra queste due classi di farmaci che, nella pratica clinica quotidiana, il medico si trova spesso a dover associare in quanto si stima che i pazienti con FA abbiano un rischio due volte superiore di sviluppare l'epilessia. Tuttavia, l'analisi non chiarisce se la maggior incidenza di cardioembolismo osservata sia correlata all'effetto di induzione enzimatica di alcuni antiepilettici o alle caratteristiche cliniche sottostanti dei pazienti in studio che, come testimoniano gli alti livelli di CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED osservati, avevano un profilo di rischio peggiore rispetto ai pazienti inclusi nei trial post-marketing sui DOAC. Inoltre, nel trial, il numero di pazienti trattati con antiepilettici induttori enzimatici erano sensibilmente inferiori al numero di pazienti che assumevano antiepilettici non induttori e non sono stati effettuati i dosaggi delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci per cui non è possibile trarre conclusioni univoche.

In attesa di altri dati, è necessario attenersi alle indicazioni delle attuali linee guida ed evitare, quando possibile, l'associazione dei DOAC con gli antiepilettici, in particolare se induttori enzimatici come carbamazepina, fenobarbital o fenitoina.

Bibliografia

1. Giustozzi M, Mazzetti M, Paciaroni M, et al. Concomitant Use of Direct Oral Anticoagulants and Antiepileptic Drugs: A Prospective Cohort Study in Patients with Atrial Fibrillation. *Clinical Drug Investigation* 2021; 41:43–51.