

Livelli ematici dei DOAC nei pazienti obesi: è davvero necessario il monitoraggio?

Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) rappresentano ad oggi i farmaci di prima scelta per la terapia della fibrillazione atriale (FA) e del tromboembolismo venoso (TEV), tuttavia questo non è del tutto vero quando si tratta di pazienti obesi. Infatti, le linee guida promulgate dalla Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi (ISTH) nel 2016 si sono pronunciate a sfavore dell'uso dei DOAC nei pazienti con un indice di massa corporea (BMI) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ o con un peso corporeo maggiore di 120 kg. Il motivo di questo warning risiede nel fatto che l'obesità è associata ad alterazioni metaboliche che possono modificare la farmacocinetica e la farmacodinamica dei farmaci; inoltre, sono scarse le evidenze circa l'efficacia e la sicurezza dei DOAC in pazienti con pesi corporei estremi poiché erano poco rappresentati nelle popolazioni dei soggetti inclusi nei trial registrativi randomizzati.

L'indicazione attuale è quindi quella di evitare l'uso dei DOAC nei pazienti obesi o, in alternativa, monitorarne frequentemente i livelli ematici, annullando così il principale vantaggio dell'utilizzo di questa classe di farmaci che vengono preferiti ai dicumarolici proprio per il loro prevedibile effetto dose-risposta.

Pertanto, un gruppo di ricercatori, coordinati da Anne Céline Martin, ha indetto uno studio (1) allo scopo di indagare la correlazione tra le concentrazioni ematiche di due inibitori del fattore Xa (apixaban e rivaroxaban), il peso corporeo e la funzione renale confrontando i dati di pazienti obesi con quelli di una popolazione non selezionata.

Si tratta di uno studio prospettico, osservazionale, che ha coinvolto pazienti di peso corporeo $\geq 120 \text{ kg}$ in terapia con il dosaggio standard di rivaroxaban ed apixaban (rispettivamente 20 mg/die e 5 mg ogni 12 ore) per FA o TEV ed afferenti a due importanti Centri Emostasi e Trombosi del Regno Unito. In tutti i pazienti è stata rilevata la concentrazione ematica dei farmaci, mediante la misurazione dell'attività anti-Xa con metodo cromogenico a picco o a valle. Lo studio ha incluso 100 pazienti dai 23 ai 78 anni, il 31% di sesso femminile. Il peso corporeo mediano era 139 kg e l'84% dei soggetti aveva un BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$. Come atteso e già emerso in precedenti studi condotti su pazienti normopeso, i risultati dimostrano un'ampia variabilità interindividuale nelle concentrazioni dei DOAC, sia a picco che a valle. Tuttavia, non è stata rilevata alcuna relazione lineare tra le concentrazioni dei farmaci ed il peso corporeo, il BMI o la clearance della creatinina.

Le concentrazioni a valle di apixaban nei pazienti obesi con FA e a picco di rivaroxaban nei pazienti con TEV risultavano significativamente inferiori rispetto alla popolazione di controllo; nella quasi totalità dei casi (109/116) i livelli dei DOAC rientravano comunque nell'intervallo terapeutico.

Lo studio suggerisce quindi che i DOAC possono essere usati con sicurezza anche nei pazienti obesi in quanto le loro concentrazioni plasmatiche non sembrano essere influenzate in maniera significativa dall'incremento del peso corporeo.

Questi risultati, se confermati in popolazioni più ampie di pazienti ed in trial in cui i dati di laboratorio siano correlati con gli outcome clinici, sono destinati a modificare le attuali indicazioni delle linee guida, estendendo l'uso dei DOAC anche ai pazienti obesi, senza necessità di monitoraggio dei loro livelli ematici, che verrà riservato solo a situazioni specifiche, come avviene per i pazienti normopeso.

Bibliografia

1. Martin AC, Thomas W, Mahir z, et al. Direct Oral Anticoagulant Concentrations in Obese and High Body Weight Patients: A Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2021;121:224-233.