

## Dosaggio dei DOAC in pazienti con insufficienza renale moderata: dati real life

Come è noto, gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) sono in parte escreti dal rene e pertanto richiedono un adeguamento del dosaggio in base alla funzione renale. Infatti, recenti evidenze suggeriscono che un "sovradosaggio" dei DOAC in pazienti con funzione renale compromessa comporta un rischio più elevato di sanguinamento maggiore e che, viceversa, somministrare una dose minore, se non appropriata, determina una ridotta efficacia del farmaco con un significativo incremento del rischio trombotico. Pertanto, sia le schede tecniche dei DOAC che le attuali linee guida statunitensi ed europee forniscono precise indicazioni riguardo all'aggiustamento del dosaggio necessario nei pazienti con insufficienza renale moderata, definita con una clearance della creatinina (CrCl) di 30–50 ml/min calcolata con la formula di Cockcroft–Gault. Tuttavia, sono pochi i dati riguardo all'effettiva applicazione di queste raccomandazioni nella pratica clinica quotidiana. A questo proposito, un gruppo di ricercatori statunitensi, coordinati dal dott. Larry Jackson, analizzando i dati del registro osservazionale ORBIT-AF II, hanno indetto uno studio (1) con l'obiettivo di descrivere le caratteristiche dei pazienti con fibrillazione atriale (FA) ed insufficienza renale cronica moderata che hanno ricevuto un dosaggio appropriato o inappropriato dei DOAC, e registrare la frequenza con cui nella pratica clinica vengono prescritti dosaggi inappropriati dei DOAC, valutandone le conseguenze in termini di eventi avversi. Tra 1134 pazienti (8,5% dei pazienti inclusi nel registro ORBIT-AF II) con FA e CrCl 30–50 ml/min, l'età mediana era 82 anni, il 38% erano di sesso maschile ed

il punteggio CHA2DS2VASc mediano era 4. Più di un terzo (34%) dei pazienti con insufficienza renale cronica moderata è stato trattato con un dosaggio inappropriato dei DOAC: in particolare, 170/1134 pazienti hanno ricevuto un dosaggio più basso (15%) e 221/1134 pazienti hanno ricevuto una dose più alta rispetto alle indicazioni fornite dalle linee guida. Non sono state evidenziate differenze significative nelle caratteristiche demografiche e nelle comorbidità tra i pazienti a cui è stata prescritta la dose corretta o inadeguata del farmaco. Per quanto riguarda gli eventi avversi, un dosaggio inappropriato dell'anticoagulante rispetto alla giusta dose è stato associato a tassi più elevati di mortalità per tutte le cause (7,64 vs 7,05 eventi per 100 anni-paziente), emorragie maggiori (5,55 vs. 3,65 eventi per 100 anni-paziente) e ricovero per tutte le cause (48,36 contro 46,31 eventi per 100 anni-paziente). In particolare, la prescrizione di un dosaggio ridotto, laddove inappropriato, è stata associata a tassi più elevati di morte per tutte le cause, gravi eventi avversi cardiovascolari e neurologici, morte per causa cardiovascolare, scompenso cardiaco di nuova insorgenza e ospedalizzazione per causa cardiaca; viceversa, il sovradosaggio ha comportato un tasso più elevato di emorragie maggiori ed ospedalizzazione per sanguinamento.

I risultati dello studio offrono lo spunto per alcune riflessioni. Innanzi tutto, sono state confermate le precedenti evidenze riguardo alla alta percentuale di pazienti con FA che ricevono di fatto dosi inappropriate dei DOAC: in questa coorte real life di pazienti con insufficienza renale moderata, il 15% ha ricevuto un dosaggio inferiore ed il 20% un dosaggio superiore rispetto a quello previsto. Inoltre, sorprendentemente, non sono state individuate caratteristiche demografiche né specifiche comorbidità che possano aver determinato la scelta di un dosaggio inadeguato del DOAC, quasi a suggerire che la causa di questa inappropriatezza possa risiedere nella scarsa conoscenza delle indicazioni delle linee guida e della scheda tecnica dei farmaci da parte dei medici prescrittori. Quest'ultimo aspetto può tuttavia essere migliorato puntando sul continuo aggiornamento dei medici e sulla loro sensibilizzazione riguardo all'importanza dell'adeguamento alle raccomandazioni delle linee guida, strumento indispensabile per una buona pratica clinica.

## **Bibliografia**

1. Jackson II LR, Schrader P, Thomas L, et al. Dosing of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Moderate Chronic Kidney Disease in US Clinical Practice: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF (ORBIT-AF II). *Am J Cardiovasc Drugs* 2021;21:553-561.