

## **Effetti della prescrizione di anticoagulanti orali diretti a dosaggio non raccomandato (DNR): risultati di una metanalisi**

Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) sono ormai la terapia di scelta per la prevenzione del tromboembolismo nei pazienti con fibrillazione atriale. Nonostante la loro comprovata sicurezza, i registri documentano una comune tendenza alla prescrizione del dosaggio ridotto al di fuori da quelle che sono le indicazioni raccomandate in scheda tecnica. A partire da questa osservazione, un gruppo di autori italiani ha condotto una metanalisi con le evidenze raccolte sino a dicembre 2021, includendo 23 studi (tra randomizzati e osservazionali) per un totale di 175801 pazienti.

Un primo dato significativo è relativo all'entità del problema: ben un paziente su tre ha ricevuto una dose non raccomandata (DNR). Come previsto questo si è verificato più comunemente nei pazienti anziani, con maggiori comorbidità (e un punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc più elevato) e una peggior funzione renale. Questi dati caratterizzano quello che impropriamente è definito paziente "fragile" (più propriamente comorboso), in cui è percepito un disequilibrio a favore di un maggior rischio emorragico. Tuttavia, la metanalisi ha dimostrato che l'utilizzo di DNR si associa a un incremento del rischio di eventi ischemici (ictus ischemico, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica, OR 1.25 [95% CI: 1.14–1.38]) e di mortalità per tutte le cause (OR 1.69 [95% CI: 1.31–2.18]), senza alcun effetto sul rischio emorragico (OR 1.10 [95% CI: 0.93–1.31]).

La dicitura DNR si riferiva ad un'inappropriatezza sia nella prescrizione di basso che alto dosaggio. Gli autori hanno quindi condotto analisi separate. Nel sottogruppo in cui si è verificata una prescrizione di una bassa DNR è stato confermato un incremento del rischio ischemico (OR 1.21 [95% CI: 1.05–1.39]) e di morte (OR 1.66 [95% CI: 1.18–2.35]), senza beneficio in termini di eventi emorragici maggiori (OR 1.01 [95% CI: 0.83–1.22]). D'altra parte, cosa è stato osservato nel sottogruppo in cui è stato prescritto un sovradosaggio del farmaco? In questo caso sorprende come non solo si sia verificato un incremento del rischio emorragico, come atteso (OR 1.55 [95% CI: 1.42–1.69]), ma anche un aumento degli eventi trombotici (OR 1.42 [95% CI: 1.17–1.73]). È presumibile che il sovradosaggio sia stato riservato ai pazienti ritenuti ad elevato rischio ischemico, ma da quest'analisi, emerge come non vi sia alcun vantaggio in questo senso. Sebbene non vi siano elementi per spiegare questo dato, una possibile ipotesi potrebbe essere quella che vede l'aumento degli eventi tromboembolici come conseguenza della sospensione dell'anticoagulante dopo un evento emorragico.

Un dato interessante riguarda infine la sottoanalisi condotta nella popolazione asiatica, in quanto nota per essere caratterizzata da un rischio di ictus ischemico ed emorragico superiore rispetto a quella occidentale. Inoltre, in questa etnia era stato dimostrato un rischio di sanguinamento maggiore nei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K, ma non con i DOAC. I dati della metanalisi sono stati confermati anche in questo sottogruppo, tranne per quanto riguarda l'aumento degli eventi ischemici nel sottogruppo a bassa DNR, che non raggiunge la significatività statistica (OR 1.17 [95% CI: 0.89–1.54]). Questo dato è stato supposto come possibile conseguenza di un beneficio dell'anticoagulante a basso dosaggio nella prevenzione dell'ictus ischemico di origine aterosclerotica, cui la popolazione asiatica è particolarmente predisposta. Infatti, la natura dei dati raccolti non permette di discriminare la causa dell'ictus, e quindi si potrebbe presupporre che lo svantaggio sul versante cardioembolico sia bilanciato da questo beneficio. A parte questo, le evidenze globali non sembrano rilevare alcun beneficio di una DNR anche nella popolazione asiatica.

Per quanto riguarda l'eccesso di mortalità attribuito alla DNR, è necessario ricordare come sia stata prescritta in pazienti più anziani e comorbosi, pertanto naturalmente più predisposti a questo evento, a prescindere dalla terapia adottata.

Trattandosi di una metanalisi comprensiva di dati real-world, risente dei limiti connessi, tra cui l'assenza di informazioni su aderenza, eventuali modifiche terapeutiche oltre che di ulteriori informazioni cliniche che potrebbero aver condizionato la scelta prescrittiva. In ogni caso, i risultati confermano come la prescrizione di DNR non comporti alcun tipo di vantaggio per il paziente, a prescindere dell'etnia. Questi dati dovrebbero pertanto disincentivare definitivamente questa tendenza.

Mosconi MG, Maraziti G, Paciaroni M, Giustozzi M, Vedovati MC, Bogliari G, Urbini C, Traballi L, Caso V. Effects of Direct Oral Anticoagulants' Nonrecommended Dose in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Eur Neurol.* 2022 Sep 13:1-12. doi: 10.1159/000525407. Epub ahead of print. PMID: 36099877.

Keywords: fibrillazione atriale, anticoagulanti orali diretti, dosaggio non raccomandato, popolazione asiatica, etnia.