

Bassi livelli plasmatici di DOAC ed eventi trombotici: lo studio MAS

Caterina Cenci, Domenico Prisco

Keywords: fibrillazione atriale, DOAC, trombosi, embolia sistemica, livelli plasmatici

Negli ultimi anni, si sono accumulate numerose evidenze in letteratura riguardo all'efficacia e sicurezza degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV). Tuttavia, alcuni studi hanno evidenziato una significativa incidenza di eventi trombotici ed emorragici nei pazienti trattati con questi farmaci. Questo aspetto ha dato luogo ad un interessante dibattito sull'opportunità di misurare i livelli dei DOAC per migliorarne i risultati terapeutici. Attualmente, la misurazione dei livelli di DOAC è raccomandata solo in situazioni particolari, come complicanze emorragiche o trombotiche, prima di interventi chirurgici urgenti o procedure invasive o uso di antidoti, ed è anche suggerita in particolari categorie di pazienti speciali, come i soggetti fragili, sottopeso o sovrappeso, o in trattamento con farmaci anti epilettici (1). Tuttavia, studi molto recenti hanno mostrato una relazione tra bassi livelli di DOAC (generalmente misurati dopo gli eventi), il rischio di ictus ischemico e la sua gravità, ed il rischio di recidive di ictus. Pertanto, un gruppo di ricercatori italiani, coordinati da Sophie Testa, ha indetto lo studio MAS (Measure and See) (2), allo scopo di determinare se bassi livelli plasmatici di DOAC, misurati entro il primo mese di trattamento, siano associati a un aumento degli eventi trombotici durante un periodo di follow-up di un anno. Si tratta di uno studio multicentrico, osservazionale, prospettico, che ha coinvolto pazienti con FANV, in terapia con DOAC. Ogni paziente arruolato è stato sottoposto ad un prelievo di sangue, entro le prime 2-4 settimane dall'inizio del trattamento, effettuato a valle, ovvero immediatamente prima della successiva assunzione del farmaco. I livelli di DOAC, espressi come concentrazione equivalente del farmaco (ng/mL), sono stati misurati mediante saggi cromogenici utilizzando STA-ECA II (Diagnostica Stago, Asnieres-sur-Seine, Francia) per dabigatran, e STA-Liquid anti-Xa (Diagnostica Stago) per apixaban, edoxaban e rivaroxaban e sono stati standardizzati per permettere un'analisi comparativa. Il follow-up, come definito dalle linee guida della Federazione Italiana dei Centri per la diagnosi della trombosi e la gestione delle Terapie Anticoagulanti (FCSA), includeva una valutazione clinica entro il primo mese di trattamento e un controllo clinico ogni 3-4 mesi per un anno. L'obiettivo primario dello studio era rappresentato da un composito di eventi cerebrovascolari ischemici documentati oggettivamente, embolia sistemica, tromboembolismo venoso, infarto miocardico acuto e morte per cause cardiovascolari. Sono stati analizzati i dati di 1657 pazienti, seguiti per un follow-up mediano di 302 giorni. Sono stati registrati 21 eventi trombotici con un'incidenza dell'1.31% per anno, 17 dei quali si sono verificati in pazienti con livelli di DOAC sotto la media. Il livello plasmatico di DOAC è risultato essere il più importante predittore indipendente del verificarsi dell'esito primario dello studio anche dopo l'aggiustamento per altri possibili fattori confondenti. Infatti, la più alta incidenza di eventi trombotici (4,82% pazienti/anno) si è verificata tra gli 89 pazienti con valori standardizzati di DOAC nella classe più bassa (-1,00 o meno) rispetto al valore medio; l'incidenza degli eventi è diminuita nettamente nelle altre classi.

In conclusione, lo studio MAS mette in luce una correlazione significativa tra i bassi livelli di DOAC e l'aumento degli eventi trombotici nei pazienti con FANV. I risultati di questo studio potrebbero avere importanti implicazioni per la pratica clinica: infatti, l'identificazione precoce di pazienti con livelli insufficienti di DOAC e un successivo adeguamento del trattamento potrebbero ridurre il rischio di complicanze trombotiche. Questi dati, se confermati in ulteriori studi, su più ampie popolazioni di pazienti, potrebbero rivoluzionare la

gestione della terapia anticoagulante con DOAC, che diventerebbe, così, sempre più “cucita” sul singolo paziente.

Bibliografia

1. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2021;121:1008-1020.
2. Testa S, Palareti G, Legnani C, et al. Thrombotic events associated with low baseline direct oral anticoagulant levels in atrial fibrillation: the MAS study. *Blood Adv.* 2024;8:1846-1856.