

Profilo di efficacia e sicurezza degli anticoagulanti orali diretti rispetto agli antagonisti della vitamina K nei pazienti molto anziani con fibrillazione atriale non valvolare

Come è noto, gli anticoagulanti orali diretti (DOACs) si sono dimostrati non inferiori agli antagonisti della vitamina K (AVK) per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con una riduzione del rischio di emorragia intracerebrale. Questi risultati sembrano essere riproducibili in tutte le fasce di età, come dimostrato da metanalisi e analisi post-hoc dei trial registrativi. Tuttavia, sebbene i pazienti anziani (età ≥ 75 anni) siano ben rappresentati negli studi clinici di fase III (30-40%), scarse sono le evidenze circa pazienti molto anziani (di età ≥ 80 anni), che spesso trattiamo nella pratica clinica quotidiana. Un gruppo di ricercatori italiani, coordinati da Zoppellaro, ha da poco reso noti i risultati di un studio retrospettivo di coorte (1) intrapreso allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza dei DOACs (apixaban, dabigatran e rivaroxaban) rispetto agli AVK in una popolazione di pazienti molto anziani con FANV. L'end point primario dello studio è stato costituito dall'incidenza di ictus ischemico, sanguinamento maggiore, infarto miocardico e morte per tutte le cause; i sanguinamenti maggiori sono stati ulteriormente classificati in sanguinamento gastrointestinale (tratto superiore, tratto inferiore o sito non specificato di sanguinamento), emorragia genito-urinaria, emorragia intracranica o emorragia in altre sedi. Dei 15136 pazienti arruolati nello studio, 2882 assumevano un DOAC (di cui il 30%, 42% e 28% rispettivamente dabigatran, rivaroxaban e apixaban) e 12.254 assumevano un AVK. Il gruppo di pazienti trattati con DOACs comprendeva soggetti a più alto rischio tromboembolico ed emorragico, come testimoniato dai punteggi CHA₂DS₂-VASc e HASBLED significativamente più elevati ($4,33 \pm 1,31$ vs. $4,06 \pm 1,19$ e $2,72 \pm 0,90$ vs $2,54 \pm 0,85$ per DOACs contro AVK, rispettivamente). Dall'altro lato, i pazienti che assumevano AVK erano più frequentemente affetti da scompenso cardiaco ed insufficienza renale. Dopo un follow up mediano di 14.7 mesi, il rischio di ictus e sanguinamento maggiore non differiva significativamente tra i due gruppi di trattamento (HR 0,98; IC 95% 0,65-1,49 e HR 1,05; IC 95% 0,80-1,37, rispettivamente). Il rischio di emorragia intracranica era più basso con i DOACs rispetto agli AVK, sebbene il dato non raggiungesse la significatività statistica (HR 0,66, IC 95% 0,40-1,07). Il rischio di sanguinamento gastrointestinale, invece, era significativamente più elevato con i DOACs rispetto agli AVK (HR di 1,73, IC 95% 1,17-2,56), soprattutto a livello del tratto gastrointestinale inferiore. Infine, il rischio di morte era significativamente più basso con i DOACs rispetto agli AVK (HR 0,87, IC 95% 0,77-0,99). L'associazione tra la terapia con DOACs e un maggior rischio di sanguinamento gastrointestinale rispetto agli AVK trova spiegazione nella diversa farmacocinetica delle due classi di farmaci: i DOACs sono anticoagulanti diretti immediatamente attivi una volta assorbiti dall'intestino e pertanto esercitano un effetto anticoagulante topico dovuto all'elevata concentrazione di principio attivo nel sito di assorbimento. La presenza del farmaco attivo nel lume intestinale può essere particolarmente pericolosa nel tratto terminale poiché la mucosa può essere danneggiata a questo livello, soprattutto nei pazienti anziani. Al contrario, gli AVK sono metabolizzati dal fegato e non vi è alcuna quota di farmaco attivo nel lume gastrointestinale.

In conclusione, i risultati dello studio confermano che i DOACs riducono il rischio di emorragia intracerebrale anche nei pazienti ultraottantenni rispetto alla terapia con AVK ben gestita a spese di un aumento dell'incidenza di sanguinamento gastrointestinale, principalmente del tratto inferiore. Pertanto, i pazienti molto anziani ad alto rischio di emorragia gastrointestinale (precedente sanguinamento gastrointestinale, ulcera peptica, diverticolite, nota angiodisplasia intestinale, polipi, ecc.) devono essere attentamente monitorati durante la terapia anticoagulante con i DOACs.

Bibliografia

1. Zoppellaro G, et al. Different safety profiles of oral anticoagulants in very elderly non-valvular atrial fibrillation patients. A retrospective propensity score matched cohort study. *International Journal of Cardiology* 2018; 265 : 103–107.