

L'uso di dosi non raccomandate dei DOAC per il trattamento della fase acuta dell'embolia polmonare è correlato ad un aumento del rischio di eventi avversi

E' noto che nel contesto del trattamento della fase acuta dell'embolia polmonare (EP) non è richiesto l'aggiustamento della dose degli anticoagulanti orali diretti (DOAC), se si eccettua la controindicazione per l'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min). Tuttavia, nella pratica clinica quotidiana, capita spesso di trovare pazienti in terapia con DOAC a dosi non corrette, per lo più ridotte.

Allo scopo di studiare l'impatto della prescrizione di dosi di DOAC non raccomandate sull'incidenza di eventi avversi, un gruppo di ricercatori francesi, coordinati da Chopard, ha effettuato uno studio di coorte prospettico, osservazionale, multicentrico, che ha incluso pazienti con diagnosi di EP trattati con un DOAC (1). L'end-point primario dello studio era rappresentato da un composito di morte per tutte le cause, recidiva di tromboembolismo venoso (TEV), sanguinamento maggiore e ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH), dopo 6 mesi di follow up. I risultati hanno mostrato che, tra i 656 pazienti inclusi dal 09/2012 e al 10/2016, 28 (4,3%) non erano stati trattati con la dose raccomandata del farmaco, secondo la scheda tecnica, ma con un dosaggio inferiore. All'analisi multivariata, l'età > 70 anni, l'anamnesi positiva per malattia coronarica, la clearance della creatinina <50 ml / min e la terapia concomitante con aspirina (si noti, tutte condizioni di aumentato rischio di sanguinamento) si sono dimostrati fattori indipendentemente associati alla prescrizione di una dose non raccomandata del DOAC. Dopo 6 mesi di follow-up, l'endpoint primario composito si è verificato in 7/28 pazienti (25,0%) nel gruppo che assumeva una terapia sottodosata e in 38/628 pazienti (6,1%) nel gruppo trattato con il dosaggio adeguato, con un rischio relativo di eventi di 3,19 (IC 95% 1,16-8,70; p <0,001). Interessante notare che la maggior parte degli eventi avversi verificatisi nel gruppo di pazienti che assumeva la dose non raccomandata è stato costituito da sanguinamento maggiore (7,1 vs 1,4%; p = 0,008), mentre è stato registrato un trend non significativo verso un più alto tasso di morte (7,1 vs 2,2%, p = 0,23), VTE ricorrente (3,6 vs 1,4%; p = 0,31) e CTEPH (7,1 vs 1,6%; p = 0,32).

I risultati dello studio sono in linea con quelli recentemente riportati dal registro RIETE, che ha incluso 1511 pazienti, con un tasso di prescrizione di dosi off-label di DOAC del 18%. In questo registro, gli autori hanno mostrato un'incidenza significativamente aumentata di TEV ricorrente ed una tendenza all'incremento di sanguinamento maggiore e morte, seppur non statisticamente significativo, nei pazienti che assumevano dosi di DOAC inappropriate.

In generale, dai dati provenienti dai registri di real life emerge una sorta di titubanza dei medici nell'usare i DOAC nei pazienti più fragili, ad alto rischio di sanguinamento, con una tendenza a prescrivere dosaggi inappropriate. Tuttavia, è stato dimostrato che la riduzione empirica della dose di DOAC non è una strategia vincente ed, anzi, è correlata ad un incremento di eventi avversi, compreso il sanguinamento maggiore. Piuttosto, i fattori di rischio emorragico eliminabili, come la terapia antiaggregante concomitante, talvolta appropriata, dovrebbero essere identificati e corretti, e, come ultima possibilità, in pazienti con rischio emorragico molto alto, sarebbe opportuno valutare opzioni alternative alla terapia anticoagulante, come l'impianto di un filtro cavale.

Bibliografia

1. Chopard R, Serzian G, Humbert S, et al. Non-recommended dosing of direct oral anticoagulants in the treatment of acute pulmonary embolism is related to an increased rate of adverse events. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* (2018) 46:283–291.