

## **Esiste una correlazione tra livelli plasmatici di DOAC e complicanze tromboemboliche?**

E' noto che gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) vengono somministrati a dosi fisse senza necessità di aggiustamento della posologia sulla base di test coagulativi, a differenza degli antagonisti della vitamina K. Tuttavia, alcune analisi *post-hoc* degli studi di fase III e dati provenienti dai registri di fase IV hanno dimostrato un'elevata variabilità interindividuale nei livelli ematici dei DOAC ed hanno suggerito che la concentrazione plasmatica del farmaco possa correlare con le complicanze tromboemboliche in corso di terapia.

Allo scopo di chiarire questo aspetto, un gruppo di ricercatori italiani, guidati da Sophie Testa, ha condotto uno studio (1) che ha coinvolto 565 pazienti consecutivi con fibrillazione atriale (FA) in terapia con DOAC, inclusi nel registro START laboratorio. E' stata effettuata la misurazione dell'attività anticoagulante dei DOAC (mediante tempo di trombina diluito calibrato per dabigatran, e anti- fattore Xa calibrato per rivaroxaban o apixaban) allo steady state (dopo 12 ore dall'assunzione di dabigatran ed apixaban e dopo 24 ore dall'assunzione di rivaroxaban) entro 15-25 giorni dall'inizio del trattamento e sono state registrate le complicanze tromboemboliche durante un anno di follow-up. I risultati dello studio dimostrano che gli eventi tromboembolici si sono verificati nei 10 pazienti che presentavano i livelli basali di farmaco più bassi; inoltre, l'incidenza di eventi tromboembolici tra i pazienti con livelli di DOAC molto bassi era del 2,4% mentre quella dei restanti pazienti era dello 0%. Come atteso, i pazienti con complicanze trombotiche avevano anche un punteggio medio CHA2DS2-VASc più alto di quello della popolazione totale dello studio.

In conclusione, lo studio ha confermato che esiste un'elevata variabilità interindividuale in termini di concentrazione ematica di farmaco attivo nella risposta a dosi fisse di DOAC. Inoltre, i risultati del trial sembrano indicare che la combinazione di un alto rischio cardiovascolare con bassi livelli di farmaco anticoagulante può esporre i pazienti a un maggior rischio di complicanze trombotiche. Attualmente le linee guida internazionali non suggeriscono l'impiego routinario di test per la misurazione dell'attività anticoagulante in corso di terapia con DOAC in quanto gli studi di fase II hanno dimostrato una prevedibilità dell'effetto antitrombotico di questi farmaci alle dosi indicate dalla scheda tecnica. Tuttavia, vi è un ampio dibattito circa l'impiego dei test coagulativi in particolari situazioni come il setting chirurgico o in caso di sanguinamento maggiore. Questi dati preliminari, che necessitano conferma in più ampie casistiche, aggiungono un tassello a favore della misurazione dei livelli di anticoagulazione durante trattamento con DOAC: il laboratorio potrebbe quindi essere d'aiuto al clinico non certo routinariamente, ma in situazioni e pazienti selezionati come ad esempio quando si sospetti una bassa compliance o in caso di recidiva di eventi trombotici nonostante una terapia anticoagulante ben condotta.

### *Fonti:*

*Testa S, Paoletti O, Legnani C, et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2018; 16: 842–848.*