

L'uso *off-label* dei DOAC rispetto al warfarin nei pazienti con trombosi ventricolare sinistra – sono i DOAC realmente equivalenti?

Francesco Bianco e Raffaele De Caterina

Fonte: Robinson, A.A. et al. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin for Left Ventricular Thrombi. JAMA Cardiol. 2020 Apr 22.

Il significato prognostico sfavorevole della trombosi ventricolare sinistra (TVS) è noto già da tempo; sia in termini di aumento dell'incidenza di eventi tromboembolici sistemici, che della mortalità. Alcuni studi osservazionali sembrerebbero supportare la possibilità dell'utilizzo *off-label* degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) anche nel contesto clinico della TVS. Ad oggi, infatti, i DOAC sono stati studiati solo per la prevenzione di ictus/embolia sistemica - stroke or systemic embolism (SSE) - nella fibrillazione atriale non valvolare e nella prevenzione e trattamento del tromboembolismo venoso. Pertanto, Robinson e Colleghi hanno analizzato in modo comparativo l'efficacia dei DOAC e warfarin in 514 pazienti con diagnosi ecocardiografica di TVS identificati retrospettivamente in 3 diversi centri negli Stati Uniti.

Sono stati arruolati così 514 pazienti (379 uomini; età media 58 anni) con TVS; di questi, 300 avevano ricevuto warfarin e 185 un DOAC; 64 pazienti hanno poi cambiato tipologia di trattamento, passando a warfarin. In totale, quindi, il 46% dei pazienti è stato trattato solo con warfarin, il 24% solo con un DOAC ed il restante 30% con entrambi. I DOAC utilizzati erano rappresentati in prevalenza da apixaban, in misura minore da rivaroxaban ed infine da dabigatran. Il follow-up mediano è stato di 351 giorni (intervallo interquartile di 51-866 giorni). Per i pazienti che non avevano presentato un evento embolico o un altro evento maggiore (morte, trapianto cardiaco, impianto di dispositivo di assistenza ventricolare o trombectomia chirurgica) i ricercatori hanno provveduto ad effettuare interviste telefoniche individuali.

All'analisi univariata e multivariata, il trattamento con DOAC vs warfarin era associato a un rischio significativamente maggiore di SSE (rispettivamente: Hazard-Ratio [HR] 2,71; intervallo di confidenza [IC] al 95% 1,31-5,57, $p=0,01$; HR 2,64; IC al 95% 1,28-5,43, $p=0,01$). Analisi ulteriori hanno, inoltre, evidenziato come il trattamento con DOAC vs warfarin fosse associato a un rischio significativamente aumentato di morte o SSE (HR 1,55; IC al 95% 1,05-2,30; $p=0,03$). L'impiego dei DOAC ha dimostrato un rischio

significativamente aumentato di embolia sistemica nei pazienti con TVS di più lunga durata (HR 3,35; IC al 95% 1,45-7,77; $p=0,005$) rispetto al warfarin; mentre, nei pazienti che sono passati da un anticoagulante orale all'altro, l'utilizzo per primo di DOAC vs warfarin non si è dimostrato associato in modo statisticamente significativo a un aumento di SSE (HR 1,42; IC al 95% 0,68-2,96; $p=0,35$).

In conclusione, In questo studio di coorte multicentrico sulle strategie anticoagulanti per la TVS, il trattamento con DOAC era associato a un rischio più elevato di SSE rispetto all'uso di warfarin anche dopo aggiustamento per altri fattori confondenti. Questi risultati sembrerebbero mettere in discussione l'assunzione dell'equivalenza tra DOAC e warfarin nel contesto di TVS, evidenziando la necessità di studi clinici prospettici randomizzati per determinare le strategie di trattamento più efficaci per la TVS.

Pur riconoscendo i limiti del lavoro di Robinson e Colleghi, tra cui la natura retrospettiva, l'assenza di un laboratorio centralizzato per la revisione degli ecocardiogrammi e l'assenza di informazioni sulle dosi dei DOAC impiegate e sull'aderenza al trattamento, è evidente come il messaggio che ne scaturisca sia senz'altro importante. Inoltre, poiché i risultati provengono da una popolazione ampia (la maggiore disponibile ad oggi in questo contesto clinico), ottenuta mediante una partecipazione multicentrica caratterizzata da un numero rilevante di eventi embolici e analizzata nel corso di un *follow-up* meticoloso, rappresenta un ulteriore elemento di rilievo.

Questo studio pone quindi importanti interrogativi; primo fra tutti sul meccanismo di azione dei DOAC. Se la formazione del trombo si attua ad opera della trombina attraverso la trasformazione del fibrinogeno in fibrina e se l'inibizione diretta o indiretta rappresenta sempre e comunque il meccanismo di tutti gli anticoagulanti orali, perché dunque vi dovrebbero essere differenze di efficacia tra DOAC e warfarin in differenti contesti clinici? La stessa domanda era già stata formulata nel contesto delle protesi valvolari meccaniche, dove l'utilizzo di dabigatran – nello studio di fase II, RE-ALIGN – era associato a un numero maggiore sia di eventi tromboembolici che emorragici rispetto a warfarin, tanto da indurre all'interruzione precoce della sperimentazione stessa.

I diversi meccanismi, quali stasi e danno endoteliale, alla base della formazione del trombo nei diversi contesti clinici della fibrillazione atriale, della tromboembolia venosa e della TVS, come pure le differenze tra vari DOAC e warfarin nella capacità di prevenire la formazione del trombo e di promuoverne la dissoluzione potrebbero avere un ruolo significativo nei risultati fino ad ora osservati. Sicuramente, conoscere il dosaggio impiegato, il tipo di DOAC e l'aderenza al trattamento avrebbe aiutato l'interpretazione del

dato in questo contesto, oltre che sottolineare la necessità di ulteriori studi clinic, possibilmente randomizzati.