

Fibrillazione atriale e neoplasie: metanalisi di confronto tra anticoagulanti orali diretti e warfarin

Tra i possibili scenari clinici in cui valutare l'applicabilità degli anticoagulanti orali diretti (DOAC), quello del paziente oncologico è tra i più interessanti. Infatti, l'infiammazione sistemica, la tossicità degli agenti chemioterapici e lo stato protrombotico legato al cancro in sé sono solo alcuni degli aspetti che possono contribuire a determinare una aumentata incidenza di fibrillazione atriale (FA) e di eventi tromboembolici. In questo setting d'altra parte, si osserva un significativo rischio emorragico intrinseco, specialmente in caso di piastrinopenia o lesioni intracraniche. Tra gli anticoagulanti orali, il warfarin presenta diversi limiti, legati alla necessità di frequenti procedure invasive, alle interazioni con i chemioterapici e alle fluttuazioni dell'assorbimento della vitamina K conseguenti a mucositi, diarrea ed epatopatia. Di fatto solo il 12% dei pazienti oncologici raggiunge valori di INR stabili nel tempo, condizionando negativamente il rischio di eventi ischemici ed emorragici. Per tutte queste ragioni appare evidente il potenziale vantaggio dei DOAC, che possiedono un'emivita più breve, una relazione dose-effetto più prevedibile e minori interazioni farmacologiche. In assenza di trial randomizzati dedicati, le evidenze disponibili sono derivate da studi osservazionali ed analisi post hoc dei trial registrativi.

A partire solo da questi ultimi, un gruppo di autori italiani ha condotto una metanalisi di confronto tra DOAC e warfarin nei pazienti oncologici con FA, valutando inoltre eventuali differenze nei sottogruppi di pazienti con neoplasia attiva o pregressa. Gli studi presi in esame sono stati quelli derivati dai trial ROCKET AF (rivaroxaban), ARISTOTLE (apixaban) ed ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxaban), mentre non sono stati trovati dati relativi al dabigatran. Dall'analisi di 3029 pazienti, non sono emerse differenze significative tra DOAC e warfarin per quanto riguarda l'efficacia intesa come rischio di ictus o di embolia sistemica (RR 0.76, 95% CI 0.52–1.10). D'altra parte, i DOAC hanno conferito un significativo vantaggio in termini di sicurezza, riducendo l'incidenza di episodi emorragici maggiori (RR 0.79, 95% CI 0.63 – 0.99, $p=0.04$, number needed to treat =113) e intracranici (RR 0.12; 95% CI 0.02 – 0.63, $p=0.013$, NNT 68). Questi risultati sono stati confermati sia nei pazienti con neoplasia attiva, che pregressa ($\text{Chi}^2=0,00$; $p=0.95$).

Come evidenziato in diversi studi osservazionali, nei pazienti oncologici con FA si riscontra spesso una sotto-prescrizione di anticoagulanti, spesso imputabile alla percezione di un significativo rischio emorragico. Inoltre, qualora si opti per la terapia, la scelta ricade nella maggior parte dei casi sull'eparina a basso peso molecolare, nonostante non esistano evidenze sulla sua efficacia nella prevenzione dell'ictus nel paziente fibrillante. Con tali presupposti, i risultati di questa metanalisi sono di estrema utilità, suffragando le evidenze a favore di una categoria di farmaci alternativa al warfarin, specialmente dove esistono più dubbi, ovvero nel sottogruppo di pazienti con neoplasia attiva. Uno degli aspetti più innovativi di questa metanalisi risiede proprio nella riproduzione dei risultati a prescindere dalle tempistiche della storia oncologica.

Una potenziale eccezione da tenere in considerazione riguarda i pazienti affetti da neoplasie luminali del tratto gastroenterico, o più in generale, i pazienti con elevato rischio emorragico intestinale conseguente a ulcere o mucositi, in quanto riguardo questo specifico aspetto il warfarin potrebbe essere più sicuro (come suggerito da una sottoanalisi dell'ENGAGE AF-TIMI 48). In ogni caso, la decisione di prescrivere la terapia anticoagulante e la scelta di uno specifico farmaco necessita sempre di un'accurata personalizzazione, che tenga conto oltre che del rischio emorragico, anche di vari fattori quali il rischio trombotico legato alla neoplasia, le interazioni tra farmaci, la funzione epatica e renale.

Bibliografia: Casula, Matteo; Fortuni, Federico; Fabris, Francesca; Leonardi, Sergio; Gnechi, Massimiliano; Sanzo, Antonio; Greco, Alessandra; Rordorf, Roberto. Direct oral Xa inhibitors versus warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation: a meta-analysis, Journal of Cardiovascular Medicine: August 2020 - Volume 21 - Issue 8 - p 570-576 doi: 10.2459/JCM.0000000000001041

