

Le complicanze della terapia anticoagulante nei pazienti con TEV: i dati della realtà italiana

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad una vera e propria rivoluzione dell'anticoagulazione: l'uso degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) sia nei pazienti con fibrillazione atriale, che con tromboembolismo venoso (TEV) è sensibilmente aumentato, limitando il trattamento anticoagulante standard con farmaci parenterali e antagonisti della vitamina K (VKA) a popolazioni di pazienti selezionati. L'efficacia e la sicurezza dei DOAC nella terapia del TEV è nota ed è stata ampiamente confermata anche dagli studi post-marketing, che offrono il vantaggio, rispetto ai trial clinici randomizzati, di costituire una fotografia del mondo reale, includendo vaste popolazioni di pazienti, spesso non rappresentate negli studi registrativi, affette da multimorbilità. Lo **START2 Register** (www.start-register.org) è un registro prospettico osservazionale, italiano, il cui obiettivo è raccogliere dati sull'efficacia e la sicurezza dei trattamenti anticoagulanti cronici nella pratica clinica quotidiana, quali che siano il farmaco utilizzato e l'indicazione al trattamento. Recentemente, sono stati resi noti su *British Medical Journal* i risultati di un'analisi prospettica il cui scopo era esaminare la proporzione e le caratteristiche dei pazienti italiani con TEV trattati con DOAC o VKA e le complicanze, trombotiche ed emorragiche, che si sono verificate durante il follow-up. Lo studio ha coinvolto 2728 pazienti con TEV (trombosi venosa profonda di un arto inferiore e / o embolia polmonare), di età non inferiore a 18 anni, inclusi nel registro START2 da gennaio 2014 a giugno 2018 e per i quali fosse disponibile un follow-up dopo la fase iniziale del trattamento. Di tutti i pazienti inclusi sono stati analizzati i dati demografici, le comorbilità, le caratteristiche dell'evento trombotico indice, la presenza di fattori di rischio per TEV, gli agenti anticoagulanti utilizzati e i relativi dosaggi o TTR (time in therapeutic range) in caso di terapia con VKA, e le terapie concomitanti (con particolare riguardo agli antiplastrinici). Gli endpoint di efficacia e sicurezza erano rappresentati rispettivamente dal tasso di recidiva di TEV e dall'incidenza di sanguinamento maggiore o minore ma clinicamente rilevante. Dai risultati emerge che quasi l'80% dei pazienti è stato trattato con un DOAC e in oltre il 70% dei soggetti la durata dell'anticoagulazione ha superato i 180 giorni. La prevalenza di embolia polmonare sintomatica ed insufficienza renale era più elevata nei pazienti che ricevevano VKA. L'incidenza di complicanze emorragiche era del tutto sovrapponibile nei due gruppi di trattamento mentre è stato osservato un tasso significativamente più alto di recidiva di TEV nella coorte dei pazienti in terapia con DOAC (HR 2,15, $p=0,018$). Occorre precisare che la più alta incidenza di eventi trombotici nella coorte DOAC non si è verificata nella prima fase del trattamento, ma dopo 180 giorni di terapia (2,73% vs 0,49%, nei pazienti trattati con DOAC e VKA, rispettivamente; $p < 0,0001$). Tuttavia, la mortalità per tutte le cause era più alta nei soggetti trattati con VKA (5,9%) rispetto ai pazienti che assumevano DOAC (2,6%, $p < 0,001$): questa differenza era principalmente dovuta al numero significativamente più alto di decessi attribuiti a cause diverse dal trattamento anticoagulante.

I risultati dello studio, che rappresenta una fotografia della gestione dei pazienti con TEV in Italia, offrono diversi spunti di riflessione. Innanzitutto, emerge un'aderenza alle raccomandazioni delle linee guida da parte dei medici italiani che trattano la quasi totalità dei pazienti con DOAC preferendoli ai VKA; questi ultimi, tuttavia, sono riservati ai pazienti ritenuti più fragili, più complessi come quelli con embolia polmonare, cancro, insufficienza renale ed in concomitante trattamento con anti-plastrinici. Il dato inaspettato e sorprendente è indubbiamente il tasso significativamente più alto di complicanze trombotiche nei pazienti in terapia con DOAC, che si è manifestato dopo i primi 6 mesi di trattamento. Una spiegazione di questo risultato può risiedere nella probabile diminuzione della compliance dei pazienti alla terapia anticoagulante, evento sicuramente meno frequente nei soggetti trattati con VKA a causa di un monitoraggio più rigoroso tramite controlli periodici dell'INR; inoltre, non sono da sottovalutare la nota variabilità inter-individuale nelle concentrazioni plasmatiche dei DOAC, ben documentata per i pazienti con fibrillazione atriale, e la possibilità che il medico prescrittore abbia ridotto la dose del farmaco trascorsi i 6 mesi dall'evento indice, senza registrare tale cambiamento nel database.

Seppur con le limitazioni di uno studio osservazionale e la mancanza di alcune rilevanti informazioni (primi tra tutti i dati sulla compliance dei pazienti al trattamento con DOAC), questa analisi del mondo reale

sottolinea ancora una volta l'importanza di un'adeguata informazione dei pazienti anticoagulati e di uno stretto monitoraggio della terapia con DOAC al fine di mantenere alta l'aderenza alle prescrizioni ed evitare gravi complicanze.

Bibliografia

1. Palareti G, Antonucci E, Legnani C, et al. Bleeding and thrombotic complications during treatment with direct oral anticoagulants or vitamin K antagonists in venous thromboembolic patients included in the prospective, observational START2-register. *BMJ Open* 2020; 10: e040449.