

## **Rischio di frattura in corso di terapia anticoagulante: DOAC e AVK a confronto.**

Come è noto, l'uso prolungato degli antagonisti della vitamina K (AVK) è associato ad un potenziale effetto dannoso sul tessuto osseo: infatti, gli AVK agiscono bloccando la reazione di gamma-carbossilazione dei residui di acido glutammico sui fattori II, VII, IX e X della coagulazione ma anche sull'osteocalcina ed altre proteine della matrice ossea, interferendo quindi sulla loro sintesi e, di conseguenza, sul normale trofismo dell'osso. Recentemente, è stato indagato se anche l'uso degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) potesse essere correlato ad un effetto simile, tuttavia le evidenze finora presenti in letteratura sono di bassa qualità e non univoche: in particolare, nessuno studio ha incluso pazienti naive alla terapia anticoagulante orale (TAO), nè ha indagato la potenziale relazione tra durata dell'esposizione all'anticoagulante ed il rischio di frattura. Pertanto, un gruppo di ricercatori canadesi, coordinati da Na He, ha indetto uno studio di coorte (1) con l'obiettivo di confrontare il rischio di fratture ossee associate all'assunzione di DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) rispetto agli AVK in pazienti con nuova diagnosi di fibrillazione atriale non valvolare (FANV), e di valutarne la correlazione con la durata della TAO. Utilizzando le informazioni registrate nei database amministrativi della regione canadese del Quebec, sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti di età pari o superiore a 40 anni con nuova diagnosi di FANV, che avevano iniziato una TAO con DOAC o AVK tra il 2011 e il 2014. I ricercatori hanno considerato come significativa, per poter determinare degli effetti biologici, un'esposizione al farmaco anticoagulante di almeno 180 giorni. L'outcome primario era rappresentato dall'incidenza di ricovero ospedaliero per frattura (anca, vertebra, omero, avambraccio o polso) e di osteoporosi complicata da frattura patologica. La popolazione in studio era costituita da 10,306 (40.2%) pazienti in terapia con DOAC e 15,357 (59.8%) in terapia con AVK; i pazienti che assumevano DOAC erano mediamente più giovani, e meno frequentemente affetti da diabete mellito, ipertensione arteriosa, insufficienza renale cronica, malattie respiratorie, demenza o ictus. Durante il follow up, complessivamente, si sono verificate 464 fratture con un tasso grezzo di incidenza di 13,2 (12,0 -14,4) per 1000 anni-persona. È stato dimostrato che la terapia con DOAC per un periodo  $\geq$  180 giorni è associata ad una riduzione del 35% del rischio di frattura rispetto all'assunzione degli AVK, mentre non è stata riscontrata alcuna differenza nel tasso di frattura per una minore durata di utilizzo (HR 1,10; 95% CI 0,79 - 1,53). Tale effetto "protettivo" dei DOAC non veniva modificato da età, sesso, malattia renale cronica (noto fattore di rischio per

sviluppo di osteoporosi e fratture), osteoporosi preesistente, storia di fratture o cadute. Per quanto riguarda il tipo di frattura, la terapia con DOAC è stata associata a una significativa diminuzione del tasso di fratture dell'anca (tassi di incidenza grezzi 3,2 vs 8,6 per 1000 persone-anno) e di osteoporosi complicata da frattura patologica (tassi di incidenza grezzi 0,4 vs 1,8 per 1000 persone-anni) rispetto all'uso degli AVK.

In termini pratici quindi, dallo studio giunge una conferma del vantaggio in termini di sicurezza dell'uso dei DOAC rispetto agli AVK, anche per quanto riguarda l'impatto sul tessuto osseo, aspetto particolarmente rilevante dato che gli anziani sono i principali fruitori della terapia anticoagulante a lungo termine. Si tratta di un'ulteriore prova a favore della scelta dei DOAC come terapia anticoagulante di prima linea, così come raccomandato dalle linee guida internazionali.

### **Bibliografia**

1. He Na, Dell'Aniello S, Suodi Zhai S, et al. Risk of Fracture in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Initiating Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020 Jul 28; pvaa094.