

I DOAC nei pazienti con epatopatia avanzata: sono una valida alternativa allo *standard of care*?

Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) trovano indicazione per la prevenzione del cardioembolismo nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) e per il trattamento del tromboembolismo venoso (TEV); tuttavia, il loro utilizzo è controindicato nei pazienti con epatopatia avanzata (classe CHILD PUGH C, B per rivaroxaban), poiché questi soggetti sono stati esclusi dai trial regolatori. Dal momento che, ad oggi, sono poche le evidenze in letteratura riguardo all'efficacia e la sicurezza dei DOAC nei pazienti epatopatici, un gruppo di ricercatori italiani, coordinati dal dott. Danilo Menichelli, dell'Università di Roma La Sapienza, ha condotto una meta-analisi (1) allo scopo di valutare il profilo di rischio ischemico ed emorragico dei DOAC rispetto allo standard of care rappresentato da antagonisti della vitamina K (AVK)/eparina a basso peso molecolare (EBPM) nei pazienti con epatopatia avanzata (ALD) o cirrosi. Gli autori hanno definito ALD tutti i tipi di epatopatia non compresi negli studi regolatori dei DOAC e pertanto nella meta-analisi sono stati inclusi pazienti con cirrosi, indipendentemente dal punteggio CHILD-PUGH, pazienti con livelli di transaminasi e di bilirubina rispettivamente di almeno 2 e 1,5 volte il limite superiore e soggetti con Fibrosis-4 score (FIB-4) > 3,25. L'endpoint primario dello studio era rappresentato dall'incidenza di qualsiasi sanguinamento, in particolare di emorragia maggiore, gastrointestinale, ed intracranica. Come endpoint secondario, è stata valutata l'efficacia dei DOAC nella riduzione della mortalità complessiva, dell'insorgenza di cardioembolismo e della recidiva o progressione di trombosi venosa profonda (TVP) o embolia polmonare (EP). L'analisi ha incluso 12 studi: 10 studi di coorte osservazionali (9 retrospettivi e 1 prospettico) e 2 studi clinici randomizzati per un totale di 43.532 pazienti con epatopatia avanzata o cirrosi, di cui 27.574 (63,3%) erano in trattamento con DOAC e 15.958 assumevano AVK/EBPM. Dai risultati emerge come i DOAC abbiano ridotto l'incidenza di sanguinamento maggiore del 61%, e di emorragia intracranica del 52%, mentre non è stata osservata nessuna differenza nella riduzione del sanguinamento gastrointestinale. L'uso dei DOAC è stato anche associato ad una riduzione della progressione della TVP e della recidiva di TEV dell'82%, mentre non sono state registrate differenze riguardo alla riduzione dell'incidenza di cardioembolismo e della mortalità generale rispetto a AVK/EBPM, ad eccezione del sottogruppo di pazienti in FANV nei quali i DOAC si sono mostrati più efficaci limitatamente a quest'ultimo aspetto. I medesimi risultati sono stati osservati anche nel sottogruppo dei pazienti con cirrosi conclamata per quanto riguarda la riduzione di emorragia intracranica e di progressione/recidiva di TVP.

Complessivamente, i risultati dello studio suggeriscono quindi un chiaro vantaggio nell'uso dei DOAC rispetto ad AVK/EBPM nei pazienti con epatopatia avanzata o cirrosi che necessitano di un trattamento anticoagulante per FANV o TEV: infatti, i DOAC riducono il rischio di sanguinamento maggiore e intracranico garantendo una protezione adeguata dal cardioembolismo e dalla recidiva di TEV.

Seppur con diverse limitazioni, prima tra tutte l'eterogeneità del campione, stante l'inclusione nella definizione di ALD di pazienti con vari tipi e gradi di epatopatia, di cui peraltro non è noto il profilo emostatico basale, questi risultati, se confermati in trial di confronto, potranno semplificare in futuro la gestione dell'anticoagulazione nei pazienti epatopatici. Infatti, l'uso dei DOAC permette l'assunzione di una dose fissa di farmaco, indipendente dal monitoraggio dei parametri coagulativi, che peraltro spesso sono alterati in corso di epatopatia; inoltre, il migliore profilo di sicurezza dei DOAC, associato ad un'efficacia sovrapponibile rispetto a AVK/EBPM, offre una maggiore protezione in questi pazienti che, proprio per la storia naturale della loro malattia, si

trovano “in bilico” tra unincremento del rischio trombotico ed unamaggior tendenza al sanguinamento.

Bibliografia

1. Menichelli D, Ronca V, Di Rocco A, et al. Direct oral anticoagulants and advanced liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2021;51:e13397.