

Cosa guida la scelta della terapia dopo la fase acuta del TEV? Risultati dello studio WHITE

Dopo un primo episodio di tromboembolismo venoso (TEV), le linee guida internazionali raccomandano una terapia anticoagulante iniziale con eparina a basso peso molecolare (EBPM) seguita da anticoagulanti orali diretti (DOAC), o antagonisti della vitamina K (AVK) per almeno 3-6 mesi; dopo questa fase, tutti i pazienti dovrebbero essere rivalutati dal medico che ha il compito di stimare i rischi di recidiva e sanguinamento di ogni paziente e scegliere se interrompere o proseguire, e con quali modalità, la terapia antitrombotica. Questa decisione si basa essenzialmente sulla natura del TEV (se secondario a un fattore di rischio transitorio e rimovibile o meno) ma può essere influenzata da molti altri fattori tra cui le preferenze del paziente, la presenza di malattie concomitanti e, non ultimo, il supporto del sistema sanitario locale nella sovvenzione di regimi non terapeutici dei farmaci antitrombotici e di trattamenti alternativi all'anticoagulazione. Poiché vi sono poche evidenze in letteratura su come questo aspetto venga affrontato dai medici nella pratica clinica quotidiana, un gruppo di ricercatori, coordinati da Gualtiero Palareti, ha indetto lo studio WHITE (1), i cui risultati sono stati da poco pubblicati su *Internal and Emergency Medicine*. L'obiettivo principale dello studio è stato quello di valutare le ragioni che hanno guidato la decisione dei medici sulla modalità di gestione dei pazienti al termine della terapia acuta dopo un episodio di TEV in vari paesi, con condizioni socio-economiche e sistemi sanitari sensibilmente diversi. Si tratta di uno studio prospettico, osservazionale, che ha coinvolto 79 centri di Medicina Interna o Vascolare in 7 paesi (Cina, Repubblica Ceca, Polonia, Portogallo, Russia, Slovacchia e Tunisia). Dei 1240 pazienti con diagnosi di TEV arruolati nello studio, sono state raccolte in un database centrale informazioni riguardanti le caratteristiche di base, gli eventi indice, il tipo e la durata della terapia anticoagulante e la decisione sul trattamento dopo la fase acuta. I risultati mostrano che il 58% dei pazienti ha avuto un TEV non provocato; la distribuzione del tipo di evento indice è stata significativamente diversa tra i paesi ($P < 0,001$), essenzialmente per l'elevato tasso di embolia polmonare (EP) riportato nei pazienti arruolati in Repubblica Ceca. La terapia anticoagulante iniziale è durata in media 6 mesi: come atteso, la durata dell'anticoagulazione in caso di eventi non provocati è stata in media leggermente più lunga rispetto a quella in caso di TEV secondario, ma la differenza ha raggiunto la significatività statistica solo in Repubblica Ceca ($P = 0,006$) e Slovacchia ($P = 0,007$). Solo pochissimi pazienti hanno ricevuto una terapia anticoagulante per meno di 90 giorni, mentre un trattamento per oltre 180 giorni è stato somministrato ad una percentuale di pazienti variabile, che va dal 34,4% della Cina al 65,4% della Tunisia. Per quanto riguarda il tipo di farmaco usato, i DOAC sono stati impiegati in oltre l'85% dei pazienti in Cina, Polonia, Portogallo, Russia e Repubblica Ceca, nel 52% dei pazienti in Slovacchia e in nessun paziente in Tunisia, dato che riflette la disponibilità e i costi di questi farmaci nei vari paesi. Complessivamente, l'anticoagulazione è stata interrotta solamente nel 20% dei casi, estesa in circa la metà, e shiftata su altri farmaci antitrombotici (principalmente sulodexide o aspirina) nei restanti pazienti, con differenze significative tra i vari paesi: infatti, mentre in oltre la metà dei pazienti in Russia, Cina e Portogallo si è optato per una continuazione della terapia anticoagulante, in Polonia, Tunisia e Slovacchia i medici hanno preferito proseguire con altri farmaci antitrombotici. Nell'85% dei pazienti che hanno continuato l'anticoagulazione, è stato scelto un DOAC e nel 17% dei casi la dose dell'anticoagulante è stata ridotta. Sorprendentemente, la natura provocata/non provocata del TEV non ha influenzato la decisione sull'estensione del trattamento così come il sesso, l'età e la presenza di fattori di rischio cardiovascolare; viceversa, le probabilità di continuare la terapia sono state più alte tra i soggetti con EP rispetto a quelli con trombosi venosa profonda (TVP) isolata e nei pazienti con concomitanti malattie. Inoltre, considerando solo i pazienti con TVP isolata, anche la presenza o meno di segni di sindrome post trombotica (PTS) ha spinto i medici a proseguire l'anticoagulazione a lungo termine o sostituirla con un altro farmaco antitrombotico piuttosto che interrompere ogni trattamento.

I risultati dello studio, di notevole rilevanza clinica poiché basati su dati provenienti dal mondo reale, offrono lo spunto per varie riflessioni. Innanzi tutto, è stata confermata la preferenza, sia da parte dei medici che dei pazienti, per i DOAC, ove disponibili, come farmaci di prima scelta per il trattamento della fase acuta del TEV. In secondo luogo, se da un lato lo studio ha mostrato un'aderenza alle raccomandazioni

delle linee guida limitatamente alla durata della terapia in acuto (che raramente è stata inferiore ai 3 mesi), questo non si è verificato nella scelta sulla prosecuzione dell'anticoagulazione a lungo termine che non sembra essere stata influenzata dalla natura provocata o idiopatica dell'evento, né dal sesso, né dall'età dei pazienti, considerati da sempre importanti fattori di rischio per recidiva di TEV. Dai dati è emerso inoltre che i medici, anche operanti in realtà socio-economiche diverse, nella loro pratica clinica quotidiana preferiscono valutare la globalità delle problematiche dei loro pazienti senza farsi influenzare dalle "classificazioni" imposte dalle linee guida e sono in generale restii ad interrompere del tutto il trattamento anticoagulante, preferendo piuttosto shiftarlo su altri farmaci antitrombotici o su dosaggi ridotti nei pazienti valutati a rischio di recidiva intermedio allo scopo di mantenere una sorta di "protezione" per il paziente.

Bibliografia

1. Palareti G, Bignamini A, Cini M, et al. Unprovoked or provoked venous thromboembolism: not the prevalent criterion to decide on anticoagulation extension in clinical practice of various countries—the prospective, international, observational WHITE study. *Intern Emerg Med* 2021 Jul 27;1-12.