

■ PATOLOGIA TROMBOTICA

Rischio emorragico negli anziani in terapia con NAO

La disponibilità in pratica clinica dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) è un'importante innovazione nella prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV). Tra questa nuova classe di farmaci, dabigatran, inibitore diretto della trombina, disponibile da oltre sei anni e approvato in molti Paesi, vanta un'esperienza clinica su oltre 6 milioni di anni/pazienti. Inoltre è una molecola che, oltre ai dati emersi dagli studi, annovera diverse pubblicazioni di real life, che confermano i dati di sicurezza ottenuti nei trial. Tra queste è recente la pubblicazione di una vasta analisi indipendente dei dati dell'assicurazione statunitense Medica-

re, che rileva un minor rischio di sanguinamenti maggiori con dabigatran rispetto a rivaroxaban nella prevenzione dell'ictus, in pazienti con FANV.

► Studio indipendente

Lo studio retrospettivo (novembre 2011 - giugno 2014) di Graham et al.¹ ha valutato il rischio di ictus tromboembolico, sanguinamenti intracranici, sanguinamenti maggiori extracranici, inclusi sanguinamenti gastrointestinali e mortalità in 118.891 pazienti con età >65 anni con fibrillazione atriale non valvolare, naïve al trattamento con dabigatran o rivaroxaban, coperti dal programma di assistenza sanitaria Medicare. Altre caratteristi-

che dei pazienti erano: età >85 anni nel 10%, stessa percentuale per soggetti con compromissione renale; il 35% era ad elevato rischio emorragico (HAS-BLED score >3) e il 15% circa a rischio di caduta. L'analisi retrospettiva di coorte di pazienti naïve ha compreso in totale 52.240 pazienti in terapia con dabigatran (150 mg 2/die) e 66.651 pazienti in terapia con rivaroxaban (20 mg 1/die).

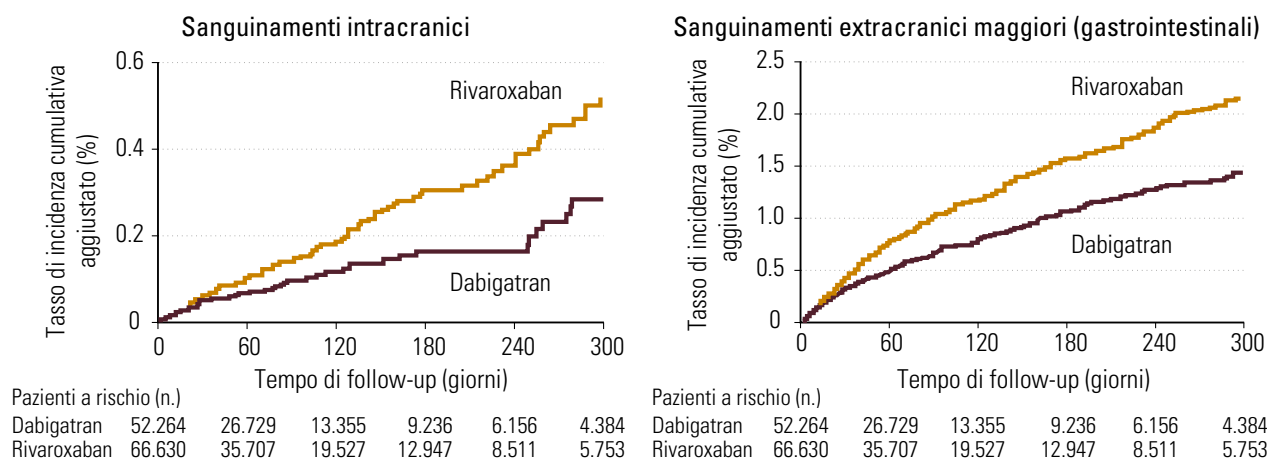
► Risultati

Il trattamento con rivaroxaban 20 mg 1/die rispetto a dabigatran 150 mg 2/die è risultato associato a (figura 1):

- riduzione non statisticamente significativa di rischio di ictus tromboembolico (HR, 0.81; 95%CI, 0.65-1.01; p=0.07);
- incremento statisticamente significativo di sanguinamenti intracranici (ICH: HR, 1.65; 95%CI, 1.20-2.26; p=0.002);
- incremento statisticamente significativo di sanguinamenti extracranici maggiori (HR, 1.48; 95%CI, 1.32-1.67; p<0.001), inclusi i sanguinamenti gastrointestinali (HR, 1.40; 95%CI, 1.23-1.59; p<0.001);

Figura 1

Rischio di sanguinamenti intracranici ed extracranici maggiori (gastrointestinali)¹



- incremento non statisticamente significativo della mortalità (HR, 1.15; 95% CI, 1.00-1.32; $p=0.051$).

Al contrario, nei pazienti di età >75 anni o con punteggio CHADS2 >2, l'uso di rivaroxaban è risultato associato ad un modesto ma significativo aumento della mortalità rispetto a dabigatran.

Gli autori dell'analisi commentano che nel 2014, negli USA l'utilizzo di rivaroxaban era 2 o 3 volte superiore a quello di dabigatran, a causa di una erronea percezione del rischio di sanguinamenti associata a dabigatran. Tuttavia, l'analisi dei dati dimostra che è rivaroxaban ad essere associato ad un rischio più alto di sanguinamenti rispetto a dabigatran; questa conclusione è confermata anche da altri studi di real life relativi ai NAO.

► Conclusioni

In questo confronto diretto di pazienti con FANV trattati con dabigatran o rivaroxaban, l'uso di rivaroxaban è stato associato con aumenti statisticamente significativi del rischio di emorragia intracranica e sanguinamento maggiore extracranico, tra cui sanguinamento gastrointestinale, e possibilmente con un aumento della mortalità in pazienti più anziani o quelli con più elevato rischio di base di ictus.

Nell'editoriale di JAMA², Anna Parks e Rita Redberg, commentano: "Questo studio presenta dati che emergono dal mondo reale, inoltre su pazienti anziani, che costituiscono la gran parte della popolazione con FA. Queste informazio-

ni aggiuntive devono portare a preferire dabigatran piuttosto che rivaroxaban, per i pazienti con fibrillazione atriale".

Un ulteriore elemento di sicurezza, da non dimenticare o sottovalutare, è che ad oggi dabigatran è l'unico anticoagulante orale non-antagonista della vitamina K per cui esista un farmaco approvato (idarucizumab), per le situazioni d'emergenza in cui è necessario inattivare immediatamente l'effetto anticoagulante.

Bibliografia

1. Graham DJ et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016; 176 (11): 1662-1671.
2. Parks AL, Redberg RF. Comparing non-vitamin K oral anticoagulants: where we are now. *JAMA Intern Med* 2016; 176 (11): 1672.