- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.157 Wed, 02 Jul 2025, 04:19:01

Marco Bellizzi
Dirigente Farmacista, ASST Valtellina ed Alto Lario, Ospedale Civile di Sondrio

Anticoagulanti orali diretti sicurezza ed efficacia in un contesto di real-world evidence

Le Linee guida internazionali indicano gli anticoagulanti orali diretti (DOAC o NAO), apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaxoxaban, in commercio da pochi anni, come prima scelta per la profilassi del cardioembolismo nei pazienti affetti da Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) di primo riscontro.[1] Tale classe di molecole è inoltre indicata per la profilassi ed il trattamento degli eventi tromboembolici (trombosi venosa profonda - TVP ed embolia polmonare - EP). Vista la recente commercializzazione, le prescrizioni risultano in costante aumento. Ciò suscita interesse in merito alla valutazione della sicurezza e dell'efficacia in un contesto di *real-world evidence*. A tal proposito, sono di seguito illustrati due articoli riguardanti l'utilizzo dei NAO.

SSRI co-medication with NOAC or VKA does not increase hospitalisation for bleeding: A retrospective nationwide cohort study in Austria 2010-2015

Sheikh Rezaei S, Mittlböck M, Reichardt B, Wolzt M. Int J Geriatr Psychiatry 2019;1-6.

Obiettivi. I nuovi anticoagulanti orali (NAO) e gli antagonisti della vitamina K (VKA) sono utilizzati per la profilassi ed il trattamento degli eventi tromboembolici. Una delle potenziali interazioni farmacodinamiche è rappresentata dall'aumento del rischio di sanguinamenti derivante dall'associazione tra VKA ed inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRI). Si è pertanto condotto tale studio allo scopo di stabilire in maniera retrospettiva la percentuale di rischio di sanguinamento in riferimento all'associazione NAO/VKA ed SSRI. **Metodi.** Il gruppo di lavoro ha estrapolato i dati dei pazienti che presentavano una concomitante prescrizione di NAO o VKA ed SSRI da un apposito database di 13 fondi assicurativi sanitari austriaci, che provvedono alle coperture per i residenti. L'estrazione dei principi attivi è stata effettuata per ATC: B01AF01, B01AF02 e B01AE07 per i pazienti con NAO; B01AA per pazienti con VKA; N06AB02, N06AB03, N06AB04, N06AB05, N06AB06, N06AB07, N06AB08, N06AB09 e N06AB10 per i pazienti con SSR; N06AA, N06AC, N06AF, N06AG e N06AX per identificare i pazienti in terapia con altri antidepressivi (ADTx). Al fine di individuare gli eventi emorragici sono state utilizzate le diagnosi di dimissione ospedaliera del periodo 2010-2015, selezionate per evento: sanguinamento gastrointestinale, emorragia cerebrale e anemia da sanguinamento. **Risultati.** La coorte comprendeva 50.196 donne e 31.308 uomini; tra questi, 892 pazienti hanno avuto un totale di 987 ospedalizzazioni per eventi emorragici. L'evento più frequente è risultato essere il sanguinamento gastrointestinale (588 casi, 59.6%), seguito dall'emorragia cerebrale (344 casi, 34.8%) e dall'anemia da sanguinamento (55 eventi, 5.6%). Il rischio di sanguinamenti è risultato esser simile tra le associazioni SSRI-anticoagulanti (NAO o VKA) e ADTx-anticoagulanti ($p = 0.51$). L'associazione SSRI o ADTx e NAO ha mostrato un maggior rischio di sanguinamento in confronto all'associazione SSRI o ADTx con VKA (1.21, 95% CI:1.05-1.40; $p=0.0097$). Il rischio di sanguinamenti gastrointestinali annuali è stato significativamente più elevato in pazienti che assumevano NAO rispetto a quelli in terapia con VKA (RR of 1.53, 95% CI: 1.28-1.84; $p < 0.0001$). L'emorragia cerebrale è stata rilevata più spesso in pazienti in terapia con VKA, rispetto ai NAO, ma in modo statisticamente non significativo ($p=0.12$). Per i pazienti in terapia con SSRI e VKA è stato rilevato un rischio di insorgenza di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.157 Wed, 02 Jul 2025, 04:19:01

anemia da sanguinamento due volte maggiore, se comparato con pazienti in terapia con ADTx e NAO (rischio di evento per paziente/anno 0.0008 vs 0.0004). **Conclusioni.** Dall'analisi retrospettiva delle dimissioni ospedaliere emerge che le associazioni SSRI-VKA o SSRI-NAO presentano un impatto minimo o nullo sul rischio di sanguinamenti clinicamente rilevanti se confrontate al concomitante utilizzo di anticoagulanti e altri antidepressivi. Ciò disattende la convinzione che la terapia anticoagulanti (NAO o VKA) - SSRI produca un aumento del rischio di eventi da sanguinamento in pazienti trattati cronicamente.

Non-vitamin K oral anticoagulant use in the elderly: a prospective real-world study – data from the REGIstry of patients on Non-vitamin K oral Anticoagulants (REGINA)

Mauro Monelli, Mauro Molteni, Giuseppina Cassetti, Laura Bagnara, Valeria De Grazia, Lorenza Zingale, Franca Zilli, Maurizio Bussotti, Paolo Totaro, Beatrice De Maria, and Laura Adelaide Dalla Vecchia. Vasc Health Risk Manag 2019;15:19-25.

Scopo. Diversi studi riguardanti la prevenzione di eventi trombo-embolici in pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) hanno dimostrato un'efficacia dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) pari o superiore rispetto al Warfarin, anche per pazienti ultrasettantacinquenni. Paradossalmente, scarseggiano i dati relativi alla popolazione ultraottantenne, nonostante questa presenti il più alto rischio di sanguinamento grave ed ictus. Tale studio si è preposto di stimare la sicurezza e l'efficacia dei NAO in una popolazione anziana in presenza di (presentante) comorbidità rilevanti. **Pazienti e Metodi.** Lo studio REGIstry of patients on Non-vitamin K oral Anticoagulants (REGINA) è uno studio prospettico osservazionale che ha arruolato, consecutivamente, pazienti con FANV che hanno iniziato una terapia anticoagulante con NAO stabilendo un follow up ad un anno (controlli a 1, 6, 12 mesi). Come *end-point* primari sono stati utilizzati la percentuale di incidenza sanguinamenti maggiori (*Major Bleeding*, MB) e la percentuale di incidenza di sanguinamenti clinicamente rilevanti non maggiori (*Clinically Relevant Non-Major Bleeding*, CRNMB). Gli *end-point* secondari, invece, hanno riguardato l'incidenza di 1) embolia sistemica e stroke, 2) ospedalizzazione, 3) morte e 4) effetti avversi farmaco-correlati. Attraverso la redazione di un *Case Report Form* elettronico (eCRF), che include parametri quali età, sesso, peso, altezza, *Body Mass Index* (BMI), ritmo cardiaco, terapie concomitanti, *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) per poter quantificare le comorbidità, CHA2DS2-VASc *score*,[2] HAS-BLED,[3] sono stati annotati registrati i dati necessari alla realizzazione dello studio. **Risultati.** Sono stati arruolati 227 pazienti di età pari a 81.6±6.1 anni (*range* 67–95 anni; il 59.4% ≥80 anni). Il valore mediano di CHA2DS2-VASc *score* era pari a 5 e quello di HAS-BLED pari a 4. La velocità di filtrazione glomerulare stimata era di 59.27±24.12 mL/min. All'atto del *follow up*, sono stati rilevati 10 sanguinamenti maggiori (incidenza = 4.4%; 95% CI: 1.7%–7.17%) e 23 CRNMB (incidenza = 5,7%; 95% CI: 2.68%–8.72%). Sono stati inoltre registrati 2 eventi ischemici cerebrali (incidence of 0.88%; 95% CI: 0.84%–0.92%), 23 ospedalizzazioni NAO-correlate e nessuna morte NAO-correlata. **Conclusioni.** Sebbene il numero di pazienti arruolati sia limitato, appare evidente l'efficacia e la sicurezza dei NAO in una popolazione complessa come quella anziana includente ultraottantenni, in presenza di FANV e comorbidità. Tali risultati, seppur sommari, indirizzano i cardiologi verso la prescrizione di NAO in una popolazione ad alto rischio di eventi tromboembolici.

BIBLIOGRAFIA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, et. al. 2016. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.157 Wed, 02 Jul 2025, 04:19:01

Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). Eur Heart J 2016; Aug 27.
2. Management of Atrial Fibrillation 2016 - ESC Clinical Practice Guidelines.
3. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) to Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation. Chest 2010;138(5):1093-100.