

Anno 17
Numero 3 - 2022

MM

Medicina Multidisciplinare



EXPERT PANEL MEETING ITAHFA

Report finale

infodyn[™]
health tech company
EDIZIONI

Registrazione del Tribunale di Milano
n. 812 del 24/10/2005

Direzione, redazione e amministrazione
Viale Brianza, 22 - 20127 Milano

Progetto grafico
InfoDyn™ srl

Coordinamento editoriale
InfoDyn - Milano
Tel. +39 02 89693750
Fax +39 02 201176
info@medicinamultidisciplinare.it

Stampa
Grafismi

Sito Internet
www.medicinamultidisciplinare.it

Editore
InfoDyn™ srl. Nessuna parte di questa pubblicazione
può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente
senza l'autorizzazione dell'editore.

Norme per gli Autori
Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili
del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini
allegate.
L'accettazione dei contributi è comunque subordinata
alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di
eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed
al parere del direttore responsabile.

Norme generali
Il contenuto del testo va redatto utilizzando un pro-
gramma di videoscrittura e salvato con estensione
.doc o .txt. Il testo, compresa la bibliografia, eventuali
illustrazioni (tabelle, grafici, figure) nel numero che
l'Autore ritiene necessario va inviato in un file ad
alta risoluzione (con le illustrazioni salvate in formato
pdf, jpg o eps). L'articolo deve essere composto in
lingua italiana e strutturato come segue: 1. Titolo,
2. Nomi per esteso degli autori e istituto di apparte-
nenza, indirizzo e recapito telefonico dell'Autore cui è
destinata la corrispondenza 3. Bibliografia essenziale.
Il materiale da pubblicare va indirizzato a: Medici-
na Multidisciplinare c/o InfoDyn Viale Brianza, 22
20127 Milano.

Avvertenze ai lettori
L'Editore declina ogni responsabilità derivante da er-
rori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di
prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il
lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo
riferimento alla bibliografia relativa.

EXPERT PANEL MEETING ITAHFA



Report finale

Sommario

<i>La rivalutazione del paziente fibrillante</i>	5
<i>Dosaggi ridotti</i>	5
<i>Anticoagulanti orali: quali interazioni nel paziente in politerapia?</i>	9
<i>Impatto del peso sulla terapia della fibrillazione atriale</i>	11
<i>Funzionalità renale ed uso degli anticoagulanti orali</i>	15
<i>L'uso dei doacs nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche</i>	17
<i>Abbassamento dei dosaggi doac</i>	19
<i>Casi clinici</i>	22

La rivalutazione del paziente fibrillante

La gestione del paziente in terapia con NAO, nella pratica clinica, include tante problematiche:

- Gestione del follow-up;
- Gestione del paziente complesso;
- Appropriatelyzza dei dosaggi;
- Importanza della funzione renale;
- Interazioni farmacologiche;
- Eventuale sospensione per effettuare altre procedure.

Nella tabella che segue vediamo una proposta di gestione del follow-up in base alla tipologia del pazien-

te. Vengono anche elencati gli esami previsti ad ogni visita.

La gestione del paziente complesso, anziano e/o con più fattori di rischio implica la gestione del rischio trombotico e del rischio di sanguinamento. I rischi ischemico ed emorragico aumentano entrambi con l'aumento dell'età indipendentemente dall'utilizzo di anticoagulanti; tuttavia, senza anticoagulanti, il rischio trombotico è maggiore nei gruppi di età più elevata. Una delle principali proble-

matiche associate alla terapia anticoagulante, soprattutto nei pazienti anziani, è il rischio di sanguinamento.

Questo può essere valutato con vari score, tra cui il più usato è l'HAS-BLED score. Il trattamento dei fattori di rischio modificabili e potenzialmente modificabili è fondamentale per ridurre il rischio di sanguinamento. Tuttavia, esso non rappresenta una controindicazione alla terapia anticoagulante, anzi in tali pazienti si osserva un beneficio anche maggiore.

Tipologia di paziente	Esami previsti	Timing dei controlli
Pazienti con età <75 anni e con clearance della creatinina > 60 ml/min (Cockcroft-Gault)	Emocromo, funzionalità renale (creatinina e clearance della creatinina), funzionalità epatica	Annuale
Pazienti con età > 75 anni e/o con clearance della creatinina 30-60 ml/min (Cockcroft-Gault)	Emocromo, funzionalità renale (creatinina e clearance della creatinina), funzionalità epatica	Semestrale
Pazienti con clearance della creatinina 15-30 ml/min (Cockcroft-Gault)	Emocromo, funzionalità renale (creatinina e clearance della creatinina), funzionalità epatica	Trimestrale

Doacs vs avk in pazienti fa: endpoint primario di efficacia e sicurezza per fasce di età.

Il lavoro di Kato et al. (Ageing Res Rev. 2019 Jan; 49:115-124) ha dimostrato che:

- Nelle analisi dei singoli sottogruppi di pazienti anziani, non vi erano interazioni statisticamente significative tra età e beneficio del trattamento per l'endpoint primario di efficacia (Ictus/SEE) in alcuno degli studi sui NAO;
- Dabigatran e rivaroxaban: interazione significativa dell'età sull'endpoint primario di sicurezza;
- Non si è verificata nessuna interazione, in relazione all'età con apixaban ed EDOXABAN nel rischio di sanguinamento rispetto al warfarin.

Dosaggi ridotti

Nel seguito elenchiamo le motivazioni più frequenti che portano i clinici ad utilizzare dosaggi ridotti fuori indicazione:

- Disfunzione renale lieve o moderata;
- Pazienti anziani > 80 aa;
- Storia di sanguinamenti;
- Pregressi interventi chirurgici;
- Farmaci concomitanti che aumentano il rischio di sanguinamento (aspirina);
- Difficoltà di interpretazione/applicazione criteri di riduzione più complessi di apixaban.

Nel seguito parleremo di terapia anticoagulante nella FA e vedremo nel dettaglio una sottoanalisi dei pa-

zienti ad alto rischio dello studio ENGAGE (af Timi 48).

Nel lavoro di Kamel et al apparso su Stroke (H. Kamel et al. Stroke. 2016 March ; 47(3): 895-900) si presenta un modello aggiornato di ictus tromboembolico che sottolinea l'importanza del substrato sistemico e atriale, nonché del ritmo, nello spiegare la relazione tra FA e ictus.

In questo modello, l'invecchiamento ed i fattori di rischio sistemico vascolare causano un substrato tissutale atriale anomalo, o cardiopatia atriale, che può provocare fibrillazione atriale e/o tromboembolismo. Una volta che la FA si sviluppa, l'aritmia provoca disfunzione contrattile e stasi, con ulteriormente aumenta del ri-

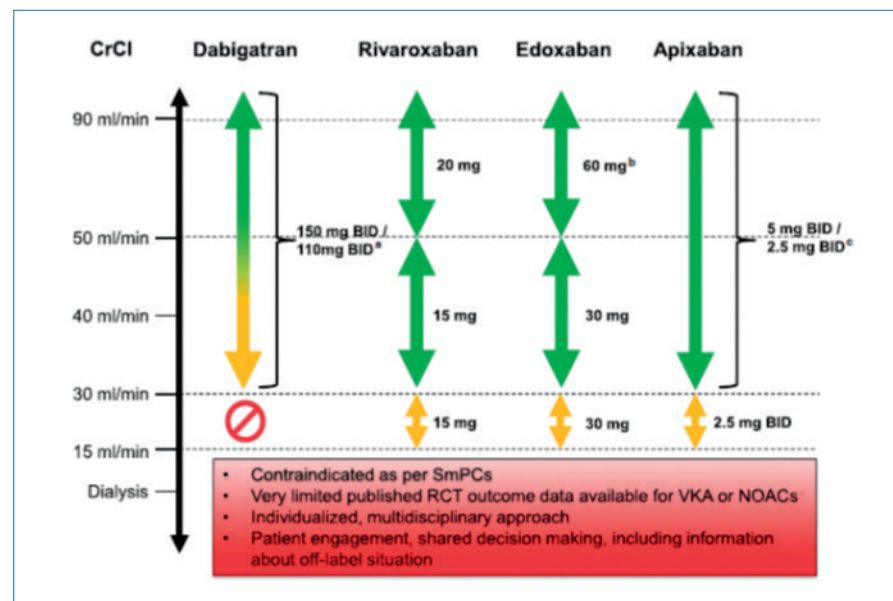


Figura 1

schio di tromboembolismo. Inoltre, nel tempo l'aritmia provoca un rimodellamento strutturale dell'atrio, peggiorando così la cardiopatia atriale e aumentando ulteriormente il rischio di tromboembolismo.

Parallelamente, i fattori di rischio sistemici aumentano il rischio di ictus attraverso altri meccanismi al di fuori dell'atrio, come l'aterosclerosi delle grandi arterie, la disfunzione sistolica ventricolare e l'occlusione dei piccoli vasi cerebrali in situ. Una volta che si verifica l'ictus, i cambiamenti autonomici e l'infiammazione post-ictus possono aumentare transitoriamente il rischio di fibrillazione atriale.

Nella meta-analisi di Ruff et al (Ruff et al. Lancet 2014;383:955-62) che confronta NOAC e Warfarin in termini di stroke e sanguinamenti maggiori, si vede chiaramente come l'utilizzo dei NOAC sia da preferire. Analogo risultato si è avuto considerando il rischio medio relativo di sanguinamenti per tipo (gastrointestinali, stroke emorragico o altri).

Per quanto riguarda il dosaggio: si ritiene che regimi di dosaggio fisso con

nuovi OAC aumentino l'aderenza; tuttavia regimi a dose ridotta sono indicati in alcuni pazienti. Si ricorda che alcuni DOAC richiedono una riduzione della dose esclusivamente in base alla funzione renale ed altri richiedono criteri aggiuntivi. Il follow-up dei pazienti fragili dovrebbe includere un monitoraggio regolare (ogni 3-6 mesi) della funzionalità renale e dei farmaci concomitanti. Nell'immagine che segue sono rappresentati i dosaggi suggeriti in base alla funzione renale (*fig. 1*). Analogamente, vediamo come gesti-

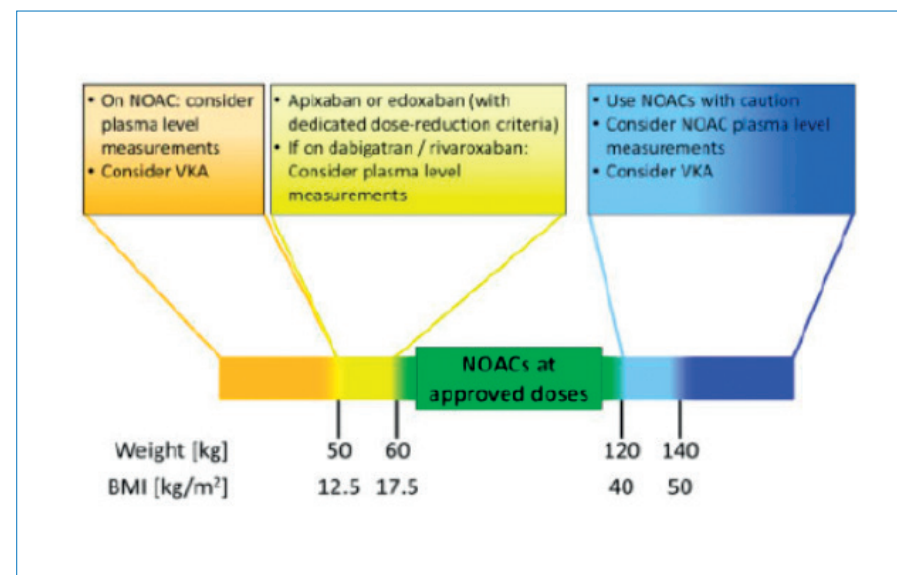


Figura 2

re i dosaggi in base al peso del paziente (*fig. 2*) e nei casi di insufficienza epatica (*fig. 3*).

Le interazioni dei DOAC con altri farmaci sono state ampiamente descritte nel lavoro di Foerster et al. (Clinical pharmacokinetics – 2020 – 59; 967-980) i cui punti chiave sono i seguenti:

- Le concentrazioni plasmatiche di anticoagulante orale diretto (DOAC) sono strettamente associate con l'efficacia e la sicurezza della terapia con DOAC. I farmaci concomitanti possono aumentare o diminuire l'esposizione ai DOAC modificando la biodisponibilità e/o la clearance dei DOAC;
- I farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento dei pazienti sono frequentemente prescritti in quanti stiamo parlando di pazienti complessi o che presentano insufficienza renale. Le attuali linee guida spesso non includono una gestione pratica e attenta delle interazioni farmacologiche in quanto queste spesso non sono state studiate;
- Invece di evitare combinazioni di farmaci con DOAC, cosa che può

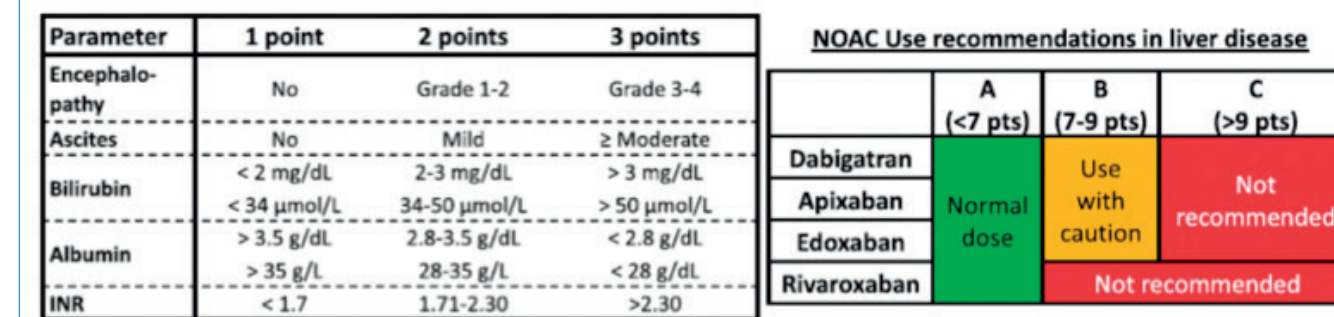


Figura 3

essere impossibile, dovrebbero essere condotti più studi DDI e dovrebbero essere studiate nuove strategie come aggiustamenti della dose basati sul monitoraggio;

- Tuttavia, gli aggiustamenti della dose DOAC basati su misurazioni della concentrazione non possono essere raccomandati perché attualmente mancano dati basati sull'evidenza;
- Nello schema che segue (*fig. 4*) è rappresentato un algoritmo decisionale per la terapia con DOAC in cui vengono considerati anche i dosaggi.

Presentiamo inoltre uno strumento per il monitoraggio dei pazienti con AF in terapia con DOAC.

Le linee guida si sono focalizzate prevalentemente sulla selezione del paziente e l'inizio della terapia, sfiorando solamente le indicazioni per il monitoraggio dei pazienti ed il follow-up. Le visite di follow-up, per queste terapie a lungo termine, dovrebbero essere effettuate con 3 obiettivi:

1. Assicurare un uso appropriato dei DOAC;
2. Massimizzare l'aderenza;
3. Minimizzare i sanguinamenti.

A tal proposito, il lavoro di Gladstone JD et al. In Ann Int Med pub. On line 30 June 2015 riporta lo schema di monitoraggio mostrato in *figura 5*.

Nel seguito si seguirà nel dettaglio il lavoro di Gencer et al. “Edoxaban versus Warfarin in high-risk patients with atrial fibrillation: A comprehensive analysis of high-risk subgroups” pubblicato su American

Heart Journal Volume 247, May
2022, Pages 24-32.

Introduzione: L'endpoint primario prespecificato per questa analisi è il net clinical outcome (NCO), definito come composito di: Stroke/SEE,

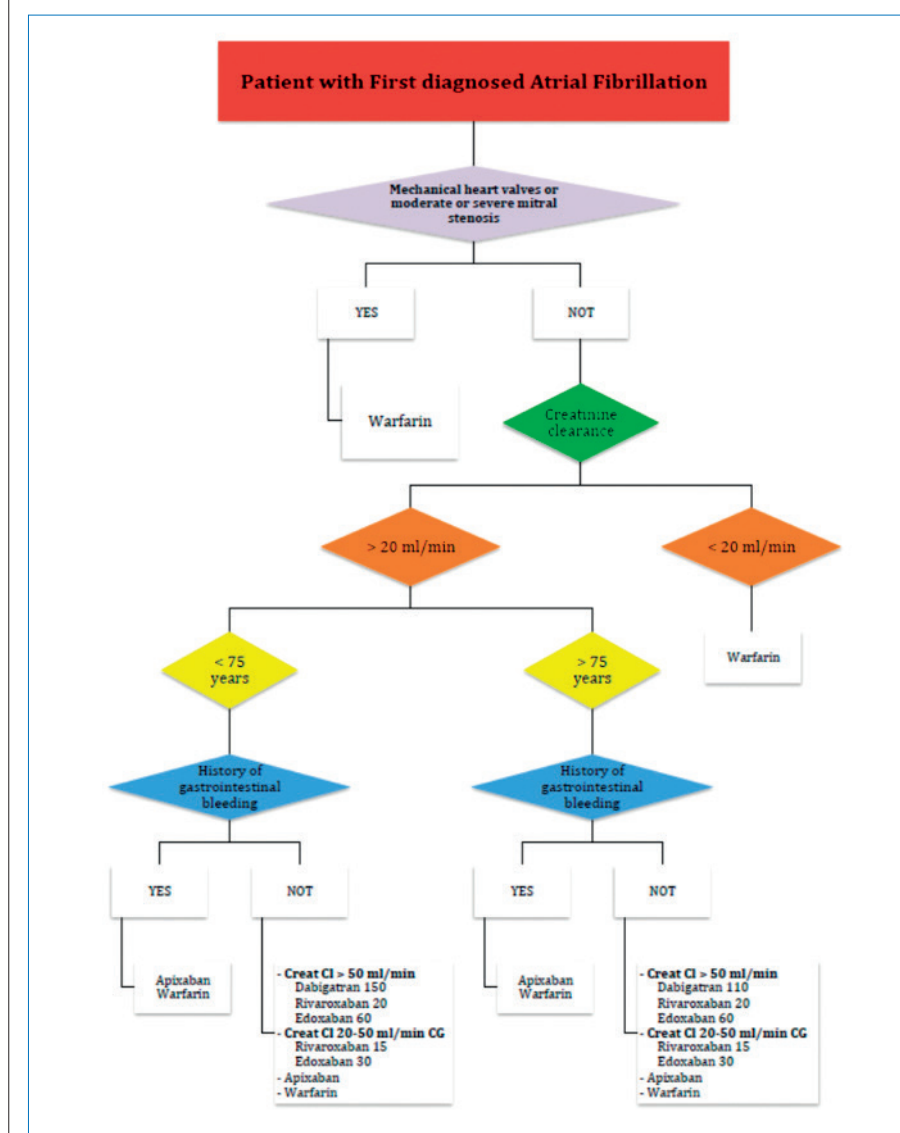


Figura 4

HEALTH STATUS SINCE LAST ASSESSMENT	
Any new relevant medical problems, ED visits/hospitalizations?	Y / N
Any embolic events (stroke / TIA / systemic embolism)?	Y / N
A ADHERENCE WITH DOAC THERAPY	
1 or more missed doses in an average week?	Y / N
B BLEEDING RISK ASSESSMENT NB: a YES to any of the following requires individualized assessment & does not imply that DOAC should be discontinued	
Severe epistaxis? Hemoptysis?	Y / N
Excessive or unusual bruising / hematomas?	Y / N
GI bleed / melena / BRBPR / hematemesis?	Y / N
Hematuria? Abnormal vaginal bleeding?	Y / N
Concerning daily headache or subdural hematoma symptoms?	Y / N
Decreasing hemoglobin or new anemia?	Y / N
C CREATININE CLEARANCE / RENAL FUNCTION	
Latest eGFR / creatinine:	Y / N
Is eGFR less than 50ml/min?	Y / N
If YES, calculate CrCl (see back)	Y / N
Any recent dehydrating illness or medications added/changed? i.e. diuretics	Y / N
D DRUG INTERACTIONS (review all concomitant medications)	
ASA / other antiplatelets?	Y / N
NSAID?	Y / N
Other drug interactions? (Review med list / OTCs; see back)	Y / N
E EXAMINATION	
Blood pressure:	Y / N
Elevated BP? (sBP greater than 160 mmHg)	Y / N
Symptomatic hypotension?	Y / N
Significant gait impairment / imbalance / high risk for falls?	Y / N
F FINAL ASSESSMENT & RECOMMENDATIONS	
Patient appears stable from the anticoagulation standpoint	
Benefits of continued DOAC therapy outweigh risks for this patient	
Recommend continue current DOAC at same dose	
Recommend continue current DOAC with a dose adjustment (specify)	
Stop DOAC & recommend start alternate stroke prevention therapy (specify)	
Other action taken:	

Figura 5

Sanguinamenti maggiori, Mortalità per tutte le cause.

Obiettivo dell'analisi:

- Valutare il profilo rischio-beneficio in sottogruppi di pazienti ad alto rischio (effetto di singoli fattori di rischio);
- Identificare sottogruppi di pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente della terapia con edoxaban rispetto ad AVK (effetto combinato di multipli fattori di rischio);
- Individuare eventuali eterogeneità nell'effetto del trattamento per supportare al meglio le decisioni cliniche.

Metodi:

Identificazione dei sottogruppi ad alto rischio. I sottogruppi da inserire in questa analisi dovevano presentare le seguenti caratteristiche:

- Presenza di fattore di rischio noto per essere correlato ad eventi avversi nei pazienti FA, o comunque di alto interesse clinico;
- Oggetto di una precedente sottoanalisi pubblicata dello studio ENGAGE-AF ;
- Nel braccio warfarin, incidenza significativamente più elevata del NCO nel sottogruppo ad alto rischio rispetto al corrispondente sottogruppo complementare non ad alto rischio.

Il braccio warfarin ci fornisce infatti una stima di quanto questi pazienti siano a maggior rischio rispetto a quelli che non hanno il fattore di rischio considerato.

Seguendo questa definizione, alcuni sottogruppi che sono stati oggetto di sottoanalisi dell'ENGAGE non sono rientrati in questa analisi (genere, diabete, compromissione epatica).

Popolazioni di riferimento per le diverse analisi statistiche

Gli eventi che contribuivano al calcolo del NCO erano i primi eventi registrati nell'intero periodo dalla randomizzazione alla fine dello studio nella ITT Population.

I sanguinamenti maggiori sono stati valutati nella Safety Population.

Suddivisione della popolazione in gruppi a rischio crescente:

- 0-1 fattori di alto rischio
- 2 fattori di alto rischio
- 3 fattori di alto rischio
- ≥4 fattori di alto rischio

Risultati:

- 12 sottogruppi individuati:
1. Anziani (≥75aa);
 2. Aumentato rischio di caduta;
 3. Compromissione renale moderata (CrCl 30-50 mL/min);
 4. Pregresso stroke/TIA;
 5. Concomitante SAPT;
 6. VKA naïve;
 7. Storia di scompenso cardiaco (HF);
 8. Malattia valvolare (VHD);
 9. Cancro;
 10. Pregressa malattia coronarica (CAD);
 11. Etnia asiatica;
 12. Peso corporeo molto basso (<55 kg).

In tutti i sottogruppi individuati, il tasso annualizzato di NCO nel braccio warfarin è maggiore per i pazienti ad alto rischio vs il resto dei pazienti che non presentavano quella caratteristica.

Net clinical outcome:

- Nei pazienti ad alto rischio, edoxaban ha ridotto il NCO in maniera significativa vs warfarin;
- In 7/12 sottogruppi, edoxaban ha ridotto il NCO in maniera significativa vs warfarin;
- Negli altri 5, il NCO è simile a warfarin, con riduzione numerica (n.s.) in 4/5.

STROKE/SSE

Nei pazienti ad alto rischio, outcome primario di efficacia ridotto in maniera significativa vs warfarin.

Major bleeding

Nei pazienti ad alto rischio, outcome

primario di sicurezza ridotto in maniera significativa vs warfarin.

NCO per categorie a rischio crescente:

- Nel braccio warfarin il tasso di NCO aumenta con l'aumentare del numero di fattori di rischio presenti (P trend < 0.001);
- Aumento della riduzione assoluta di rischio all'aumentare del numero di fattori di rischio presenti.

Conclusioni:

- I pazienti anziani con FA hanno un rischio elevato sia di ictus che di sanguinamento;
- I NAO, e in particolare apixaban

ed EDOXABAN, dovrebbero essere preferiti nel paziente anziano con FA per il loro più favorevole profilo di rischio/beneficio;

- Nella real life l'uso della dose ridotta è molto comune specialmente nel paziente fragile e con co-morbidità anche in assenza di specifica indicazione da RCP;
- Il dosaggio dei NOAC dovrebbe essere ridotto nei pazienti in cui è prevista un eccesso dei livelli plasmatici del farmaco, ma l'età da sola non dovrebbe essere un criterio di riduzione.

Anticoagulanti orali: quali interazioni nel paziente in politerapia?

La fibrillazione atriale (FA) è il disturbo del ritmo cardiaco più comune, con circa 33,5 milioni di persone colpite in tutto il mondo: all'età di 75 anni, più del 10% della popolazione avrà sviluppato la FA. È ben noto che la FA aumenta il rischio di ictus tromboembolico; tuttavia, la FA aumenta anche il rischio di altre condizioni altrettanto morbose come l'insufficienza cardiaca. Di conseguenza, anche nell'era moderna dell'anticoagulazione, i tassi di mortalità tra i pazienti con fibrillazione atriale rimangono fino a 2 volte superiori rispetto ai tassi di mortalità tra i soggetti senza fibrillazione atriale. Per molti pazienti, la fibrillazione atriale ha anche un importante effetto negativo sulla qualità della vita, simi-

le a quello osservato nei pazienti con malattia coronarica che richiede un intervento coronarico percutaneo (PCI) o dopo un infarto del miocardio. La politerapia è definita come l'utilizzo di più farmaci contemporaneamente. Questa condizione è conseguenza della coesistenza, nella stessa persona, di molteplici patologie croniche, che richiedono numerosi trattamenti farmacologici. I rischi della politerapia sono principalmente dovuti al rischio di interazioni tra farmaci, ma anche tra farmaci e patologie o tra farmaci e cibo. Inoltre è noto che la politerapia è associata a una riduzione dell'aderenza al trattamento farmacologico. Riassumiamo di seguito tutte le caratteristiche farmacocinetiche e farma-

codinamiche più importanti. Ci sono aspetti simili ma altri profondamente diversi, che possono portare a considerazioni di tipo clinico nel momento che il medico deve scegliere quale NAO prescrivere.

Iniziando dalle caratteristiche comuni:

- Hanno tutti una breve emivita;
- Hanno tutti una rapida insorgenza d'azione, massimo in 4 ore raggiungono la concentrazione massima (anche se questo dato nella slide non viene riportato);
- Sono tutti substrato delle PgP (potenti inibitori delle PgP ne aumentano la concentrazione plasmatica, e potenti induttori delle PgP al contrario ne riducono la concentrazione plasmatica).

Queste sono invece le differenze:

Biodisponibilità:

- Il Dabigatran è un profarmaco, deve essere attivato a livello gastrico da un processo enzimatico, per questo ha una biodisponibilità così bassa;
- Il Rivaroxaban viene assorbito diversamente a seconda che venga assunto con il cibo o meno. A digiuno è circa dell'66% mentre a stomaco pieno arriva al 100%.

Importanza di assumerlo sempre dopo un pasto altrimenti cambia il suo assorbimento (se il pz dimentica una compressa e l'assume in un momento diverso della giornata avrà una concentrazione ematica differente)

Eliminazione:

- Dabigatran viene escreto dal rene per l'80%;
- Apixaban e Rivaroxaban vengono escreti prevalentemente per via epatica (rispettivamente 70 e 65%) e in parte dal rene (rispettivamente 30 e 35%);
- Edoxaban ha un'eliminazione bilanciata, 50% rene e 50% fegato, senza però passare attraverso il citocromo P450, in particolare nel suo isomero Cyp 3A4, che è quello responsabile del metabolismo della maggior parte dei farmaci.

Interazioni farmacologiche:

- Diversi farmaci, interazioni comuni;
- Attività piastrinica;
- Isoenzimi del citocromo P450 3A4, 2J9 e della P-GP;
- Pathways metaboliche;
- Variazioni di PH gastrico (Dabigatran);
- In maniera minore nel metabolismo di Edoxaban. Il metabolismo e l'escrezione di rivaroxaban, apixaban ed edoxaban sono modulati dalla P-gp, CYP3A4 e CYP2C9;
- L'assunzione concomitante di inibitori del citocromo può porre i

pazienti a rischio di sanguinamento, l'assunzione di induttori del citocromo può porre i pazienti a rischio di tromboembolismo;

- Ci sono evidenze che l'intensità di questi effetti può variare tra i diversi NOAC. È stato dimostrato che il citocromo CYP 3A4 è coinvolto;
- Le interazioni farmacologiche, soprattutto quanto combinate ad altri fattori che possono alterare i livelli plasmatici dei NOAC, sono un aspetto importante e vanno prese in considerazione nella scelta del NOAC specifico per il paziente specifico;
- Edoxaban è minimamente coinvolto nel metabolismo mediato dal citocromo CYP 3A4 (<4%)1. L'inibizione degli enzimi P450 ha un ruolo insignificante nelle interazioni farmacologiche di Edoxaban;
- L'eliminazione mediata dall'enzima CYP3A4 del è coinvolta in maniera rilevante per Rivaroxaban e Apixaban;
- La P-gp gioca un ruolo importante nel meccanismo d'interazione di tutti i NOAC;
- L'inibizione competitiva delle P-gp può portare a un incremento dei livelli plasmatici dei NOAC e molti farmaci utilizzati nei pazienti con FA inibiscono le P-gp;
- Solo lo studio ENGAGE AF ha previsto la riduzione della dose di edoxaban in pazienti trattati con potenti inibitori della P-gp.

Interazioni per pazienti oncologici

Finora, l'unico RCT pubblicato specificamente rivolto ai pazienti oncologici deriva dallo studio HOKUSAI-VTE Cancer che confronta edoxaban con EBPM in pazienti con TEV (ma non AF). Edoxaban si è dimostrato non inferiore rispetto all'endpoint primario

di TEV ricorrente e sanguinamento maggiore; mentre il TEV ricorrente tendeva a essere più basso con edoxaban, il sanguinamento maggiore era più alto (guidato da un aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale superiore nei pazienti con cancro gastrointestinale).

Conclusioni

- La nuova guida EHRA 2018 riconosce all'edoxaban un profilo migliore in termini di interazioni farmacologiche per via della quasi assenza delle interazioni sul CYP 3A4;
- Anche Dabigatran è privo di interazioni sul CYP ma possiede una bassa biodisponibilità, la sua cinetica è influenzata anche dal Ph gastrico e non ha dati specifici nel paziente oncologico;
- Edoxaban è il primo NOAC che porta evidenze cliniche favorevoli circa l'associazione con i farmaci antineoplastici e con quelli che inibiscono le P-gp nei pazienti con cancro;
- Nella scelta del DOAC, un fattore determinante è costituito dalle interazioni farmacologiche ed edoxaban è il NOAC che ne possiede meno;
- Viene indicato che Edoxaban è l'unico NOAC che presenta uno studio RCT che studia nello specifico i pazienti con cancro e TEV.

Impatto del peso sulla terapia della fibrillazione atriale

Pazienti obesi

Prevalenza dell'obesità: il 53% della popolazione Europea è in sovrappeso, il 40-50% di questi è obeso.

- I pazienti sovrappeso ed obesi hanno un'incidenza aumentata di AF: HR per AF 1.46 nelle donne, 1.52 negli uomini;
- Il rischio di AF aumenta con il BMI: 4% per ogni punto di BMI;
- La vulnerabilità aritmica è legata all'elevata prevalenza di comorbidità cardiovascolari e stile di vita non sano negli obesi (diabete, sleep apnea, heart failure, ipertensione, stile di vita sedentario, stato pro-infiammatorio, ...);
- Il tessuto adiposo epicardico (EAT) secreta sostanze pro-fibrotiche (secretome) e ha capacità di indurre rimodellamento dell'espressione genica dei canali ionici e delle gap junctions.

Il percorso olistico dell'ABC porta ad una migliore cura del paziente con fibrillazione atriale. L'obesità è indicata come una comorbidità da correggere, così come l'ipertensione e l'apnea, nell'ambito dell'approccio integrato ABC fortemente raccomandato dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia per massimizzare l'effetto delle strategie preventive sulle complicanze e gli eventi associati alla FA (fig. 6).

Trial	Definizione obesità
RE-LY	BW ≥100 kg
ROCKET	BMI ≥35 kg/m²
ARISTOTLE	BMI >40 kg/m² or BW >120 kg
ENGAGE-AF	BMI >40 kg/m²

Figura 7



Figura 6

Il paziente obeso è presente nei trial dei NOAC con le definizioni indicate nella tabella di seguito (fig. 7).

Nello studio RE-LY non sono presenti pazienti obesi; nel ROCKET ce ne sono 620, nell'ARISTOTELE 1003 e 1149 nell'ENGAGE AF (fig. 8).

Trial	N. pazienti	Percentuale di pazienti agli estremi di peso
RE-LY	18113	10% (n=1787) con BMI ≤22.5 kg/m² 10% (n=1787) con BMI >36 kg/m² 17% (n=3079) con peso >100 kg
ROCKET-AF	14625	36,5% (n=5206) con BMI ≥30 kg/m² 13,5% (n=1898) con BMI ≥35 kg/m²
ARISTOTLE	18201	39,4% (n=7159) con BMI ≥30 kg/m² 5,4 % (n=982) con peso >120 kg
ENGAGE AF-TIMI 48	21028	5% (n=1082) con peso ≤55 kg 0,8% (n=168) sottopeso (BMI < 18,5 kg/m²) 24,8% (n=5209) con obesità moderata (BMI da 30 a <35 kg/m²) 10% (n=2099) con obesità severa (BMI da 35 a <40 kg/m²) 5,5% (n=1149) con obesità patologica (BMI ≥40 kg/m²)

Figura 8 - BMI, indice di massa corporea

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dosaggio standard	150 mg x 2/die	20 mg/die	5 mg x 2/die	60 mg/die
Basso dosaggio	110 mg x 2/die	–	–	30 mg/die
Dosaggio ridotto o adattato	–	15 mg/die	2.5 mg x 2/die	30 mg/die
Criteri per la riduzione del dosaggio	Dabigatran 110 mg x 2/die secondo “european label” se: - età ≥80 anni oppure - aumento del rischio di sanguinamento oppure - terapia con verapamil	Clearance della creatinina 15-49 ml/min (formula di Cockcroft-Gault)	Almeno due dei seguenti criteri: - età ≥80 anni - peso ≤60 kg - creatininemia ≥1.5 mg/dl (133 μmol/l)	Almeno uno dei seguenti criteri: - peso ≤60 kg - clearance della creatinina 15-50 ml/min (formula di Cockcroft-Gault) - terapia con ciclosporina o dronedarone o eritromicina o ketoconazolo

Figura 9

identificare coloro che sono a rischio più elevato. Alcune persone in sovrappeso o obese sono “metabolicamente sane” e protette dai disturbi cardiometabolici. Altre no. L’accumulo ectopico di lipidi nel rene è chiamato “rene grasso” o “steatosi renale” e si ritiene che contribuisca alla fisiopatologia della glomerulopatia correlata all’obesità (ORG). La presentazione clinica più comune è la presenza di proteine nelle urine (proteinuria) non nefrosica in lento aumento, seguita da un progressivo declino della funzione renale. I principali reperti istologici sono la glomerulomegalia e le lesioni della glomerulosclerosi focale e segmentale.

Un esito patologico è rappresentato dall’aumento del riassorbimento di sodio da parte dei tubuli prossimali, che tipicamente accompagna l’obesità. Ciò provoca una diminuzione dell’offerta di sodio alla macula densa nel nefrone distale, che si traduce in una vasodilatazione delle arteriole glomerulari afferenti e nell’iperfiltrazione glomerulare. Da un punto di vista clinico, è essenziale differenziare la glomerulosclerosi segmentale focale secondaria all’obesità dai processi glomerulari primari, quindi

è fondamentale un’attenta diagnosi differenziale. La perdita di peso indotta dalla dieta, la chirurgia bariatrica e i farmaci bloccanti del sistema renina-angiotensina sono le misure terapeutiche fondamentali. La perdita di peso è solitamente accompagnata da una riduzione della proteinuria, non solo nell’ORG, ma anche nei pazienti con altre nefropatie proteinuriche. È interessante notare che maggiore è la perdita di peso, maggiore è la riduzione della proteinuria.

Il paziente iperfiltrante

La popolazione con funzionalità renale normale (CrCl >95 ml/min secondo Cockcroft-Gault) ha un tasso molto basso di Ictus/Embolia Sistemica (≤1,1%/anno) in entrambi i bracci di trattamento. Questi risultati possono essere dovuti, almeno in parte, ad un tasso sorprendentemente basso di eventi nel braccio warfarin nei pazienti con una funzionalità renale normale, con un’incidenza di ictus <1%/anno. Negli altri studi sulla FA (ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET) l’incidenza di ictus/embolia sistemica nei pazienti con una funzionalità renale normale è stato sempre >1%/

anno (da 1,05 %/anno a 1,42%/anno). Questi risultati potrebbero essere dovuti al fatto che la qualità dell’anticoagulazione del braccio warfarin nello studio ENGAGE è stata la migliore rispetto a quella degli altri studi concomitanti sulla FA.

Caratteristiche dei pazienti per classe di BMI in ENGAGE-AF

I pazienti obesi sono mediamente: più giovani e più spesso di etnia americana. In storia clinica hanno:

- Meno TIA;
- Più ipertensione;
- Più scompenso cardiaco;
- Più DIABETE MELLITO;
- CHA₂DS₂-VASc score più basso;
- Meno insufficienza renale cronica;
- eGFR sec C-G più elevato.

Le concentrazioni plasmatiche di Edoxaban per le classi di BMI

Le concentrazioni plasmatiche minime di Edoxaban misurate 1 mese dopo la randomizzazione nel gruppo HDE non differivano tra le categorie di BMI. Non ci sono state differenze tra le categorie di BMI nell’attività anti-fattore Xa. Non è stata rilevata alcuna interazione significativa tra vari BMI e gli esiti di ictus/SEE.

Analisi ENGAGE-AF per classi di peso corporeo – farmacocinetica

Le concentrazioni plasmatiche, l’attività esogena anti-FXa e l’inibizione dell’FXa endogeno al basale con HDER erano coerenti nei tre gruppi di peso sia al picco che al minimo il giorno 29. **Outcomes:** Il profilo farmacocinetico/farmacodinamico di edoxaban era simile tra gli estremi di peso corporeo, risultando di efficacia simile ma migliore sicurezza rispetto al warfarin. **Apixaban nei pazienti obesi:** i dati ottenuti dal trial ARISTOTELE hanno fornito evidenza che Apixaban è efficace e sicuro indipendentemente dal peso del paziente. Inclusi I sottopeso (≤60 kg) e gli obesi (>120 kg). **Meta-analisi sui NOAC in pazienti obesi:** Dopo aggiustamento multivariato, sono stati osservati rischi significativamente più bassi di ictus o di evento embolico sistemico negli studi ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI 48 e ARISTOTLE in categorie BMI più elevate rispetto ai pazienti con BMI normale. Lo studio RE-LY ha anche riportato un minor rischio di ictus / evento embolico sistemico nei pazienti obesi, sebbene questi risultati non siano stati corretti. Non ci sono state differenze significative nel rischio di sanguinamento maggiore tra pazienti obesi e pazienti con BMI normale. **Conclusioni meta-analisi:** Una popolazione di particolare interesse è rappresentata dai pazienti obesi di classe III (BMI ≥40 kg/m²) poiché la dose ottimale di un NOAC non è chiara. In effetti, i case report hanno suggerito il fallimento del trattamento nei pazienti gravemente obesi. Tuttavia, i dati dei grandi studi randomizzati controllati sono limitati:

- RELY non ha riportato risultati nei pazienti nella fascia molto alta del BMI;

- Solo 620 pazienti nello studio ROCKET-AF avevano BMI ≥40 kg/m²;
- Lo studio ARISTOTLE non ha riscontrato differenze significative nell’efficacia relativa di apixaban rispetto a warfarin in 1.003 pazienti obesi di classe III (p per interazione = 0,11 per ictus/embolia sistemica), tuttavia la significativa riduzione del sanguinamento con apixaban in pazienti di basso e normale peso è stata attenuata nei pazienti obesi (p per interazione = 0,039; hazard ratio [HR] 0,74; intervallo di confidenza al 95% [CI] 0,35, 1,57 per sanguinamento maggiore in pazienti obesi di classe III);
- Lo studio ENGAGE AF-TIMI 48 ha incluso 1.149 pazienti obesi di classe III e non ha riscontrato alcuna modifica del profilo di efficacia e sicurezza di edoxaban rispetto a warfarin rispetto a ictus/ evento embolico sistemico, sanguinamento o esiti clinici netti.

Sulla base della revisione degli studi pubblicati e delle attuali linee guida, la nostra opinione di esperti sulla gestione dei pazienti obesi con fibrillazione atriale trattati con anticoagulazione per la prevenzione dell’ictus include:

1. L’obesità è un importante fattore di rischio per la fibrillazione atriale. Sebbene un BMI più elevato possa essere associato a tassi di ictus più bassi nei pazienti con fibrillazione atriale, la perdita di peso è ancora raccomandata nei pazienti in sovrappeso e obesi con fibrillazione atriale per ridurre il carico dei sintomi e la comorbidità;
2. Utilizzare il dosaggio standard dei NOAC per gli individui obesi con BMI <40 kg/m²;
3. Nei **pazienti gravemente obesi**

(BMI da 40 a 49 kg/m²), si consiglia di utilizzare **apixaban** o **edoxaban**. A causa dei dati limitati con dabigatran o rivaroxaban, raccomandiamo di valutare le concentrazioni plasmatiche dell’anticoagulante per guidare il dosaggio, passare a un antagonista della vitamina K, oppure passaggio ad apixaban o edoxaban.

Registro ETNA-AF

ETNA-AF (Edoxaban Treatment in routine clinical practice in patients with nonvalvular Atrial Fibrillation) è un programma globale che combina dati da distinti studi non interventistici condotti in Europa, Asia orientale e Giappone in un unico database. I pazienti inclusi nei Registri ETNA –AF saranno seguiti per 2 anni (in Europa per 4 anni). L’obiettivo primario di ETNA –AF è raccogliere informazioni sull’uso di edoxaban nella pratica clinica quotidiana, inclusi i profili di efficacia e sicurezza in pazienti con FANV non selezionati. Nuovi dati confermano l’efficacia e il profilo di sicurezza di LIXIANA® (edoxaban) nella protezione contro il rischio di ictus nelle persone con fibrillazione atriale (FA). Oltre 13.000 pazienti sono stati valutati nella pratica clinica quotidiana a due anni, e i tassi di ictus e sanguinamento riscontrati sono stati in linea con quelli osservati dopo un anno di follow-up e durante il trial clinico randomizzato ENGAGE AF-TIMI 48.

Guida pratica EHRA 2021 Effetti dell’obesità sui livelli plasmatici di NOAC

VKA: L’obesità influisce sulla farmacocinetica dei farmaci, compreso il volume di distribuzione (di farmaci lipofili in particolare) così come la Clearance del farmaco. Numerosi studi sui VKA hanno indicato che i pa-

zienti obesi richiedono dosi maggiori e periodi più lunghi per il raggiungimento di valori di INR terapeutico. **DABIGATRAN:** Un peso inferiore a 50 kg è stato associato a una concentrazione media geometrica di DE superiore del 21% rispetto ai soggetti di peso compreso tra 50 e 100 kg e superiore del 53% rispetto ai pazienti di peso di 100 kg. I punteggi di rischio per ictus e sanguinamento erano positivamente correlati con le concentrazioni plasmatiche.

RIVAROXABAN/APIXABAN: I dati di farmacocinetica sia su rivaroxaban che su apixaban hanno inizialmente riportato variazioni dipendenti dal peso sulla distribuzione del volume e sull'emivita in un intervallo di pesi; tuttavia, questi sono stati ritenuti improbabili per essere clinicamente significativi.

EDOXYBAN: Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48, non sono state osservate variazioni delle concentrazioni plasmatiche di edoxaban o del suo effetto farmacodinamico su FXa tra obesi e normali pazienti con peso.

CONCLUSIONI: Tutti i NOACs sembrano essere sicuri ed efficaci fino a un BMI di 40 kg/m² (escludendo altri fattori clinicamente rilevanti). Con BMI ≥ 40 kg/m² i dati sono meno robusti. Con un BMI ≥ 50 Kg/m² indicate misurazioni del livello plasmatico con uno qualsiasi dei NOACs. Se i livelli plasmatici minimi o di picco siano preferibili è un argomento di ulteriore ricerca; a causa della migliore riproducibilità e correlazione con gli esiti clinici, generalmente consigliamo la misurazione del livello minimo con valutazione del livello di picco solo in casi selezionati.

Pazienti sottopeso

Sia apixaban che edoxaban hanno mostrato efficacia e sicurezza co-

stanti rispetto al warfarin nei pazienti sottopeso rispetto alla popolazione complessiva dello studio.

- Le concentrazioni di farmaco e l'inibizione del fattore Xa non differivano nei pazienti con basso peso corporeo (intervallo 30-55 kg) dai pazienti con peso corporeo medio in un'analisi di ENGAGE AF-TIMI 48;
- Pertanto, entrambi i farmaci possono essere una scelta preferita per i pazienti ≤ 60 kg.

Dabigatran è stato studiato post hoc in pazienti con basso peso corporeo (<50 kg) con efficacia costante rispetto al resto della coorte dello studio, ma un segnale per un aumento degli eventi emorragici nei pazienti con un BMI inferiore.

Studi osservazionali hanno anche suggerito che un basso indice di massa corporea può essere un predittore indipendente di eventi emorragici con dabigatran e una tendenza a un maggiore sanguinamento è stata osservata con dabigatran ad alte dosi in una meta-analisi di pazienti di basso peso.

La CKD frequentemente coesistente può anche renderla un'opzione meno preferibile per i pazienti sottopeso.

Rivaroxaban ha mostrato efficacia e sicurezza simili in un'analisi esplorativa dello studio ROCKET-AF per un peso corporeo inferiore, ma solo i pazienti ≤ 70 kg sono stati confrontati con quelli >70 kg.

Non erano disponibili dati di esito specifici per i pazienti con <60 kg o <50 kg in pazienti trattati con la dose completa di RIVAROXABAN.

Le successive meta-analisi e i dati osservazionali sono rassicuranti per quanto riguarda la sicurezza nei pazienti con basso e grave sottopeso (<50 kg), ma persistono limitazioni (in particolare confusione residua).

Raccomandazioni conclusive in base al BMI

Sulla scorta di evidenze recenti, relative sia a studi di farmacocinetica che di farmacodinamica, è stato proposto un ampliamento delle indicazioni che, in rapporto ai gradi crescenti di obesità, prevede secondo il BMI:

- **Nell'obeso moderato o severo**, cioè con obesità di classe I o II (BMI 30-39 kg/m²): i **DOAC** sono da considerare di impiego corrente, senza specifiche problematiche;
- **Nell'obeso morbid o patologico**, con obesità di classe III (BMI 40-49 kg/m²): si pone in alternativa l'uso del warfarin oppure di **edoxaban o apixaban**, essendo i farmaci con maggiori dati specifici al momento disponibili;
- **Nel super-obeso** (BMI >50 kg/m²) viene sottolineata la carenza di dati per cui l'opzione che emerge è l'impiego del **warfarin**.

Anche nelle raccomandazioni sull'impiego dei DOAC in base al peso, che hanno il vantaggio di essere molto pratiche, è stato proposto un allargamento delle indicazioni:

- **Sotto 35 kg il warfarin** può essere preferito e i DOAC possono essere presi in considerazione con cautela (nel caso con riduzione di dose e con controllo delle concentrazioni plasmatiche);
- **Fra 35 kg e 150 kg i DOAC** possono essere impiegati di preferenza rispetto al warfarin, seguendo le raccomandazioni specifiche relative al dosaggio, tenendo in considerazione nei range più alti di peso e BMI l'entità dei dati specifici effettivamente disponibili;
- **Sopra i 150 kg il warfarin** può essere preferito e i DOAC possono essere presi in considerazione con cautela (nel caso con controllo delle concentrazioni plasmatiche).

Funzionalità renale ed uso degli anticoagulanti orali

Tra la malattia renale cronica, l'insufficienza renale e la fibrillazione atriale c'è una sorta di associazione bidirezionale. Ci sono dei fattori di rischio associati ad entrambe le patologie che fanno in modo che le patologie siano associate e che una possa portare all'altra. Abbiamo una prevalenza di FA nei pazienti con CKD che va dal 16% al 21% nei pazienti non dializzati e che arriva fino al 40% nei pazienti dializzati. Per contro, abbiamo una prevalenza di CKD nei pazienti con FA che va dal 40% al 50%. Il deterioramento della funzione renale porta ad un aumento del rischio emorragico ed ischemico. Sia per i pazienti in terapia con NOAC che quelli in terapia con Warfarin, il rischio di stroke aumenta con il peggioramento della funzione renale. Nel dettaglio, il rischio aumenta un po' di più nei pazienti in terapia con Warfarin. Questo comporta che il vantaggio dei DOAC, considerati tutti assieme in meta-analisi, rispetto al Warfarin è tanto più alto quanto più bassa è la funzione renale. Questo risultato vale sia per lo stroke che per i sanguinamenti. Ricordiamo che per valutare la funzione renale si utilizza il metodo di Cockcroft-Gault in quanto le altre formule tendono a sovrastimare la funzione renale nei pazienti più anziani, ad esempio.

Per quanto riguarda invece l'impiego dei DOAC in relazione alla funzione renale, sappiamo che nella gran parte dei casi di bassa funzione renale è bene ridurre il dosaggio. In pazienti in trattamento con DOAC la funzione renale dovrebbe essere valutata ogni

anno. Se ClCr<60 mL/min allora la valutazione deve essere più frequente. In pazienti con altri fattori di rischio (età, fragilità o multi-morbilità) la funzionalità deve essere valutata più frequentemente soprattutto se in trattamento con Dabigatran.

Nella FA la funzione renale di fatto peggiora nel tempo, indipendentemente dall'anticoagulante che si usa, ad eccezione del Warfarin che comporta un peggioramento della funzione renale più marcato. In breve, scendendo sotto i 30 iniziamo ad avere qualche perplessità nell'uso del DOAC. Se ci avviciniamo ai 15 di filtrato allora tendiamo a lasciare il Warfarin, ma è proprio questo farmaco che fa peggiorare la funzione renale più di tutti gli altri. Si è dimostrato che se paragonati al Warfarin, tutti i DOAC hanno un profilo più favorevole. Il Rivaroxaban ed il Dabigatran sono più protettivi rispetto all'Apixaban. Lo studio ETNA ha invece dimostrato che l'Edoxaban ha un basso tasso di peggioramento della funzione renale nei due anni di trattamento. In particolare, il 90% dei pazienti trattati con Edoxaban non sperimentava un peggioramento nella funzione renale nel follow-up. I pazienti che lo sperimentano sono i pazienti fragili.

Nei pazienti dializzati l'impiego dei DOAC è attualmente controindicato. Viene definito un approccio individualizzato e multidisciplinare che tenga conto anche dei desideri del paziente e ricordando che in questi pazienti il tasso di sanguinamento è molto alto. La tendenza è a non sco-

agulare in quanto negli eventi tromboembolici non abbiamo differenza fra pazienti scoagulati e non ma si paga molto la scelta di scoagulare in termini di sanguinamenti. L'uso di qualsiasi anticoagulante può aumentare il rischio di sanguinamento senza portare benefici.

Nei pazienti nefrotrapiantati c'è il problema delle interferenze degli anticoagulanti con gli immunomodulatori. L'Edoxaban, in questi casi, può essere usato con cautela ma a dose ridotta.

Nei pazienti iperfiltranti, cioè quelli con clearance > 95 mL/min l'edoxaban sembra essere leggermente meno efficace il problema però è comune a tutti i DOAC. Tra l'altro gli iperfiltranti non sono rari da incontrare. In una sottoanalisi dello studio ENGAGE-AF i pazienti iperfiltranti (clearance >95) rappresentavano il 22% del campione, la percentuale di eventi di ictus ed embolia sistemica nell'Edoxaban è leggermente superiore a quella del Warfarin (1.1% vs 0.8% rispettivamente). Per i sanguinamenti invece abbiamo una percentuale di 1.4% con Edoxaban e 2.3% con Warfarin. A livello di beneficio netto l'uso di Edoxaban presenta una efficacia leggermente inferiore ma una sicurezza maggiore.

Utilizzo di edoxaban in pazienti con ckd severa

Un'analisi post hoc dello studio ENGAGE-AF TIMI-48 per i pazienti in trattamento con edoxaban (vs warfarin) la cui CrCl è scesa durante il follow-up al di sotto di

30 ml/min rispetto al valore basale (n. di pazienti = 1202).

- I pazienti con CrCl tra 15 e 29 mL/min erano esclusi dagli studi di fase III;
- Nello studio ENGAGE-AF, in 1.202 pazienti la ClCr è scesa al di sotto di 30 mL/min in corso di studio. L'analisi post hoc su questi pazienti ha mostrato tassi simili di ictus (2.36 vs 1.89 eventi per 100 anni/paziente) e di sanguinamento maggiore (6.83 contro 6.49 eventi per 100 pazienti/anno) rispetto al warfarin;
- Obiettivo dello studio: valutare la sicurezza di edoxaban 30 mg/die in 46 pazienti con FA e filtrato glomerulare compreso tra 15 e 29 mL/min, su cui ci sono pochi dati di real world, con 6 mesi di follow-up;
- L'età media dei pazienti era di 84.6 ± 6.9 anni e il CHA₂DS₂-Vasc medio era 4.1;
- Non sono stati osservati sanguinamenti maggiori, ictus, eventi embolici sistemici o mortalità cardiovascolare. Sono stati osservati alcuni sanguinamenti minori, ma non correlati alla severità dell'insufficienza renale.

Infine si presenta uno studio retrospettivo italiano sulla sicurezza di edoxaban in pazienti con CKD severa. La finalità di questo studio era quella di testare la sicurezza di edoxaban 30 mg/die nei pazienti con grave insufficienza renale e con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) di 15–29 mL/min. In questo studio retrospettivo non

sono stati osservati sanguinamenti maggiori o eventi trombotici. Sono stati osservati solo alcuni sanguinamenti minori. Pertanto, edoxaban 30 mg è efficace ma anche sicuro nei pazienti con grave insufficienza renale cronica.

Tutti gli studi menzionati nelle slide precedenti sono comunque sotto-dimensionati e questi risultati possono essere considerati solo come ipotesi per ulteriori studi, dato anche il basso numero di eventi che si sono verificati.

Anticoagulanti in paziente con malattia renale cronica e fibrillazione atriale non valvolare

- Aumento del rischio di sanguinamento;
- Aumento del rischio di ictus/SEE;
- Antagonista della vitamina K/warfarin – calcifilassi associata a warfarin, nefropatia da warfarin;
- Evidenza di sicurezza ed efficacia dei DOAC;
- Tutti i DOAC hanno un grado di escrezione renale;
- Esclusione dei pazienti con insufficienza renale cronica G4-G5 nella maggior parte degli studi clinici sui DOAC che valutano la sicurezza e l'efficacia della terapia.

Evidenze sull'uso dei doac in pazienti con ckd

Studi effettuati: ROCKET AF 2010, ARISTOTELE 2010, ENGAGE AF-TIMI 2013, RELY 2009

- Tutti gli RCT confrontano l'efficacia e la sicurezza dei DOAC con il warfarin;
- Meta-analisi.

Prevenzione di ictus ed eventi embolici sistemici nei pazienti con FA non valvolare con ClCr >95 e CKD stadio G4.

Una meta-analisi di tutti i 71.683 partecipanti inclusi negli studi RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE e ENGAGE AF-TIMI 48 ha dimostrato che i nuovi anticoagulanti orali hanno un profilo rischio-beneficio favorevole, con riduzioni significative di ictus, emorragia intracranica e mortalità, e con sanguinamenti maggiori simili a quelli del warfarin, ma un aumento del sanguinamento gastrointestinale.

Take home message

- Disfunzione renale e fibrillazione atriale spesso coesistono. I pazienti con fibrillazione atriale e insufficienza renale cronica hanno un aumento del rischio di trombosi, ictus e sanguinamento;
- Tutti i NOAC sono stati testati in ampi studi prospettici randomizzati e hanno dimostrato efficacia e sicurezza nei pazienti con insufficienza renale cronica;
- Il monitoraggio e la ricerca del peggioramento della funzione renale è fondamentale nei pazienti con NVAf;
- I pazienti con ESRD sono particolarmente a rischio sia di tromboembolia che di sanguinamento, ma non esistono raccomandazioni basate sull'evidenza di alta qualità;
- un'attenta selezione dei pazienti per la terapia OAC con FA e CKD possono migliorare i risultati in questa popolazione ad alto rischio.

L'uso dei DOACS nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche

Ricordiamo che la prima indicazione nell'utilizzo dei DOAC è stata la prevenzione del trombo embolismo nella chirurgia ortopedica maggiore. Le linee guida FCSA indicano cosa fare prima della chirurgia in base al tipo di intervento chirurgico (basso rischio o alto rischio) ed alla funzione renale. La sospensione da almeno 24 ore di apixaban, edoxaban e rivaroxaban è prevista sia per interventi a basso rischio che per quelli ad alto rischio, per tutti i livelli di clearance.

Le linee guida EHRA 2021 sulla sospensione degli anticoagulanti orali diretti indicano la possibilità, per il paziente sottoposto ad intervento ad alto rischio emorragico, di non riprendere la terapia in prima giornata ma di considerare nel post-operatorio l'uso di dosi profilattiche di eparina per ridurre il rischio emorragico. Nelle 24-48 ore di sospensione dell'anticoagulante diretto, non c'è indicazione all'uso di eparina a basso peso molecolare. Se l'intervento è programmato ma viene posticipato di qualche giorno allora si può considerare una ripresa del DOAC mantenendo la sospensione richiesta oppure

usare eparina a basso peso molecolare. Bisogna avere una buona conoscenza delle procedure chirurgiche e della loro classificazione in base al rischio emorragico.

Le linee guida EHRA ci dicono che dobbiamo considerare le caratteristiche del paziente e stratificare il suo rischio trombotico insieme alla sua eventuale storia di sanguinamenti. I recenti eventi cardiovascolari, considerare le comorbidità e la funzione renale e le eventuali terapie farmacologiche concomitanti. Fondamentale è anche il tipo di anestesia (ad esempio la spinale).

Per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza della sospensione dei DOAC in previsione di chirurgia programmata, lo studio PAUSE propone uno schema che ripete quanto già detto. Negli interventi ad alto rischio si richiede sospensione per gli inibitori del fattore Xa, di 48 ore, interruzione di 24 ore per basso rischio. Il PAUSE va a valutare l'efficacia di queste sospensioni pensate sulla base delle caratteristiche farmacodinamiche dei farmaci. Lo studio ha dimostrato che

questo approccio è efficace e permette di portare i pazienti ad intervento chirurgico in sicurezza.

Background: 6 milioni pazienti nel mondo sono in terapia con DOAC, in Italia sono oltre 1 milione. Ogni anno, almeno il 10% dei pazienti in terapia anticoagulante va incontro a procedure invasive diagnostiche o terapeutiche. Nei pazienti in terapia con AVK, a causa degli ampi tempi di onset e offset dell'effetto anticoagulante, interruzione seguita da bridging con LMWH, è stato a lungo lo standard della gestione periprocedurale.

Ricordiamo che la prima indicazione nell'utilizzo dei DOAC è stata la prevenzione del trombo embolismo nella chirurgia ortopedica maggiore. Le linee guida FCSA indicano cosa fare prima della chirurgia in base al tipo di intervento chirurgico (basso rischio o alto rischio) ed alla funzione renale. La sospensione da almeno 24 ore di apixaban, edoxaban e rivaroxaban è prevista sia per interventi a basso rischio che per quelli ad alto rischio, per tutti i livelli di clearance. Si veda la tabella che segue per dettagli:

Creatinina clearance	Dabigatran		Apixaban - Edoxaban - Rivaroxaban	
	Chirurgia basso rischio	Chirurgia alto rischio	Chirurgia basso rischio	Chirurgia alto rischio
≥ 80 mL/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50-80 mL/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30-50 mL/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15-30 mL/min	non indicato	non indicato	≥ 36 h	≥ 48 h

Le linee guida EHRA 2021 sulla sospensione degli anticoagulanti orali diretti indicano la possibilità, per il paziente sottoposto ad intervento

ad alto rischio emorragico, di non riprendere la terapia in prima giornata ma di considerare nel post-operatorio l'uso di dosi profilattiche di epa-

rina per ridurre il rischio emorragico. Nelle 24-48 ore di sospensione dell'anticoagulante diretto, non c'è indicazione all'uso di eparina a bas-

so peso molecolare. Se l'intervento è programmato ma viene posticipato di qualche giorno allora si può considerare una ripresa del DOAC mantenendo la sospensione richiesta oppure usare eparina a basso peso molecolare. Bisogna avere una buona conoscenza delle procedure chirurgiche e della loro classificazione in base al rischio emorragico.

I dati disponibili provengono innanzitutto dalle sottoanalisi dei singoli studi registrativi che valutavano ciascun DOAC NELLA PREVENZIONE DELL'ICTUS DEL PZ CON FA (Rely, Rocket Aristotele, Engage) nei quali c'era un'analisi degli outcome per operatori nei pazienti che richiedevano una procedura chirurgica urgente/elettiva durante il corso del trial. Evidenze di aumentato rischio emorragico in correlazione con la strategia di bridging con eparine a basso peso molecolare nella gestione periprocedurale dei DOAC.

Le linee guida EHRA ci dicono che dobbiamo considerare le caratteristiche del paziente e stratificare il suo rischio trombotico insieme alla sua eventuale storia di sanguinamenti. I recenti eventi cardiovascolari, considerare le comorbidità e la funzione renale e le eventuali terapie farmaco-

logiche concomitanti. Fondamentale è anche il tipo di anestesia (ad esempio la spinale).

Per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza della sospensione dei DOAC in previsione di chirurgia programmata, lo studio PAUSE propone uno schema che ripete quanto già detto. Negli interventi ad alto rischio si richiede sospensione per gli inibitori del fattore Xa, di 48 ore, interruzione di 24 ore per basso rischio. Il PAUSE va a valutare l'efficacia di queste sospensioni pensate sulla base delle caratteristiche farmacodinamiche dei farmaci. Lo studio ha dimostrato che questo approccio è efficace e permette di portare i pazienti ad intervento chirurgico in sicurezza.

Conclusioni

- Le procedure chirurgiche e gli interventi chirurgici maggiori sono un evento comune nella vita delle persone anziane che vivono in comunità, compresi i sottogruppi vulnerabili ad alto rischio e molti pazienti sono in terapia anticoagulante;
- I dati dello studio PAUSE e dei registri farmaco-specifici (Dresda) hanno aggiunto alla prova che un tale approccio può essere sicuro ed efficace in molti scenari clinici e

il bridging dell'eparina non ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari, ma era correlato a tassi più elevati di complicanze emorragiche maggiori;

- Un'ulteriore individualizzazione basata sulle caratteristiche del paziente potrebbe migliorare ulteriormente la sicurezza (EMIT);
- Mentre gli interventi chirurgici invasivi richiedono l'interruzione temporanea dei NOAC, molte procedure meno invasive comportano un basso rischio di sanguinamento e può essere eseguito con una terapia NOAC minima o ininterrotta;
- Dopo una procedura con emostasi immediata e completa, i NOAC possono generalmente essere ripresi 6-8 h dopo la fine dell'intervento;
- Tuttavia, le caratteristiche del paziente (inclusi età, rischio di ictus, storia di complicanze emorragiche, farmaci concomitanti, funzionalità renale ecc.) nonché i fattori chirurgici devono essere presi in considerazione per determinare quando interrompere e riprendere un NOAC. Pertanto, i periodi di interruzione del NOAC "predefiniti" possono richiedere un adattamento in base al rapporto rischio/beneficio individuale.

Abbassamento dei dosaggi DOAC

Avendo a che fare spesso con pazienti sempre più anziani e sempre più fragili, dobbiamo spesso fronteggiare il problema delle basse dosi. In realtà il primo problema con pazienti fragili e anziani, oltre a quello della scelta fra bassa dose e dose normale, è se scoagulare oppure no. I dati presentati nel lavoro "Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis" (European Heart Journal, Volume 36, Issue 46, 7 December 2015, Pages 3238–3249) sono dati storici che si riferiscono a quando si potevano fare degli studi fra scoagulare o non scoagulare. Il farmaco in studio è il Coumadin e gli autori hanno ripreso le vecchie cartelle cliniche dei pazienti e hanno assegnato ad ognuno di loro un punteggio HAS-BLED e CHA₂DS₂-VASc. I risultati evidenziano che scoagulare porta sempre dei vantaggi in termini di mortalità. Su pazienti con HAS-BLED molto alto e CHA₂DS₂-VASc molto basso la differenza risulta minima ma in generale la scoagulazione vince. I DOAC non sono tutti uguali ed anche le basse dosi non lo sono. Ogni farmaco ha le sue caratteristiche. Il Dabigatran prevede un cutoff dato dall'età: sopra gli 80 anni si deve passare al 110 mg per 2, sotto gli 80 anni ci si attesta sui 150 mg. Il Rivaroxaban ha un criterio di riduzione della dose (si passa da 20 mg a 15 mg) basato sui dati di funzionalità renale. L'Apixaban prevede il passaggio da 5 mg a 2.5 mg in presenza di almeno 2 delle seguenti 3 condizioni: età superiore agli 80 anni, peso minore di 60 kg, creatinina sierica ≥ 1.5 mg/dL. Per l'Edoxaban invece si prevede il dimezzamento

della dose (da 60 mg a 30 mg) al verificarsi di almeno una tra le seguenti condizioni: clearance creatinina fra 15 e 50 mL/min, peso inferiore ai 60 kg, uso di potenti inibitori P-gp. Andando a valutare l'uso dei dosaggi nei trial e la numerosità dei pazienti a basse dosi, si vede che l'Edoxaban è quello che presenta il campione più numeroso in termini assoluti di pazienti trattati a dose ridotta (n=1784). Alla luce di questa caratteristica e considerando gli endpoint di sicurezza per il dosaggio ridotto, lo studio ENGAGE AF-TIMI 48 trial ha dimostrato che nei pazienti con almeno un criterio di riduzione, l'uso del dosaggio 30 mg si associa ad un miglioramento sensibile degli outcome di sicurezza rispetto ad un'analoga popolazione di pazienti trattati con Warfarin. L'endpoint di efficacia per il dosaggio ridotto ha dimostrato che l'utilizzo della dose dimezzata non compromette l'efficacia del trattamento. Terminiamo con dei dati di registro provenienti dallo studio ETNA-AF in cui sono state studiate le basse dosi son risultati che rispecchiano i dati dell'ENGAGE. Analogamente in uno studio real-world Danese si è dimostrato che il numero di eventi è simile fra bassa dose e dose standard. In ultimo parleremo di uno studio giapponese sull'uso dei DOAC (N Engl J Med 2020; 383:1735-1745) "Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation". Le condizioni per la prescrizione dei DOAC in Giappone sono molto restrittive e molto più severe delle nostre. Lo studio ha valutato una dose ultra bassa di 15 mg che non è prevista. In breve i 15 mg sono sempre meglio di niente. In conclusione possiamo dire che

l'uso delle basse dosi non ci fa perdere di efficacia ma spesso ci fa guadagnare in sicurezza.

Vediamo il dettaglio degli studi registrativi. Lo studio RELY aveva un solo tipo di popolazione con due intensità diverse di trattamento; gli studi ROCKET, ARISTOTELE e ENGAGE avevano invece due tipi di popolazione e si proponeva uno stesso tipo di trattamento. In tre degli studi registrativi è stato verificato come la dose di farmaco fosse in relazione con la concentrazione del farmaco nel plasma e quindi della bioattività del farmaco.

DOSAGGIO BASSO: nello studio RE-LY sono state valutate due diverse intensità di trattamento in una medesima popolazione.

DOSAGGIO RIDOTTO: Negli studi ROCKET AF, ARISTOTELE ed ENGAGE AF due popolazioni diverse sono state esposte ad una stessa intensità di trattamento, ottenuta tuttavia con l'uso selettivo delle due dosi.

La strategia di riduzione del dosaggio è stata applicata in Rocket, Aristotele ed Engage, ma non in RE-LY. L'Engage presenta il campione più numeroso di pazienti nei quali è stata adottata una strategia di riduzione del dosaggio (da 60mg a 30mg).

L'identificazione della dose corretta è diventata più complicata con quattro NOAC disponibili in diversi dosaggi per diverse indicazioni e con diversi criteri di riduzione della dose. Inoltre, è importante prendere in considerazione i farmaci concomi-

tanti, alcuni dei quali possono essere controindicati o provocare interazioni farmacologiche sfavorevoli (vedere la sezione “Farmacocinetica e interazioni farmacologiche dei NOAC”). Inoltre, l’età e la fragilità del paziente (vedere la sezione “NOAC in età avanzata e fragilità”), il peso (vedere la sezione “NOAC in peso corporeo alto e basso”), la funzionalità renale (vedere “NOAC in pazienti con malattia renale cronica o malattia epatica avanzata malattia) e altre comorbidità influenzano la scelta.

Nella prescrizione dei DOAC è bene attenersi alle linee guida ed agli studi registrativi. Quando riduciamo un dosaggio esponiamo il paziente ad un rischio trombotico maggiore senza risparmiarlo del tutto dal rischio emorragico. Relativamente alle interazioni, tutti i NOAC hanno interazioni con la glicoproteina P. Edoxaban viene assorbito nella parte iniziale dell’intestino tenue e questo favorisce la minor interazione della glicoproteina con l’attività e l’assorbimento del farmaco. L’efficacia di edoxaban 30mg è del tutto sovrapponibile a quella del 60mg: i criteri di riduzione di edoxaban evitano la sovraesposizione mantenendo comunque una concentrazione plasmatica adeguata.

ENGAGE-AF: Conclusioni analisi dosaggio ridotto

- La strategia di riduzione della dose è stata progettata per ridurre l’esposizione al farmaco nei pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento;
- Questa strategia è risultata in concentrazione del farmaco e attività anti-FXa significativamente inferiori nei pazienti in trattamento con edoxaban che hanno avuto riduzioni della dose rispetto a quelli che non l’hanno fatto;
- Sebbene i pazienti in cui la dose

è stata ridotta presentassero tassi più elevati di eventi ischemici ed emorragici (inclusi i pazienti in trattamento con warfarin che avevano una riduzione della dose di placebo) e avessero concentrazioni più basse di edoxaban e una minore attività anti-FXa rispetto ai pazienti in cui non era stata ridotta, l’efficacia di edoxaban rispetto al warfarin è stata preservata con una riduzione ancora maggiore dell’incidenza di emorragie maggiori.

Guida pratica EHRA 2021: uso appropriato dei dosaggi

- Algoritmi di dosaggio specifici per i diversi NOAC sono stati valutati in ampi studi clinici di fase III e hanno determinato l’efficacia e la sicurezza documentate dei rispettivi agenti;
- Deve essere utilizzata la dose approvata e testata di NOAC per fornire un beneficio ottimale per il paziente;
- Alcuni patterns sono emersi da ampi studi osservazionali che indicano un utilizzo di dosaggi off-label di NOAC superiore al previsto. Ciò è correlato al fatto che i medici si preoccupano principalmente del rischio di sanguinamento (come evento iatrogeno), mentre il rischio di un ictus è spesso visto come un possibile “corso naturale della malattia”;
- Un aumento del rischio di sanguinamento spesso si accompagna a un aumento del rischio di ictus a causa dei fattori di rischio sovrapposti (tra cui età avanzata, fragilità, ecc.), e l’uso inappropriato di una dose ridotta può comportare una prevenzione non ottimale dell’ictus.

Che DOAC scegliere nel paziente fragile e a che dosaggio?

L’identificazione della dose corretta è diventata più complicata con quat-

tro NOAC disponibili in diversi dosaggi per diverse indicazioni e con diversi criteri di riduzione della dose. Inoltre, è importante prendere in considerazione i farmaci concomitanti, alcuni dei quali possono essere controindicati o provocare interazioni farmacologiche sfavorevoli (vedere la sezione “Farmacocinetica e interazioni farmacologiche dei NOAC”). Inoltre, l’età e la fragilità del paziente (vedere la sezione “NOAC in età avanzata e fragilità”), il peso (vedere la sezione “NOAC in peso corporeo alto e basso”), la funzionalità renale (vedere “NOAC in pazienti con malattia renale cronica o malattia epatica avanzata malattia) e altre comorbidità influenzano la scelta.

Nello schema a fianco di *figura 10* vediamo i criteri di riduzione del dosaggio di DOAC.

Take home messages

- La scelta del DOAC e del dosaggio deve basarsi su una accurata valutazione del bilancio trombotico ed emorragico, bilancio che deve essere periodicamente rivalutato;
- Non tutti i DOAC presentano gli stessi criteri di riduzione e non per tutti la dose più bassa si associa ad un minore effetto terapeutico;
- La valutazione del rischio emorragico non è definitiva ma è necessario rivalutarlo periodicamente soprattutto se siamo di fronte ad un paziente fragile;
- L’utilizzo dei bassi dosaggi off-label deve essere sempre attentamente valutato, se necessario discusso in team multidisciplinare (l’esposizione a dosaggi non terapeutici da un lato riduce il rischio emorragico ma dall’altro espone a quello trombotico);
- L’età, il rischio di caduta, il declino cognitivo, non costituiscono da soli criteri di esclusione

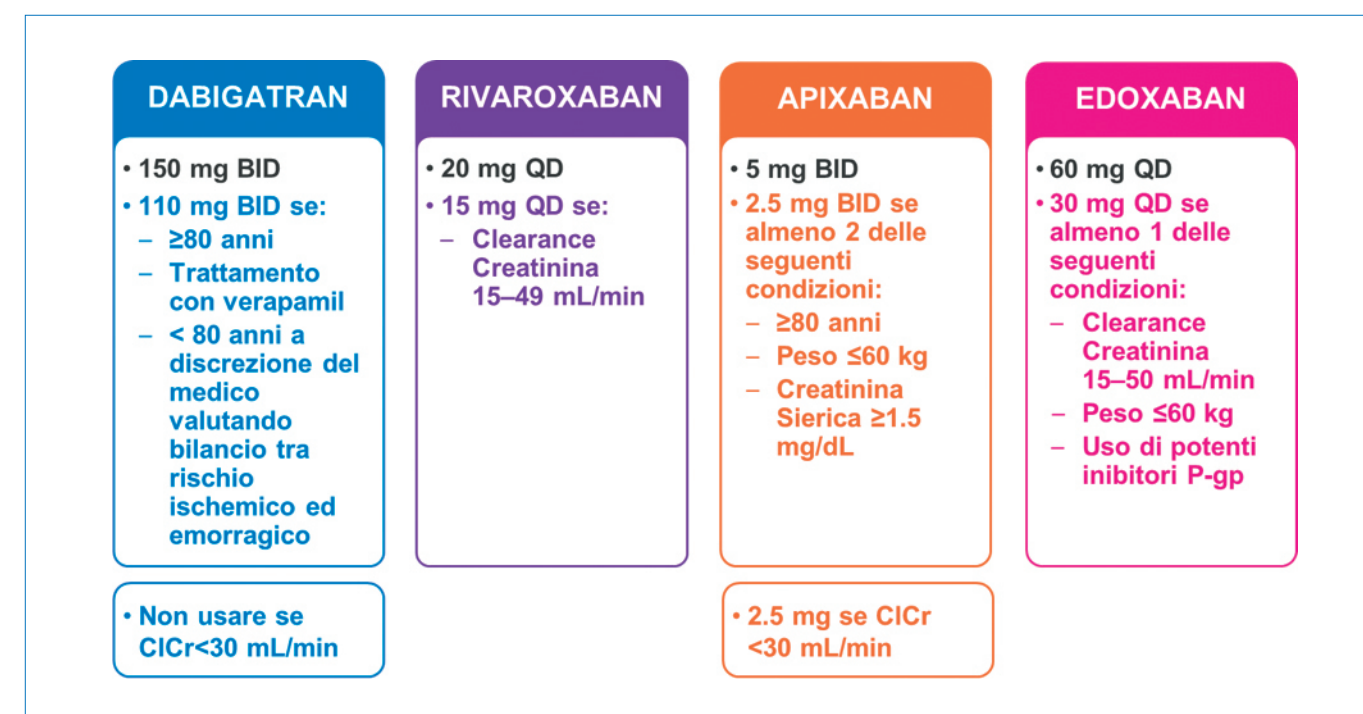


Figura 10

dalla terapia. Tuttavia emerge la necessità di una valutazione accurata di indicazione alla TAO sulla base anche prognostica e di eventuale contesto di progetto palliativo;

- Le linee guida ESC 2020 ed EHRA 2021 pongono i DOAC/NOAC come prima scelta nei pazienti con FA per la prevenzione dello stroke grazie all’efficacia e sicurezza dimostrata nei trial registrativi vs VKA;
- Le persone fragili a causa delle lo-

ro comorbidità hanno un rischio sia trombotico che embolico aumentato;

- Gli studi registrativi hanno considerato un possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche dei DOAC nei pazienti fragili e su queste persone è stato studiato l’utilizzo di dosaggi ridotti;
- Alcuni DOAC come apixaban ed edoxaban sono attualmente consigliati nelle linee guida EHRA per il loro utilizzo in pazienti con insufficienza renale e peso ridotto.

Edoxaban è il DOAC con il maggior utilizzo e quindi le maggiori evidenze nei trial registrativi al dosaggio ridotto;

- Nel caso di potenti inibitori della P-GP edoxaban è la molecola di scelta scegliendo il dosaggio ridotto;
- Gli studi di real life mostrano corrispondenza con gli studi registrativi anche con l’utilizzo del basso dosaggio;
- La riduzione del dosaggio va effettuata seguendo i criteri indicati nelle schede tecniche.

Casi clinici

CASO CLINICO
Paziente anziano pluripatologico
Uomo, 78 aa, peso 77 kg, h. 170 cm

Anamnesi:

- IPB;
- Pregressa Ulcera gastrica;
- Pregressa rivascularizzazione con PTCA nel 1998;
- Aterosclerosi carotidea non emodinamicamente significativa;
- Scompenso cardiaco congestizio
- Piastrinopenia.

UTP:
Omeprazolo, Bisoprololo 1.25, Furosemide 25 x2; Nitrati RP; Atorvastatina 20, Ramipril 2.5, ASA 100.
Giunge alla nostra osservazione per dispnea da modico sforzo e dolore toracico.

Descrizione iter diagnostico:

- Dolore all'emitore destro, sensibile agli atti del respiro;
- PA 135/80, FC 75 bpm, SpO2 in AA 98%;
- Non edemi declivi;
- Ipofonesi basale dx e sin con MV ridotto su tutti gli ambiti;
- Toni cardiaci aritmici, SS puntale 2/6 L;
- Apiretico;
- Classe NYHA III;
- ECG: FA, IVS-Sovraccarico Vs (già descritte);
- Rx torace: Versamento pleurico dx e ili congesti;
- Laboratorio: WBC 6.91, Hb 12.6, PLT 85000, PCR 35, Creatinina 1.1, K+ 3.2, NA+ 143, Cl-100, Azotemia 79, AST 50, ALT 68, TnThs 18>14, BNP3200, LDL 39;
- ECOC: Vsn ipertrofico (SIV 13

mm), di normali dimensioni e cinesi segmentaria, FE 48%, Atrio sin ingrandito (37 ml/m2), IM lieve, Sez dx lievemente ingrandite, TAPSE 18, IT moderata e PAPs 45 mmHg, VCI 22>18.

Terapia anticoagulante
Paziente ultra 75-enne, scompen-sato, con FA non databile e malat-tia aterosclerotica multidistrettuale e pregressa PCI, con pleurite dx e pia-strinopenia nota.
CHA₂DS₂-VASc score 6; HAS-BLED Score 2; il rischio è 4.1%, Si prescrive Lixiana 60.

Trattamenti concomitanti:
Corticosteroide ev; Furosemide ev; Bisoprololo 1,25; Omeprazolo ev; Ramipril 2,5; Levofloxacina 500; Canrenone 50; Atorvastatina 20.
Paziente migliorato e dopo qualche giorno dimesso in buon compenso emodinamico.

Follow-up a 30 gg: NYHA I-II, PLT stabili;
Follow-up a 180 gg: NYHA I-II, ECOC (FE 50%), PLT e Hb stabili.

Commento e razionale delle scelte cliniche

- La fibrillazione atriale è una ma-lattia prevalentemente dell'anzia-no;
- Dal Registro Europeo PREFER in AF e dal Registro Giapponese J-RHYTM si evince che, nel pa-ziente anziano, i rischi ischemi-co ed emorragico aumentano en-trambi con l'aumento dell'età in-dipendentemente dall'utilizzo di anticoagulanti; tuttavia, senza an-ticoagulanti, il rischio trombotico è maggiore nei soggetti con età più

avanzata ed maggiore del rischio emorragico.

L'utilizzo di TAO in un paziente an-ziano fibrillante è sempre vantag-gioso, perché la prevenzione di even-ti ischemici supera il rischio di svi-luppare eventi emorragici garantendo una maggiore sopravvivenza libera da eventi.

Perché Edoxaban?

- Dati sufficientemente ampi dallo studio registrativo;
- Mantenimento superiorità stati-stica (sicurezza) vs warfarin anche nell'anziano (assieme a apixaban)
 - » Migliore Compliance data dalla monosomministrazione e mi-nori interazioni farmacologiche (Eliminazione bilanciata, 50% rene e 50% fegato, senza pe-rò passare attraverso il citocro-mo P450, in particolare nel suo isomero Cyp 3A4 (minore del 4%), che è quello responsabile del metabolismo della maggior parte dei farmaci - minori inte-razioni farmacologiche tra tut-ti gli Anti Xa; Biodisponibilità: 62% - Nessuna interazione con il cibo).

CASO CLINICO
Una scommessa «azzardata»?
Donna, 68 anni

Anamnesi:

- Ipertensione arteriosa;
- Diabete mellito;
- Obesità grave (BMI = 43);
- Pregressi disturbi di circolo cere-brale (TIA nel 2016 + ictus cere-bri nel 2018).

In terapia domiciliare con:

- LANSOPRAZOLO 30 mg ore 8;
- VALSARTAN/IDROCLORO-TIAZIDE 80/12,5 mg;
- ASA/CLOPIDOGREL 100/75 mg a pranzo;
- METFORMINA 1000 mg a pranzo;
- GLIMEPIRIDE 2 mg a cena.

Giunge in PS per intensa astenia e li-potimie ripetute da circa una setti-mana.

- Durante la notte, infusione di Isoprenalina con ripresa di condu-zione AV 1:1;
- Al mattino sottoposta ad impian-to di pacemaker bicamerale per via succlavia sx, senza sospendere la DAPT;
- Si segnala estrema coagulabilità del sangue durante l'impianto, per cui si esegue screening per malat-tie trombofiliche e coagulopatie, risultato negativo;
- Durante l'impianto (fissazione atti-va dell'elettrocatteter atriale), com-parsa al monitor di *fibrillazione atriale* a FVM 80 – 90 bpm, re-gredita spontaneamente dopo circa un'ora dal termine dell'intervento.

CHA₂DS₂-VASc score 6; HAS-BLED Score 3
Passaggio DAPT > EDOXABAN 60 mg (dopo 8 ore dall'impianto)

Follow-up:

- Dopo 10 giorni la pz torna in am-bulatorio per medicazione della ferita chirurgica (buone le condi-zioni della tasca del pacemaker);
- Si esegue controllo elettronico del pacemaker:
 - » buoni e stabili i parametri di in-terfaccia elettrodi-cuore
 - » rilevato un episodio di fibrillazio-ne atriale (durato circa 27 min).

Commento e razionale delle scelte cliniche
Una fibrillazione atriale «meccanica»

giustifica terapia anticoagulante?
Inizio dell'anticoagulante precoce-mente (< 24 ore) post impianto?

CASO CLINICO
Trombosi venosa profonda nel paziente oncologico
M.R. 73 anni

Anamnesi:
1997: intervento di quadrantecto-mia sx
2000: intervento di asportazione di liposarcoma (asportazione del sigma, parte del colon discendente, annessi di dx e sx e colecistectomia)
2009 e 2011: ripetuti interventi per recidiva, seguiti da radioterapia ad-dominale e chemioterapia con antra-cicline
2016: TVP gamba sx inveterata, per cui da allora assume Clexane, prima al dosaggio di 4000 U.I. X 2, succes-sivamente 6000 U.I. 1 volta/die
Febbraio 2021: infezione al PORT, trattata con multipla terapia antibio-tica.
Da tale epoca ha sospeso trattamento chemioterapico

Esame obiettivo:

- Pz eupnoica, astenica;
- P.A. 100/80 mmHg;
- Peso: 58 kg, H: 1,59 m;
- O.C. Toni cardiaci ritmici, validi;
- O.P. MV diffuso;
- Linfedema braccio sx;
- Linfedema arti inferiori > sx.

ECG: Ritmo sinusale a 87 bpm. Singola extrasistole ventricolare. Anomalie specifiche del recupero ventricolare

Ecocardiogramma: Ventricolo sx di normali dimensioni, massa e con-trattilità, F.E. stimata: 60%. Insufficienza mi-

tralica di grado moderato e tricuspidi-severa. Dilatazione delle sezioni dx. Ipertensione polmonare di grado severo. Disfunzione diastolica di gra-do I.

Esami di laboratorio (Luglio 2022):

- Hb: 9.9 g/dl;
- Fibrinogeno: 624 mg/dl;
- D-dimeri 0.80 mg/L;
- Urea 59 mg/dl;
- Creatinina 1,53 mg/dl;
- Na 142 mEq/L;
- K+4.5 mEq/L;
- Ferro: 30 microg/dl.

TC torace addome e pelvi
2019: Segni di tromboembolia pol-monare cronica con presenza di di-fetti di riempimento eccentrico e li-neari a carico di rami segmentari dei lobi superiori ed inferiori.
Rispetto al precedente del 2018, non sono più delineabili la vena femora-le comune di sinistra e gli assi veno-si iliaci omolaterali. Comparsa di cir-coli tollerati venosi sottocutanei to-raco-addominali.
2021: Non apprezzabili difetti di ri-empimento a carico delle arterie pol-monari e delle principali diramazio-ni.

Invariata la nota formazione espan-siva retroperitoneale addomino-pel-vico caratterizzata da componente adiposa associata a grossolani gettoni solidi...). Permane occlusione del-la vena femorale comune di sinistra con circoli collaterali superficiali.

Terapia

- Dissenten 1 cp ore 8-20;
- Lasix 25 1 cp ore 8;
- Integratore a base di Ferro e Magnesio;
- Natecal D3 600;
- Fermenti lattici;
- Di Base 10000;
- Asacol 400 1 cp ore 8-20;
- Clexane 6000 U.I. sc. 1 fl ore 20.

Quale terapia anticoagulante?

Lixiana 30 1 cp ore 8

EDOXABAN: indicazioni e posologia

- Prevenzione dell'ictus e degli eventi embolici sistemici in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con uno o più fattori di rischio quali scompenso cardiaco, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA);
- Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), e prevenzione delle loro ricorrenze in pazienti adulti.

NOACS nel paziente oncologico: studio Hokusai VTE Cancer

- Nel trial clinico randomizzato Hokusai VTE Cancer edoxaban è stato somministrato insieme a diversi farmaci antineoplastici. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità di edoxaban rispetto alle EBPM per l'outcome primario composito di recidive di TEV e sanguinamenti maggiori¹;
- Nel trial più del 70% dei pazienti ha ricevuto un trattamento antineoplastico nel mese precedente la randomizzazione²;
- Nelle analisi per sottogruppo l'outcome clinico primario dello studio è confermato anche nei pazienti che ricevevano un trattamento antineoplastico alla randomizzazione e in quelli che facevano uso concomitante di un inibitore delle P-gp².

CASO CLINICO DOAC in paziente grande anziana

L.C. donna di 99 anni, Casalunga

APR: Tiroidectomia parziale, Febbraio 2011 e Luglio 2013 trat-

tamento radiometabolico con I 131 per insorgenza di ipertiroidismo.

FRCV: Ipertensione arteriosa, Lieve ipercolesterolemia

Anamnesi patologica remota:

Tre anni orsono comparsa di sporadici parossismi di fibrillazione atriale. Creatininemia: 1.2 mg/dl
Profilo emocoagulativo nella norma. GFR (Cockcroft-Gault): 30 mL/min
CHA₂DS₂VASc=5; HASBLED=2/3
In profilassi antiaritmica con sotalolo in ritmo sinusale per circa un anno (confermato a diversi ecg dinamici). Da due anni fibrillazione atriale ormai permanente in terapia con bisoprololo per controllo della frequenza. A controlli seriat GFR ed emocromo stabili.

A giugno 2022 la signora cade e si frattura l'anca sinistra. Paziente immobilizzata. Dietro consiglio dell'ortopedico in accordo con il medico curante sospende Edoxaban. Inizia Enoxaparia 4000 UI /die sottocute che poi sospende. Rivalutazione: paziente lucida in discrete condizioni generali; PA: 110/70; FC media 80/min aritmica; SpO₂ 95% in aa; reperto ascoltatorio di sclerosi aortica ed insufficienza mitralica; al torace crepitii secchi alle basi polmonari.

- Peso: 65 Kg;
- GFR (Cockcroft-Gault): 22 mL/min;
- Bisoprololo 2,5 mg/die;
- Furosemide 25 mg a giorni alterni;
- Atorvastatina 10 mg/die;
- Edoxaban 30 mg/die (?).

CASO CLINICO Paziente complesso con FA: tra stasi ed inerzia

Uomo, 76 anni, peso 115 kg

Anamnesi:

- Uomo 76 anni;

- Peso 115 kg;
- ANAMNESI PATOLOGICA EXTRACARDIOVASCOLARE RILEVANTE: Cisti renali bilaterali, IPB, diverticolosi sigma, Ipertiroidismo in trattamento con Tapazole. Iperuricemia, BPCO, Incontinenza fecale ed urinaria dal 2019, **Rush cutaneo eritematoso-desquamativo (presente da oltre 20 anni)**;
- Ipertensione arteriosa, pregressa abitudine tabagica, familiarità per eventi cardiovascolari, Aneurisma dell'aorta addominale sottorenale (30mm);
- Fibrillazione atriale parossistica con storia di TIA, tuttavia non in profilassi anticoagulante fino al 2018;
- Nel Maggio 2018 CPVA e successivo impianto di ILR BTK. Segue sostanziale benessere con recidive a partire da circa due anni post ablazione;
- Nel settembre 2020 evidenza di fibrillazione atriale persistente. Per sospetta cardiopatia sottostante praticava esame coronarografico con evidenza di Stenosi 40% TC distale;
- **Nel novembre 2021 riscontro di valori pressori di tipo ipertensivo e progressive difficoltà motorie**;
- Ricovero ospedaliero dal 20/11/2021 al 4/12/2021 in seguito ad episodio lipotimico in assenza di bradiaritmie al controllo loop recorder. Posta generica diagnosi di scompenso cardiaco lieve.

CHA₂DS₂-VASc: 6; HAS-BLED 3
La terapia è: Pantoprazolo 20 mg; Dabigatran 110 mg; Tapazole 5 mg; Clopidogrel 75 mg; Bisoprololo 1,25 mg; Allopurinolo 300 mg; Furosemide 50 mg week.

Giunge ad osservazione per peggioramento del quadro clinico

- ECG: Fibrillazione atriale a rispo-

sta ventricolare media di circa 110 bpm;

- Ecocolor-Doppler Cardiaco;
 - Atrio sinistro dilatato;
 - Insufficienza mitralica di grado lieve medio;
 - Ventricolo sinistro non dilatato con EF ai limiti Bassi 53%;
 - Insufficienza aortica moderata;
 - Ectasia dei seni di Valsalva (41,7 mm);
 - Ventricolo destro non dilatato con normale funzione sistolica;
 - Lieve insufficienza tricuspidalica con gradiente VD-AD 45 mmHg. Vena Cava inferiore dilatata con collapsabilità ridotta. PAPs 60 mmHg.
- BNP 503 pg/ml - Hb 14,2 gr/dl - Creatinina 1,23 - GFR (CG) 83 mL/min - TSH 0,005. PA 150/100 mmHg. Aggiunge Furosemide/ Spironolattone 25/37 mg 1 cpr/die al mattino. Aumenta Furosemide 25 mg 1 cpr/die. Aumenta Bisoprololo 1,25 mg 1 cpr x 2/die.

Duplica terapia confermata:

Consigliata tuttavia rivalutazione a 15 gg con Holter ECG, controllo emocromo, funzionalità renale, elettroliti, BNP, profilo tiroideo, videat endocrinologico.

In seguito il paziente presenta: Colestasi, Malattia infiammatoria delle vie biliari, Iperammoniemia; Verosimile processo infiammatorio sistemico. Ne segue richiesta di sostituzione Dabigatran in ragione della possibile relazione con il rash cronico del paziente.

Compromissione epatica:

- Lixiana è controindicato in pazienti con patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo;
- Nei pazienti con compromissione epatica severa, l'uso di Lixiana non è raccomandato. Nei pazien-

ti con compromissione epatica da lieve a moderata, la dose raccomandata è 60 mg di Lixiana una volta al giorno;

- Lixiana deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata;
- I pazienti con elevati livelli di enzimi epatici (ALT/AST > 2 volte il limite superiore della norma (ULN)) o bilirubina totale $\geq 1,5$ volte l'ULN sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, Lixiana deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione;
- Prima di iniziare il trattamento con Lixiana devono essere eseguiti i test di funzionalità epatica.

A rivalutazione: Peso 116 Kg.

ECG: Fibrillazione atriale a risposta ventricolare media di circa 80 bpm
ALT 19 U/L - AST 23 U/L - GGT 126 U/L- Bilirubina totale 0,75 mg/dl - Ammoniemia 96 (vn<80) mcg/dl
BNP 402 pg/ml - Hb 14,7 gr/dl - Creatinina 1,29 - GFR (CG) 80 mL/min.

PA 130/80 mmHg.

Chiarita diagnosi neurologica: Sindrome cortico basale/paralisi sopranucleare progressiva. Sostituito Dabigatran 110 mg con Edoxaban 60 mg.

CASO CLINICO

Mp 28/04/1975, ex fumatore

Anamnesi:

- Cardiopalmo aritmico, a regressione spontanea, della durata di alcune ore e ben tollerato;
- 28/12/2020: accesso al PS con documentazione di FA a FC 170 bpm. Cardioversione farmacologica con bolo di flecainide. Nessuna terapia domiciliare;
- 7/1/2021: valutazione cardiolo-

gica: ecoscopia TT non cardiopatia organica. CHA₂DS₂VASc = 0; non recidive di cardiopalmo, TSH nella norma;

- Tp: CONGESCOR 2,5 mg 1 cp ore 8;
- 04/2021 recidiva di FAP e a luglio 2021 visita aritmologica. Scarsa tollerabilità alla FLECAINIDE;
- Paziente motivato alla procedura di ablazione;
- Inizia terapia con NAO (ELIQUIS 5 mgx2, vfg 72 mL/min, hasbled 0) in associazione a beta bloccante (BISOPROLOLO 2,5 1 cp) in previsione di ATC.

Protocollo operativo

- DOAC/AVK almeno 3 settimane prima della procedura;
- Ricovero 24 ore prima ed esecuzione di ETE, esami di laboratorio, valutazione anestesilogica;
- Procedura il pomeriggio successivo c/o sale di Elettrofisiologia;
- Dimissione il giorno successivo;
- Visita aritmologica a 2 mesi (valutazione terapia, in particolare DOAC).

Ricovero il 4/11/2021

- Eseguo ETE;
- ...atrio sinistro privo di formazioni trombotiche, non effetto smoke. Auricola di piccole dimensioni, ad ala di pollo, non facilmente visualizzabile. In tutte le proiezioni effettuate non appare possibile escludere la presenza di materiale trombotico (aspetto a contenuto ipoecogeno, non anaecogeno). Lieve riduzione della velocità di flusso.

In considerazione del reperto ecocardiografico non si è quindi proceduto ad ablazione TC, considerata anche la scarsa compliance medica riferita dal paziente (riferisce di aver assunto 1 cp/die di ELIQUIS). Dimesso in data 5/11.

Terapia:

- BISOPROLOLO 2,5 mg ore 8;
- LIXIANA 60 mg 1 cp ore 20.

Vista la difficoltà di compliance del paziente che preferisce optare per monosomministrazione si shifta ad altro farmaco.

Secondo tentativo:

- Ricovero dopo 5 settimane il 17/12/2021;
- Terapia domiciliare assunta correttamente;
- ETE 17/12: ...esame di difficile esecuzione per ridotta tolleranza del paziente. Auricola di piccole dimensioni con buone velocità di flusso (>40 cm/sec). Assenza di macroscopiche formazioni compatibili con trombi. Atrio sinistro di piccole dimensioni (vol 37 ml);
- Ultima dose di lixiana 60mg la sera precedente la procedura;
- In sedazione vigile, eseguita procedura nel pomeriggio: puntura transettale (duplice) non complicata, scoagulazione con eparina (act 250-300 msec). ripetute erogazioni (25-30 watt) con deconnessione delle vene polmonari;
- Monitoraggio invasivo della PA;
- Controllo ECO pre intra e post procedura (utilizzato sistema ecointracardiaco): non versamento.

Conclusioni:

efficace ablazione TC di fa in assenza di complicanze:

- Fine della procedura ore 18:10 (rimozione degli introduttori alle 18:30). efficace compressione manuale degli accessi venosi femorali;
- Ore 22, previa ecoscopia al letto del paziente, si somministra la dose di lixiana 60 mg;
- Il paziente è stato dimesso il giorno successivo con la seguente terapia: - protettore gastrico per tre mesi: lixiana 60 mg 1 cp, bisoprololo 2,5 mg;

- Al follow up a distanza di due mesi: non recidive sostenute;
- Stop lixiana.

CASO CLINICO

47 anni. FDRCV: ex-fumo

Comorbidità:

artrodesi alla caviglia per frattura, tunnel carpale dx, febbre reumatica in giovane età, nefrolitiasi, MRGE.

Anamnesi cardiologica:

dal 2009 comparsa di episodi di fibrillazione atriale parossistica fortemente sintomatici per cardiopalmo. Fibrillazione atriale parossistica: in prima istanza iniziata profilassi antiaritmica con Flecainide, sostituita in seguito con Sotalolo per inefficacia.

- 2 CVE efficaci nel 2009. Nel 2014 e nel 2017 eseguiti tentativi di ablazione transcatetere dell'aritmia;
- CHADS-VASc = 0 per cui avviata anticoagulazione solo nei periodi di cardioversioni programmate;
- Cardiopatia strutturale?

Dal 2009 al 2014 non segnalati rilievi patologici.

Nel 2014 segnalata ipertrofia VSn (SIV 17 mm), non ulteriormente indagata.

Nel 2019 eseguita RMN cardiaca che documentava ipertrofia VSn, ampie aree LGE subepicardiche e subendocardiche. CMP: fenotipo ipertrofico.

Si arriva a diagnosi di amiloidosi cardiaca TTR-relata WT.

- Alla luce della diagnosi di amiloidosi cardiaca, nonostante CHADS-VASc = 0, si decideva di intraprendere terapia anticoagulante con Edoxaban 60 mg;
- Dopo numerose recidive di fibrillazione atriale parossistica, si optava per profilassi anti-aritmica con Dronedaron 400 mg bid.

Apixaban

Mancanza di dati PK/PD. In un recente studio real world in concomitanza con dronedarone non è risultato associato a più eventi emorragici rispetto ad una combinazione di warfarin e dronedarone (HR 0,66; P = 0,121), tuttavia, lo studio non possedeva il potere statistico per mostrare la non inferiorità.

Dabigatran

Controindicato. Studio farmacocinetico su 16 volontari sani trattati con 400 mg di dronedarone e 150 mg di dabigatran, in cui la concentrazione plasmatica di dabigatran è aumentata di 1,7 volte.

Rivaroxaban

Nessun dato specifico.

Edoxaban

La potenziale interazione con dronedarone è considerata moderata sulla base dello studio ENGAGE-AF.

L'unico DOAC studiato per l'utilizzo con dronedarone; uno studio crossover in aperto, randomizzato, a due periodi e a due trattamenti su 34 volontari sani ha mostrato che la co-somministrazione di edoxaban con dronedarone ha aumentato la concentrazione plasmatica di edoxaban nelle 24 ore del 158%

Follow-up del paziente:

si procede a riduzione della dose di Edoxaban a 30 mg/die.

Non segnalate recidive aritmiche.

A ottobre 2021 si segnalava peggioramento della sintomatologia da tunnel carpale sn, per cui veniva indicata procedura di decompressione del nervo mediano. Si sospende il NAO. La letteratura ci indica che, sebbene ci siano differenze di progettazione tra i tre studi in merito (EMIT, DRESDEN e PAUSE), l'interruzione a breve termine è l'approccio

migliore nella gestione dell'anticoagulazione periprocedurale al fine di ridurre al minimo le complicanze emorragiche o tromboemboliche.

CASO CLINICO

Donna, 76 anni, BMI 22,3

Pressione arteriosa 140/85. Non fumatrice. Frequenza cardiaca 85 bpm. Ipotiroidica

Anamnesi clinica e trattamenti farmacologici:

la paziente risulta in trattamento con cardicor, asa 100mg ed eutirox 75 microg.

03/07/2020 inviata in P.S. dopo episodio di FA durante controllo endocrinologico, ripristino del ritmo sinusale dopo cardioversione farmacologica.

7/9/2020 inviata dal mmg a visita cardiologica. Riscrono di FA dopo visita cardiologica. CHADSVASCH = 3. HB 14,1, PLT 281, CREATINEMIA 0,84 VFG 54,10. Alla paziente viene sospeso il cardicor e inizia Dilzene, almarytm e viene inviata al centro TAO per iniziare la terapia anticoagulante.

In data 9/9/2020 viene visitata presso il centro della coagulazione.

Esami ematochimici:

INR 1,08 APPT 1,03 ALT 20 AST 21 GAMMA GT 30

Viene sospeso ASA ed inizia pradaxa 110 x 2 volte al giorno.

22/12/2020 controllo presso centro TAO: la paziente si presenta in buono stato di salute, tuttavia riferisce però un accesso al PS nel mese di Novembre 2020 per emorragia congiuntivale trattata in dimissione con collirio HEPARIN. La paziente prosegue la terapia con Pradaxa 110 mg 1 CPS ogni 12 ore. Esami ematochimici hb13,7; plt 269 creatinemia

0,98 clearance 46,38.

12/01/2022 controllo presso centro della coagulazione.

La paziente si presenta con importante emorragia congiuntivale bilaterale trattata a domicilio con collirio HEPARIN. Esami ematochimici: hb 14,4; plt 284; creatinemia 1.05; alt 25 clearance 42.48. Si decide di valutare il dosaggio plasmatico di dabigatran per emorragie congiuntivali recidivanti. Il valore a picco dopo 3 ore dall'assunzione 274 (v.n. 55-275). Il valore a valle dopo circa 12 ore dall'ultima assunzione valore 173(al punto di valle 32-155).

In data 13/01/2022 la paziente sospende il Pradaxa 110mg ed inizia lixiana 30mg una volta al giorno. Si programma valutazione laboratoristica della concentrazione a valle del Lixiana a 15 giorni dall'inizio della somministrazione. 28/01/2022 controllo del valore di concentrazione a valle del lixiana:16 nanogrammo/ml (range 10-20) nanogrammo/ml.

follow-up (13/05/2022):

- HB 14,4, PLT 284, CREATININA 0,86 VFG 46,81;
- Continua la terapia con Lixiana ben tollerata dalla paziente.

CASO CLINICO

Uomo di 59 anni con multipli fattori di rischio cardiovascolare (fumatore, ipertensione arteriosa, dislipidemia) ma senza precedenti cardiologici di rilievo

Ad Aprile 2022 contatta il 112 per cardiopalmo ed importante dispnea progressivamente ingravescente. Parametri vitali: FC 130 bpm e PA 160/95 mmHg, SpO2 = 93% Alla visita si evidenzia un quadro di

scompenso prevalentemente sinistro con attività cardiaca aritmica, non soffi di rilievo. PVC lievemente incrementata, assenza di edemi declivi, estremità ben perfuse. Al torace importanti crepitii bilaterali fino ai campi medi.

Gli esami di laboratorio evidenziano un NT-proBNP di 3260 pg/mL.

Il quadro cardiologico evidenzia una importante disfunzione biventricolare (sia destra che sinistra) con uno smoke all'interno del ventricolo sinistro.

Questo tipo di paziente non ha una instabilità emodinamica quindi non si fa subito la cardioversione ma, da linee guida, si va al protocollo FAST e si fa un'ecografia transesofagea e si valuta la presenza di trombi all'interno dell'auricola. Importante evidenziare che dal momento in cui il paziente è entrato in ospedale si è iniziata una terapia con eparina endovenosa. Si procede poi alla cardioversione.

Dopo alcuni giorni si apprezzano miglioramenti della funzione ventricolare sinistra. La terapia alla dimissione sarà: Edoxaban 60 mg, Amiodarone 200 mg, Ramipril 2.5 mg, Spironolattone 25 mg, Furosemide 25 mg.

Controllo ambulatoriale ad 1 mese:

- Riferisce episodi di saltuari cardiopalmo;
- Al momento della visita asintomatico, buon compenso emodinamico, RS;
- Holter ECG 7 giorni: RS alternato a fasi di FA ad elevata FC ventricolare;
- Ecocardiogramma: normale funzione sistolica biventricolare;
- Labs: ipertiroidismo (TSH 0,2 fT3 e fT4 lievemente aumentati);
- **Terapia:** si sostituisce Amiodarone con Dronedaron e si riduce il dosaggio di Edoxaban a 30 mg/die.

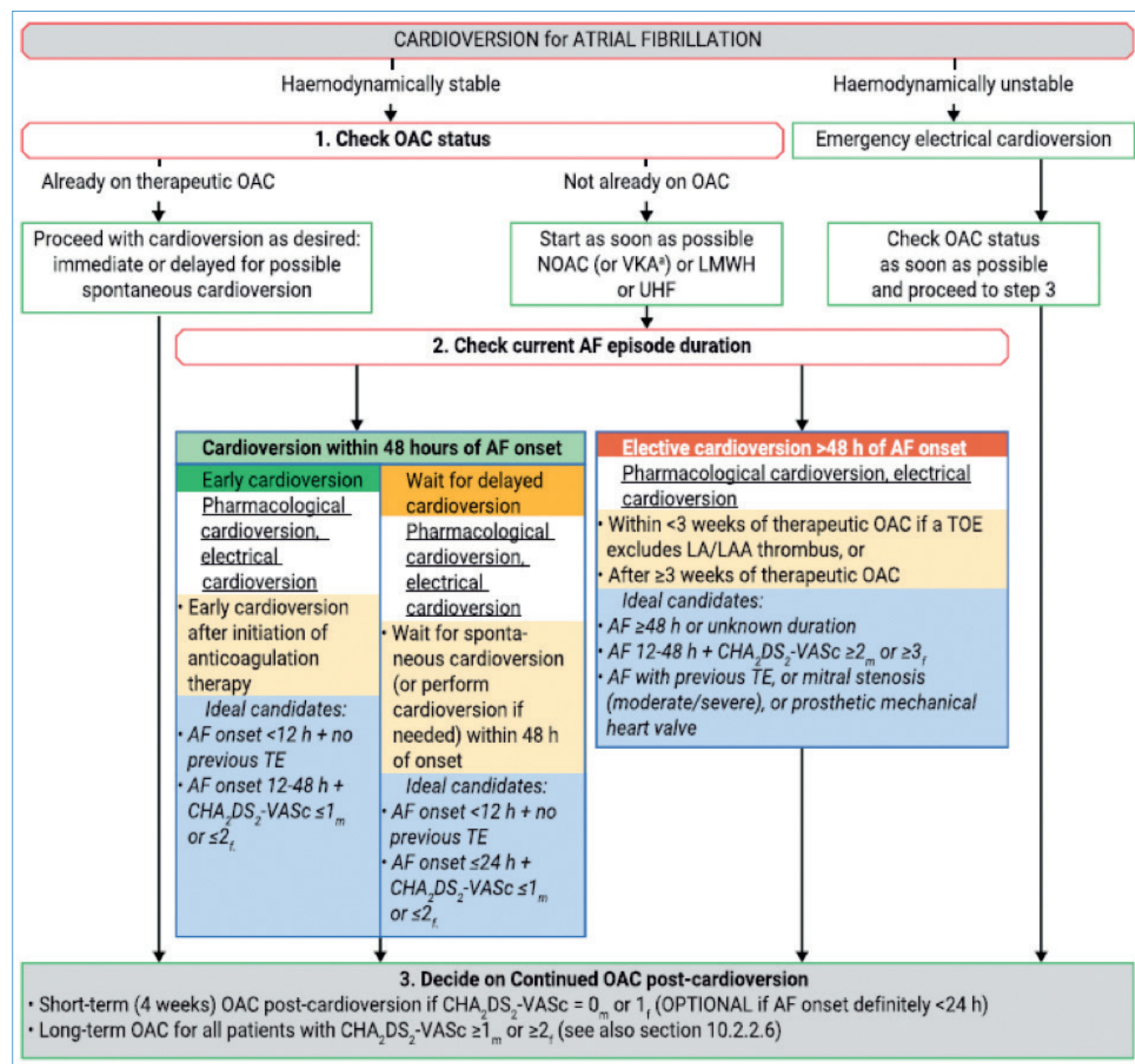


Figura 11

La procedura seguita è indicata nella figura 11, estratta dalle linee guida ESC2020.

Il Dronedaron è un farmaco che ha avuto scarsa fortuna forse perché accompagnato da grandi aspettative poi deluse. Tuttavia è un farmaco che in certe situazioni cliniche può avere una grande utilità. Si elencano i risultati principali di alcuni trial clinici randomizzati: EURIDIS e ADONIS: il dronedarone ha allungato rispetto al placebo

il tempo alla prima ricorrenza di FA e ha ridotto la frequenza ventricolare media durante gli accessi aritmici. ATHENA: il dronedarone ha mostrato (vs placebo) una riduzione del tasso combinato di ospedalizzazione e mortalità cardiovascolare. DIONYSOS: dronedarone vs amiodarone. Il dronedarone si è dimostrato meno efficace dell'amiodarone nella prevenzione delle recidive ma presentava un miglior profilo di sicurezza e tollerabilità (incidenza significativamente minore di eventi av-

versi, specialmente a livello tiroideo e neurologico). ANDROMEDA e PALLAS: pazienti ospedalizzati per SCC cardiaco severo e pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. Il dronedarone è associato ad un eccesso di mortalità verso il placebo.

Altro problema del dronedarone è la sua interazione con i NAO. Tuttavia l'Edoxaban si può usare con sicurezza, in dose ridotta, in concomitanza con dronedarone.

FIBRILLAZIONE ATRIALE IN PRONTO SOCCORSO: casi clinici di rapida gestione

Dal 01/08/2021 al 31/08/2022 sono stati visitati, trattati, osservati e dimessi in tempi rapidi dal PS di Udine 773 pazienti con diagnosi di fibrillazione atriale. La rapida gestione in PS consiste nel trattamento con ripristino di RS o buon controllo FC, prescrizione terapia e dimissione. Le tipologie di pazienti sono piuttosto semplici: FA di primo riscontro o recidiva di FA (spesso già in trattamento con NAO/TAO). Sono pazienti stabili che non presentano sintomi di scompenso cardiocircolatorio, anginosi o altre importanti cause organiche che possano innescare FA (sepsi, EP, SCA...). Pazienti autosufficienti o con scrupolosa assistenza domiciliare (rischio cadute ridotto al minimo e adeguata compliance alla terapia).

Caso clinico 1

Signora di 82 anni. Arriva in PS per cefalea. Si riscontra elevata PA (190/110 mmHg). Ad una misurazione presso una farmacia le è stata segnalata la FA. In anamnesi la signora presenta tumore alla mammella ormai in FU, ipertensione arteriosa, pregressa TVP secondaria ad intervento ortopedico (più di 10 anni fa), una malattia da reflusso. La terapia in corso è telmisartan 40 mg, pantoprazolo, ASA. La paziente si presentava vigile, collaborante, lucida, eupnoica. Sintomatica per cefalea, calore al volto, flushing e palpitazioni. Il torace appariva ventilato con assenza di crepitii, assenza di edemi declivi o altri segni di scompenso di circolo. Riferisce un incremento della PA da 2 settimane circa. La terapia iniziale ha avuto lo scopo

di dare un po' di sollievo alla paziente, sia in termini di pressione che di frequenza. Si è dato metoprololo 3 mg + 2 bolo endovena. Alla rivalutazione la cefalea era regredita, così come il flushing al volto. PA 150/90, FC 58-100 AR. La paziente non avverte più le palpitazioni. Persiste il "senso di stomaco vuoto". Il dubbio che deve sorgere è sulla natura databile o non databile della FA della paziente. La paziente presenta un sintomo aspecifico, sovrapponibile alla malattia di reflusso di cui soffre. Le palpitazioni sono state avvertite solo in presenza di pressione e frequenza molto alte. Persiste il senso di stomaco vuoto con cui la paziente convive da tempo e che non la preoccupa. Questa paziente non è quindi candidabile ad una cardioversione immediata. Scelta della terapia: paziente in buone condizioni cliniche generali, autonoma, vita attiva. CHA₂DS₂-VASc score = 4. Clearance Cr = 32 ml/min (creat 1,15 mg/dl, peso = 53 kg). Si sceglie di avviare un NAO: Edoxaban 30 mg, dose ridotta per peso corporeo e clearance della creatinina compresa fra 15 e 50 ml/min. Dimissione con aumento del dosaggio di telmisartan, metoprololo 25 mg x 2. Visita cardiologica a breve per eventuale CVE programmata dopo almeno 3 settimane di terapia anticoagulante. La scelta dell'Edoxaban si è basata sui risultati dello studio ENGAGE per pazienti a basso peso corporeo.

Caso clinico 2

Signora di 71 anni inviata al PS dal curante dove si era recata per malesere insorto la sera precedente con senso di cardiopalmo, peso epigastri- co, instabilità posturale, astenia. In anamnesi la signora presenta: ipertensione arteriosa, ipotiroidismo, co-

lecistectomia, insufficienza renale moderata, steatosi epatica e HCV+, obesità (98 kg, BMI=35). La terapia in corso è olmesartan, L-tiroxina e analgesici al bisogno. La paziente si presentava vigile, collaborante, lucida, vistosamente agitata, in iperventilazione. No rantoli, edemi o altri segni di scompenso. Tachiaritmia, dolorabilità alla palpazione epigastrica. La sera precedente ha avuto cena abbondante per compleanno familiare. ECG presenta FA e FC di 125-140, deviazione assiale sx, no alterazioni della ripolarizzazione. PA 160/90 mmHg. Emogas nella norma. No disionie, no anemia, Lac. 2. Si invia la paziente alla sezione cardio oppure alla sezione gastro? Si parte con la sezione gastro: pantoprazolo 40 mg, delorazepam 1 mg os, SF 500 cc. Dopo un'ora la paziente è più tranquilla, meno agitata, asintomatica per cardiopalmo e peso epigastrico. Il ritmo sinusale era rientrato spontaneamente. Gli esami ematochimici presentano glicemia a 163 mg/dl ed una creatinina a 1.48 mg/dl. Dal punto di vista cardiologico: il CHA₂DS₂-VASc = 4 (età, sesso, ipertensione, diabete misconosciuto). C'è l'indicazione all'anticoagulante. Si sceglie l'edoxaban 60 mg (con piano terapeutico); bisoprololo 2.5 mg/die. Consegnata impegnativa per visita cardiologica a breve.

Caso clinico 3

Uomo di 67 anni. In PS per cardiopalmo e vertigini, diaforesi, pallore cutaneo insorti durante la notte, no dolore toracico. In anamnesi: IPB, diverticolosi colon, insufficienza renale moderata, ipertensione arteriosa, DM tipo 2. Singolo episodio di FA parossistica a

cui è seguita CVE. Successivo singolo controllo cardiologico (non indicata OAC ma il curante ha iniziato il Warfarin). La terapia prevede: ramipril, da poco aggiunto HCT 12.5 dal curante per PA tendenzialmente alta, metformina, ASA, silodosina. Il paziente appare vigile, diaforetico, tachipnoico, sintomatico per cardiopalmo. Torace ventilato. Non ulteriori segni di scompenso cardiocircolatorio. Riferisce che il cardiopalmo è insorto durante il riposo notturno. Si è svegliato improvvisamente. PA 90/60 mmHg, FC 160 al monitor, SPO2=97% in aa. ECG: tachicardia a complessi stretti a FC di 160 R-R regolari; EGAv: no lattati, no anemia, K: 2.3 mmol/l; Na: 128 mmol/l. Diagnosi iniziale: tachicardia parossistica sopra ventricolare (TPSV). Manovre vagali: MSC sx negativo, MSc dx slatentizzato flutter atriale a conduzione variabile. Terapia: bolo di 250 cc di fisiologica per contrastare un po' l'ipotensione; potassio 40 meq ev; Mg solfato 1 gr. Alla rivalutazione: non più diaforesi, soggettivamente avverte cardiopalmo ma meno intenso. Confermate alterazioni elettrolitiche. PA: 130/70; FC: 125-140 BPM (invariata). SPO2: 98% in aa. Dall'archivio informatico si sono ottenute le seguenti informazioni: ecocardio di circa 6 mesi addietro mostra cardiopatia ipertensiva, disfunzione diastolica, lieve atriomegalia. Si è deciso per una cardioversione: in considerazione del singolo episodio di FAP e del riscontro di atriomegalia, pensando ad una verosimile terapia farmacologica domiciliare antiaritmica. Cardioversione farmacologica con amiodarone 150 mg in 15 min. Ripristino del ritmo sinusale dopo circa 30 minuti. ECG RS a FC di

78. Ripetuto EGA con miglioramento degli elettroliti. La terapia domiciliare prevede: integrazione di potassio per os per almeno 15 giorni, successivo controllo ematochimico; amiodarone 200 mg BID per 10 giorni, poi monosomministrazione; edoxaban 60 mg; visita cardiologica a breve.

Considerazioni:

il concetto che sta emergendo sempre di più è il controllo del profilo di fattori di rischio della FA. Nelle linee guida si parla molto della terapia dell'ipertensione, ad esempio.

CASO CLINICO

Il classico caso da medicina interna

Uomo di 53 anni, 90 kg

Ad ottobre 2020 politrauma della strada: ematoma sottodurale acuto destro e focolaio lacerocontusivo temporale con iniziali segni di erniazione subfalcina e transtentoriale. Sottoposto ad evacuazione dell'ematoma e a decompressione osteodurale destra con successiva cranioplastica. Decorso operatorio complicato da FA.

Severo parkinsonismo post-traumatico e decadimento cognitivo: vita letto-carrozzina, mutacico, disorientato, portatore di CVP.

Visita cardiologica di controllo ad aprile 2022 con ECG che documentava persistenza di FA.

Ex tossicodipendenza: epatite cronica attiva HCV correlata sottoposta a terapia antivirale da settembre 2010 a febbraio 2012 con relapse a marzo 2012. HIV positività dal 2004.

Vive al domicilio assistito dalla moglie.

Terapia domiciliare. Sirio 25/100 mg, Neupro 4 gr 1 cerotto/24h.

Biktarvy 50/200/25 mg 1 cp, Trittico 50 mg 1 cp, Lixiana 60 mg. Nessuna allergia.

A agosto 2022, condotto in PS per numerosi episodi di vomito nella notte. Al mattino comparsa di scosse tonico-cloniche per cui venivano allertati i soccorsi. All'arrivo del MSA trovato in stato post-critico. In PS arriva febbrile (38.5°C), tossicologico, con PA 110/70, FC 110 bpm, SpO2 80% in aa.

Eseguiti:

- ECG: FA a risposta ventricolare media 110 bpm;
- Esami ematici: Hb 19.2, GB 14500, PCR 5.9 (v.n<0.5), creatinina 1.9 (Egfr 39), urea 90, Na 136, K 3.6;
- Rx torace: evidenza di addensamento basale destro con minimo versamento pleurico omolatero;
- TC encefalo: non acuzie;
- Visita neurologica: utile introduzione di Depakin 300 mg la sera per due giorni poi 300 mg X 2;
- Eseguite emocolture. Impostata terapia antibiotica con piperacillina/tazobactam.

Ricoverato in medicina con diagnosi di "crisi comiziale in corso di stato settico da polmonite ab ingestis".

Che fare della terapia anticoagulante domiciliare?

- Proseguo Lixiana 60 mg;
- Riduco Lixiana a 30 mg in corso di insufficienza renale acuta;
- Stop Lixiana e introduco LMWH a dosaggio profilattico;
- Stop Lixiana e introduco LMWH a dosaggio scoagulante;
- Suspendo NAO senza introdurre altro;
- Altro.

Suggerimenti:

1. Ridurre Lixiana a 30 mg;
2. Data l'insufficienza renale acuta,

sospendere NAO e fare eparina in vena monitorando il PTT per un periodo. Poi decidere in base all'evoluzione del rene e della terapia antiepilettica.

Sospendere anticoagulante orale ed iniziare eparina a basso peso molecolare quindi stop Lixiana e LMWH a dosaggio scoagulante.

Viene proseguita la terapia domiciliare invariata e confermata la scelta dell'antibiotico impostato in PS. La creatinina migliora rapidamente. In reparto viene accertata una disfagia totale sia per liquidi che per solidi. Posizionato quindi sondino nasogastrico in endoscopia a causa di manovra difficoltosa. Durante la procedura viene segnalata una estesa candidosi esofagea. Iniziato quindi fluconazolo ev e nutrizione enterale. Episodi di agitazione psicomotoria trattata con alopèridolo al bisogno. A questo punto si prosegue con eparina scoagulante, stesso dosaggio.

Dubbi:

- Valori non stabili del filtrato glomerulare;
- Rischio caduta in paziente poco collaborante;
- Interazioni farmacologiche;
- Somministrazione tramite SNG in corso di nutrizione enterale continua, necessità di tritare le compresse;
- Eventuale candidabilità a procedure interventistiche.

L'Edoxaban è considerato uno dei farmaci più semplici da gestire nei pazienti in polifarmaco terapia come dimostrato nello studio ENGAGE dove sono stati testati anche gli aggiustamenti delle dosi in questi pazienti. E' anche uno dei farmaci più sicuri.

CASO CLINICO

Maschio, 73 anni, peso 72 kg

- CHA₂DS₂-VASc =4;
- Nel 2015 FA cardiovertita farmacologicamente;
- Diabete in terapia con metformina e insulina;
- Ipertensione arteriosa;
- Endoprotesi per aneurisma arco aortico nel 2003;
- Asportazione adenoma gola;
- Appendicectomia.

Nel marzo del 2019 accede al PS per recidiva di FA. CVE non efficace. Prescritto Lixiana 60, però per comparsa di prurito in terza giornata passato a Clexane 6000x2/die. Dal 10 aprile il paziente ha ripreso Lixiana perché non voleva più fare le punture. La terapia consigliata è la seguente: Insulina, metformina, sequacor, amiodarone, rosuvastatina, pantoprazolo, coripren, tamsulosina, allopurinolo, levetiracetam, ASA 100 mg.

Esami ematici:

- Hb = 11.9 gr/dL;
- PLT = 152000;
- WBC = 6.95;
- Creatinina = 1.28 mg/dL;
- GFR Cockcroft-Gault = 52.3 ml/min.

Proposta terapeutica:

- Indicazione ad edoxaban 60 mg/die;
- Sospensione ASA;
- Proseguire con la restante terapia in atto.

Il 16 aprile 2019 il paziente ripete gli esami ematici:

- Hb = 12.6 gr/dL;
- PLT = 210000;
- WBC = 7.10;
- Creatinina = 1.21 mg/dL;
- GFR Cockcroft-Gault = 48.5 ml/min;

- ALT = 29; AST = 21;
- Edoxaban basale 54;
- Edoxaban picco a 2 ore 423.

Il 28 febbraio 2020 rivediamo dopo molto tempo il paziente.

Riferisce ricovero in chirurgia, poi in PNL ed infine a riabilitazione in seguito ad incidente stradale con fratture costali multiple, PNX durante la degenza. Dimesso il 14 febbraio 2020 con un peggioramento della funzione renale. Peso = 70 kg, Hb = 10.5; PLT = 221000; WBC = 8.39; creatinina = 1.24; GFR C-G = 52.5, ALT = 40; AST = 23. Edoxaban = 35.

Il 10 aprile gli esami ematici rilevano una creatinina a 1.99, GFR C-G = 32.7 ed edoxaban basale = 55.

Nel tempo la funzionalità renale peggiora ulteriormente ed anche il basale dell'edoxaban arriva a 118. Si passa allora all'edoxaban 30 mg.

A giugno del 2021 il paziente si sottopone ad una colonscopia POOP. Si evidenzia lesione etroplastica del cieco e lesioni polipoidi e non polipoidi del colon. Eseguita biopsia della lesione del cieco e resezione delle lesioni polipoidi al trasverso e apposizione di endoclip.

Dal 22 giugno al primo luglio il paziente è ricoverato in chirurgia generale per neoplasia. Si procede ad emicolectomia dx in paziente iperteso, diabetico, FA, ipertrofia prostatica. Terapia alla dimissione: sospeso edoxaban, prosegue enoxaparina 4000 UI/die.

Ad agosto 2021 il paziente ci telefona raccontando che qualche giorno prima, durante la messa, ha avuto un episodio di afasia della durata di qualche secondo (glicemia nella norma). Sta assumendo 30 mg/die, dice che non è più stato al centro per vari ricoveri, chiede se deve tornare a Lixiana 60. Peso = 62 Kg.

Nella primavera del 2022 il paziente viene ricoverato per scompenso car-

diaco e FF atriale rapido in paziente con FE 30-35%. In data 26 maggio si impianta un defibrillatore. La terapia è pantoprazolo, lixiana 30 mg, lanoxin 0.125, sequacor, lasix, adenu-ric, crestor, ferrograd, verapamil for-xiga insulina, levetiracetam. Al 15 giugno gli esami ematici indicano WBC 10.38; Hb 10.8; PLT 195000; creatinina 1.94, edoxaban basale 72.

Conclusioni caso clinico

Edoxaban, correttamente somministrato seguendo le indicazioni della scheda tecnica, con il supporto anche dei dosaggi delle concentrazioni plasmatiche, ha dimostrato di essere sicuro, nonostante le molteplici interazioni farmacologiche ed efficace nella prevenzione degli eventi ischemici nel paziente con FA e con polipatologie, politerapie, senza comparsa di complicanze emorragiche.

NOAC nella FANV: importanza dell'uso appropriato dei dosaggi

Caso clinico

Uomo, 84 anni, accesso in PS per dispnea soggettiva. Primo riscontro di fibrillazione atriale non databile; ipertensione arteriosa; pregresso TIA, pregressa ulcera peptica in tp gastroprotettiva

Anamnesi

Terapia in corso: clopidogrel 75 mg/die; amlodipina 5 mg/die; Pantoprazolo 20 mg/die. Emoglobina = 11 g/dl; creatinina 1.1 mg/dl; GFR sec. Cockcroft Gault 46 ml/min.

Alla visita:

- Condizioni di compenso CC;
- Classe NYHA II;
- Non franchi segnali di stasi centrale clinici e radiologici;

- PA 150/85 mmHg, FC 120/min;
- Peso 65 kg;
- ECOCARDIO: FE normale, lieve rigurgito mitralico su base degenerativa; dilatazione atriale sinistra (LAD 48 mm, area AS 22 cm²); moderata ipertensione polmonare (PAPs stimata 40 mmHg).

Si decide di aggiungere diuretico e beta bloccante per miglior controllo della FC.

Esito della valutazione:

- CHA₂DS₂-VASc = 5;
- HAS-BLED = 2;
- Inizia apixaban 5 mg bid;
- Si dimette dal PS: strategia di rate control della FA; controllo clinico con esami ematochimici a 4 mesi.

Monitoraggio della funzionalità renale

Nei pazienti che assumono NOACs, la funzionalità renale deve essere valutata annualmente.

- Se ClCr < 60 mL/min valutazione più frequente (il tempo minimo si ottiene dividendo ClCr per 10);
- In pazienti con altri fattori di rischio (età, fragilità o multi morbidità) la funzionalità deve essere valutata con maggior frequenza.

3 mesi dopo il paziente viene ricoverato presso la stroke unit con emorragia cerebrale intraparenchimale. La rivalutazione in acuto evidenzia: GFR stimato = 26 ml/min; peso = 65 kg; esami ematici: emoglobina 10.5 g/dl, creatinina = 1.9 mg/dl.

Anamnesi

Nei giorni prima del ricovero: sindrome simil influenzale; febbre elevata e dissenteria; disidratazione (concomitante terapia diuretica) con conseguente peggioramento della funzione renale su base pre-renale. Ci chiediamo se la dose di anticoagulante scelto fosse adeguata per quel paziente.

Nel tempo si è avuta una evoluzione clinico-strumentale favorevole. Non sono stati riportati deficit neurologici permanenti al termine di un periodo di riabilitazione. Creatinina 0.9 – 1 mg/dl. Inizia bassa dose di EBPM, senza eventi avversi.

Rivalutazione a 4 settimane

Discussione collegiale del caso (cardiologi e neurologi):

- Focolaio emorragico piccolo e circoscritto;
- Sede favorevole;
- Intensità del trattamento anticoagulante inadeguata al momento dell'evento;
- Rapporto rischio beneficio: CHA₂DS₂-VASc = 6, HAS-BLED = 3.

Rivalutazione a 4 mesi

Si decide di somministrare edoxaban 30 mg 1 cp/die.

La scelta è scaturita da:

- Margine più ampio sulle eventuali variazioni della funzione renale, frequenti nella popolazione anziana e secondari a:
 - a. Patologie concomitanti con perdita di liquidi;
 - b. Ridotto senso della sete;
 - c. Utilizzo di diuretici;
- Più ampia casistica studiata di pazienti con dose ridotta, con comprovata efficacia e sicurezza nei RCT, confermata anche nel RW.

Come è andata a finire? Il paziente è stato sottoposto a stretto monitoraggio clinico ed ematochimico. Assenza di eventi trombotici o emorragici.

Take home messages

1. Importanza di un follow-up ravvicinato nel paziente anziano e fragile;
2. Contemplare possibili peggioramenti anche transitori della fun-

zione renale in corso di trattamento con DOAC;

3. Conoscere bene i criteri di impiego dei dosaggi ridotti di ogni DOAC;
4. Utilizzare i farmaci con margine di sicurezza più ampio per il singolo paziente.

CASO CLINICO

Donna di 68 anni

Anamnesi:

Ipertensione arteriosa; diabete mellito di tipo II non insulino dipendente. IRC nota in follow-up nefrologico (crea 1.2; FG 38 ml/min; peso = 54 kg). Nel 2015 ictus ischemico in vasculopatia TSA. Nel 2019 AAA sottorenale sottoposta ad endoaneurismectomia. A novembre 2021 episodio di edema polmonare in corso di flutter atriale ad elevata FVM, ricoverata presso altro presidio. In tale occasione eseguiva CVE efficace con singolo DC shock a 150 j. Iniziava amiodarone os e terapia anticoagulante TAO. Ecocardio predimissione: VS normodimensionato, normocinetico, FE 65%.

Nel maggio 2022 recidiva di flutter 2:1 per cui inizia cardior 2.5 mg x2. A giugno 2022 accesso presso PS per episodio lipotimico con evidenza ECG di severa bradicardia sinusale (35 bpm), QT lungo (540 msec). Terapie in corso: Coumadin; Bisoprololo; Amiodarone; Amlodipina; Allopurinolo; Lasix. Gli esami ematochimici evidenziano emocromo nella norma; crea 1.6 mg/dL (clearance della creatinina di 29 ml/min); INR = 1.5 (scarsa compliance della paziente nei controlli INR); k = 6.

Ricovero in terapia intensiva cardiologica + pacemaker temporaneo + wash out farmacologico completo

della terapia antiaritmica e correzione K. Eparina basso peso molecolare.

- EcocolorDoppler cardiaco TT: FE conservata, atrio sinistro di normali dimensioni, assenza di valvulopatie significative;
- Durante la degenza progressivo recupero del RS stabile a 60 FCM.
- EE: clearance della creatinina di 34 ml/min;
- Durante l'osservazione recidiva aritmica;
- Si decide per SEF + ATC di FLA.

In considerazione della situazione clinica della signora, si decide di introdurre in terapia Edoxaban 30 mg/die.

La paziente viene poi dimessa senza terapia antiaritmica con indicazione a stretto follow-up clinico nefrologico e cardiologico previo impianto loop recorder.

Al follow-up a 3 mesi la paziente permane ancora stabile, ritmo cardiaco monitorato in remoto tramite il device sempre in RS con FC > 60 bpm. Agli esami ematochimici permaneva stabilità dei valori di emoglobina (11.5 gr/dL) ed un lieve recupero della funzionalità renale con clearance della creatinina risalita a 42 ml/min.

Nessun nuovo evento cardiovascolare o neurologico.

La scelta:

- La terapia con Warfarin risultava sottodosata, per cui abbiamo pensato che un NAO con singola dose giornaliera potesse facilitare la compliance del paziente e garantire un'ottimale e costante scoagulazione;
- In aggiunta, come noto, Warfarin può provocare calcificazione renovascolare e la progressione della nefropatia;
- In accordo con i nefrologi, si sceglieva un DOAC che potesse essere assunto in sicurezza anche in

pazienti con un filtrato glomerulare molto basso;

- Un'analisi post-hoc dello studio ENGAGE per i pazienti con valori di clearance della creatinina minore di 30 ml/min in terapia con Edoxaban rispetto a quelli in Warfarin, risultavano dati in cui si evinceva che gli eventi ischemici cerebrali ed i sanguinamenti erano simili.

CASO CLINICO

Donna di 74 anni, 68 kg, BMI = 26,9

Da anni diabete mellito in ipoglicemizzante orale, ipertensione arteriosa, dislipidemia, insufficienza renale cronica. Infarto del miocardio nel 2015 con impianto DES sulla CDX al tratto medio; ateromasia moderata di CX-MO (50%) e IVA medio-distale (40-50%).

Ad aprile 2021 accesso in PS per TIA con afasia. Ricovero in neurologi. All'ECG fibrillazione atriale con fcm 120 bpm. Asintomatica per cardiopalmo. All'ecocardiogramma eseguito in PS risulta ventricolo sinistro di normali dimensioni interne, FE 49%; ipocinesia in inferiore e laterale media. Volume AS 75 ml/mq; IM 1-2+; IAO 1+. Doppler-TSA: stenosi 40% con aspetto di placca soft alle carotidi bilateralmente.

La terapia al momento del ricovero: Ramipril 10 mg; idroclorotiazide 12.5 mg; metformina 850 mgx3; cardioaspirin 100 mg; bisoprololo 1.25 mg x2; simvastatina 20 mg; lansoprazolo 15 mg.

Si assiste ad un completo recupero funzionale. Presenta tuttavia un : CHA₂DS₂-VASc = 6.

Esami ematochimici: Hb=10.9 g/dL; piastrine 178000; LDL = 115 mg/dL; AST = 21 U/L, ALT = 31 U/L;

glicata 8.6%; creatinina 2.3 mg/dL. La terapia alla dimissione è lansoprazolo 15 mg; atorvastatina 40 mg; bisoprololo 3.75 mg; lercanidipina 20 mg; insulina; furosemide 25 mg; warfarin (INR = 2-3).

La signora segue un regolare follow-up diabetologico, nefrologico e cardiologico.

Al controllo ad un anno (aprile 2022) presenta un buon compenso clinico; PA 135/90 mmHg; all'ECG FA 87 bpm.

Agli esami ematochimici abbiamo un INR molto oscillante.

Si è optato per somministrazione di Lixiana 30 mg.

- Paziente seguita con follow-up stretto con valutazione clinica ogni 6 mesi ed esami ematochimici ogni 3 mesi;
- Nessuna complicanza durante il periodo di follow-up; in particolare nessun accesso ospedaliero per sanguinamento o eventi ischemici fino ad agosto 2022.

Conclusioni:

- L'utilizzo dei DOAC è sicuro anche nei pazienti con filtrato glomerulare borderline;
- Edoxaban ed Apixaban in particolare hanno un ottimo profilo di sicurezza ed efficacia nel basso filtrato glomerulare;
- Edoxaban offre il vantaggio della monosomministrazione e di un maggior numero di pazienti studiati in questo setting.

DOAC È QUALITÀ DI VITA
Caso clinico

Uomo, 66 anni, BMI 29 (sovrappeso)

Anamnesi:

- BPCO in trattamento con B2 AGONISTI+ STEROIDI;

- Ipertensione in trattamento con Ramipril;
- Vasculopatia aterosclerotica polidistrettuale;
- Pregressa ulcera peptica;
- Intolleranza severa al Lattosio;
- In terapia TAO con Dicumarolici secondo INR;
- Tre episodi di FA: 2 Parossistica, 1 persistente nel 2018 cardiovertita elettricamente dopo eco transesofageo.

Il paziente giunge a PS per dispnea ingravescente.

EO

- PA 150/80 mmhg;
- FC 150 bpm AR;
- Torace: Ronchi e sibili su tutto l'ambito;
- Febbre e tosse produttiva.

Laboratorio

PT 90%; aPTT 26 sec; INR 4,7; PLTS 210000/mm³; HB 12.5 g/dl; GB 22000 mmc; Colintest 7658 mg/dl; Creatinina 1; GFR stimato con Cockcroft-Gault 86.3 ml/min.

ECG: FA a media frequenza 150 bpm.

Terapia domiciliare: Cordarone, Diuretici, Dicumarolo, Ramipril. Somministrato in PS Diltiazem EV.

Si dispone il ricovero nel reparto di Cardiologia in pz con FA tachicardica secondaria a BPCO riacutizzata. In cardiologia:

- ECG dopo 4 gg: FA persistente a freq 120 bpm;
- Ecocardio: Atrio sx: 46 mm; EF: 50%;
- Clearance creatinina: 86,3 ml/min;
- Terapia con levofloxacina, cortisone, diuretici, PPI;
- Sospende Amiodarone ed inizia Verapamil 40 mg x 3;
- Dicumarolici secondo INR.

Valutazione del rischio del paziente:

- CHA₂DS₂VASc = 4;
- HASBLED = 4;
- Si propone al paziente il passaggio a terapia DOAC, che rifiuta;
- Iniziale rate control della FA ;
- Successivo ripristino spontaneo del ritmo sinusale al miglioramento del quadro respiratorio;
- Si dimette in TAO.

Dopo ~60 giorni dalla dimissione torna in ps e poi in reparto per dispnea ingravescente:

- Il paziente presenta un INR non in range: nel corso degli ultimi trenta giorni è cambiato il suo stile di vita, si è trasferito in campagna dalla figlia e il monitoraggio frequente dei dicumarolici si è reso più difficoltoso;
- FA ad alta frequenza 120 bpm (probabilmente da β2 agonisti);
- In reparto: verapamil aumentato a 80 mg x 3 (FC 120 bpm);
- All'ECO TRANSESOFOGEO si evidenzia trombosi in atrio sinistro;
- Terapia con Beta Bloccanti (anche cardioselettivi) maltollerati: obbligati a proseguire con Verapamil per il controllo della frequenza cardiaca.

Si propone nuovamente il passaggio a DOAC: la scelta cade su Edoxaban per l'intolleranza al Lattosio, la pregressa ulcera peptica e per l'assunzione di Verapamil (scarse interazioni PgP e Cyp3A4) assunzione indipendente dai pasti. Si decide per Edoxaban in considerazione delle caratteristiche cliniche del paziente e per l'assenza del lattosio tra gli eccipienti e dell'acido tartarico.

Dopo 21 giorni di terapia con Edoxaban:

- ETE Negativo X Trombi In Atrio Sinistro;
- Cardioversione Elettrica Con Ripristino Del Rs.

TRAINING SULLA GESTIONE E RIVALUTAZIONE DEL DOAC IN VARI SETTING DI PAZIENTI

CASO CLINICO

Paziente con FA e insufficienza renale

Donna, 81 anni, in buone condizioni generali

Riscontro occasionale di Fibrillazione atriale durante una visita cardiologica richiesta dal medico curante per riferiti episodi recidivanti di palpitazioni. **APR:** Ipertensione arteriosa da circa 20 anni; Insufficienza renale cronica III stadio da circa 10 anni; Pregresso TIA circa 3 anni fa.

Terapia in atto: Olmesartan 20 mg 1cp; Cardioaspirina 100 mg 1 cp.

Esami di laboratorio: Emocromo nella norma; Creatinina: 1,7 mg/dL; GOT: 26; GPT: 21; Gamma-GT:76; Fosfatasi Alcalina: 131; Peso: 63 Kg; Clearance della creatinina : 26 mL/ min (Cockcroft-Gault).

Necessità di controllare sempre la funzionalità renale prima dell'inizio del trattamento anticoagulante, per stabilire la dose appropriata. Ulteriori controlli periodici nel corso della terapia perché i pazienti possono andare incontro nel tempo a deterioramento della funzionalità renale. La malattia renale cronica è infatti frequente nei pazienti con Fibrillazione Atriale.

L'insufficienza renale aumenta il rischio di ictus e di sanguinamento nei pazienti con FA:

- I pazienti con FA ed insufficienza renale sono a rischio più elevato di sanguinamento e ictus;
- I pazienti con FA ed insufficienza renale sono stati spesso sottotrattati con warfarin rispetto a quelli con funzionalità renale normale. Dabigatran: controindicato per CrCl inferiore a 30 mL/min. Rivaroxaban: limitati dati relativi a

pazienti con grave compromissione renale (CrCl: 15-29 ml/min).

Apixaban: variare più volte il dosaggio in base al peso o al valore della creatinina (Kg: 63; Creatinina: 1,5 mg/dL).

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Standard dose	150 mg b.i.d.	20 mg o.d.	5 mg b.i.d.	60 mg o.d.
Lower dose	110 mg b.i.d.			
Reduced dose		15 mg o.d.	2.5 mg b.i.d.	30 mg o.d.
Dose-reduction criteria	Dabigatran 110 mg b.i.d. in patients with: • Age ≥80 years • Concomitant use of verapamil, or • Increased bleeding risk	CrCl 15–49 mL/min	At least 2 of 3 criteria: • Age ≥80 years, • Body weight ≤60 kg, or • Serum creatinine ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L)	If any of the following: • CrCl 15–50 mL/min, • Body weight ≤60 kg, • Concomitant use of dronedarone, ciclosporin, erythromycin, or ketoconazole

Figura 12 - Criteri di selezione della dose per i NOAC

Terapia antitrombotica e tavi: facciamo il punto

Sono passati ormai 20 anni dal primo impianto valvolare aortico transcatetere (TAVI) e da allora sono stati fatti circa 728000 interventi. Le complicanze legate al TAVI si presentano come rischio emorragico, rischio tromboembolico e di nuova insorgenza di FA.

In tema di terapia antitrombotica in pazienti senza indicazione a terapia anticoagulante, lo studio POPular TAVI ha cercato di individuare la migliore terapia antitrombotica in due coorti di pazienti: pazienti non in terapia orale anticoagulante e pazienti in terapia anticoagulante orale cronica. Si è dimostrato che l'utilizzo dell'aspirina da sola riduceva il tasso di sanguinamenti rispetto alla combinazione aspirina più clopidogrel, senza aumentare il rischio di eventi tromboembolici. Lo studio ENVISAGE-TAVI AF confrontava l'efficacia e la sicurezza dell'edoxaban vs VKA (warfarin o analoghi) nei pazienti con FA con indicazione a terapia anticoagulante orale dopo TAVI. Lo studio ha dimostrato che edoxaban non è inferiore

Edoxaban: indicata dose di 30 mg per CrCl compresa tra 15-50 mL/min.

Lo schema che segue (figura 12) va ad indicare come e quando ridurre la dose dei DOAC nell'IRC.

all'AVK in termini di endpoint clinico netto includente gli eventi emorragici e ischemici, potendo quindi rappresentare una valida opzione terapeutica nei pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a TAVI. In particolare, l'inizio della terapia con il dosaggio standard di edoxaban da 60 mg dovrebbe essere riservato ai pazienti che presentano un basso rischio emorragico. Diversamente, sulla base dei dati dell'ENVISAGE-TAVI AF, il dosaggio di edoxaban da 30 mg, ove clinicamente indicato, potrebbe ragionevolmente rappresentare una terapia di scelta in pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a TAVI che devono iniziare la terapia anticoagulante orale.

CASO CLINICO
Una situazione clinica ad alta complessità

M.F. Uomo, 77 anni

Anamnesi:

- Ipertensione arteriosa sistemica;
- Diabete mellito in trattamento insulinico;
- Dislipidemia;

- Abitudine tabagica;
- Pregresso IMA (NSTEMI-terapia medica) - 2000;
- Pregresso impianto di PMK – DDD- per MSA -2015;
- Recente PCI (<1 mese) con impianto di 2 DES su DA e 1 DES su CX;
- Arterioapatia oblitterante arti inferiori -100 mt di autonomia;
- BOC.

Da alcuni giorni marcata astenia per la quale il medico curante ha deciso di sospendere la terapia antipertensiva. Durante la notte il paziente riferisce episodio di dolore toracico di tipo oppressivo, irradiato al braccio sinistro (<15 minuti) ed associato a marcata astenia e sudorazione. Per tale motivo, la mattina, si reca presso il Pronto Soccorso di competenza, dove viene posta diagnosi di NSTEMI.

Terapia Domiciliare:

- Esomeprazolo 40 mg 1 cp;
- Zantipride 30 mg + 12,5 mg 1 cp;
- Cardioaspirina 100 mg 1 cp;
- Plavix 75 mg 1 cp;
- Torvast 20 mg 1 cp;
- Insulina come da schema.

Trasferimento presso ospedale con emodinamica.

Presentazione clinica:

- PA=115/70 mmHg;
- NYHA II.

Esami di laboratorio:

- Hb: 14;
- RBC: 4550000;
- WBC: 13200;
- Azot: 76;
- Creat: 1,28;
- INR: 1,7;
- CK-: 26;
- Myo: 202;
- Trop I: 12.

Emogasanalisi (FiO2 50%):

- pH: 7,5;
- pO₂: 58;
- pCO₂: 36;
- HCO₃⁻: 24;
- BE: -0,1;
- Sat O₂: 92,2.

Clearance Creatinina (Cockcroft Gault): 61 ml/min

Ecocardiogramma transtoracico:

Ventricolo sinistro di normali dimensioni con ipertrofia parietale concentrica. Funzione sistolica globale moderatamente depressa (FE 45%) con marcata ipocinesia dell'apice, della parete anteriore e della parete laterale. Disfunzione diastolica di II grado. Bulbo aortico ed aorta ascendente nei limiti della norma. Sclerocalcificazione valvolare aortica con ridotta escursione delle cuspidi determinante stenosi di grado lieve. Lieve rigurgito mitralico. Ventricolo destro normocinetico. Elettrocatteter a carico delle sezioni di destra.

Pericardio indenne.

Paziente in stabili condizioni di circolo asintomatico.

La strategia terapeutica scelta è di tipo invasivo differito.

Poco dopo si sono presentati ulteriori problemi che hanno portato ad intervento di PCI. La terapia antiaggregante orale che ne segue vede uno switch a nuovo inibitore P2Y12 (con carico).

Terapia alla dimissione

Il paziente è stato dimesso in quinta giornata. Asintomatico ed in buon compenso (picco di troponina i 17 ng/dl –post procedurale-):

- Bisoprololo 2,5 mg cp;
- Irbesartan 150 mg 1 cp;
- Lasix 25 mg 1 cp x 2;
- Luvion 50 mg 1 cp;

- Cardioaspirina 100 mg 1 cp;
- Atorvastatina 80 mg 1 cp;
- Ticagrelor 90 1 cp x 2 ;
- Insulina come da schema terapeutico.

Alle 12 mentre coltivava il giardino comparsa di impaccio braccio sin. Poco dopo la moglie l'ha trovato a terra soporoso non responsivo a nessuno stimolo ed ha chiamato i soccorsi. 13,30: Accesso in PS Condizioni generali gravi.

Riscontro di FA ad elevata frequenza

Soporoso risvegliabile, tende ad agitarsi, laterodeviato del capo e dello sguardo a dx, emianopsia ed emiplegia completa sin, disturbo dell'espressione verbale, accenno verbale alla stimolazione dolorosa neglect a tutte le stimolazioni NIHSS 22. Durante la visita comparsa di clonie dell'arto supdx. Somministrata 1 fl Valium ev.

Chiesta TC urgente durante la quale si riscontra la presenza di un embolo.

Work up diagnostico-terapeutico?

- Paziente in doppia antiaggregazione;
- Dubbia ipodensità precoce a dx.

Al termine della procedura, dopo la rimozione meccanica dell'embolo, le condizioni neurologiche del paziente migliorano rapidamente, con parziale recupero del deficit motorio.

Ricoverato in terapia subintensiva, per Monitoraggio ECG e PV dopo 24 ore NIHSS 2.

In quarta giornata regressione completa del deficit neurologico.

Differenze tra pioneer af-pci ed entrust af-pci:

- Nello studio PIONEER sono stati utilizzati dosaggi di rivaroxaban non indicati per la prevenzione dello stroke in pazienti con FA; in particolare, il dosaggio di

rivaroxaban era inferiore del 25% e del 75% rispetto alla dose di testata nello studio ROCKET AF e approvata (20mg con riduzione a 15mg solo nei pz con insufficienza renale). Nello studio ENTRUST è stato utilizzato edoxaban al dosaggio raccomandato (60 mg dose piena, 30 mg dose ridotta) per la prevenzione di stroke ed EES in pazienti con FANV;

- La durata del trattamento con ASA era prespecificato a 1, 6 o 12 mesi; nei pazienti per cui era prespecificato l'utilizzo di aspirina per 1 o 6 mesi dopo questo periodo di tempo si interrompeva il clopidogrel e si manteneva l'aspirina in duplice terapia. Nel braccio AVK, l'utilizzo di aspirina (e quindi di triplice terapia) è stato del 16% per 1 mese, del 35% per 6 mesi e del 49% per 12 mesi. In questo 49% il confronto è stato quindi tra duplice (Riva 15mg+ ASA) e triplice (AVK, clopidogrel e ASA).

Il PIONEER AF-PCI è uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico che ha valutato un DOAC, rivaroxaban, in associazione a terapia antiaggregante in pazienti con FA sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di stent (PCI).

2124 pazienti sono stati randomizzati a ricevere:

- Gruppo 1 (709 pazienti): rivaroxaban 15 mg una volta al giorno (con riduzione a 10 mg) + inibitore del P2Y12;
- Gruppo 2 (709 pazienti): rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno più DAPT per 1, 6 o 12 mesi, seguiti da rivaroxaban 15 mg (o 10 mg) + ASA a basse dosi (75-100 mg);
- Gruppo 3 (706 pazienti): triplice terapia con VKA, ASA e Clopidogrel .

Endpoint primario dello studio: sanguinamento maggiore o minore (TIMI) o meritevole di attenzione medica.

Lo studio ha dimostrato che, rispetto alla triplice terapia con warfarin, le combinazioni con rivaroxaban sono risultate più sicure con una più bassa incidenza di sanguinamenti clinicamente significativi (non è stata prespecificata un'analisi statistica).

Differenze tra augustus ed entrust af-pci:

- La durata dello studio AUGUSTUS è stata di 6 mesi e non di 12 mesi come per lo studio ENTRUST;
- Nello studio AUGUSTUS era previsto l'arruolamento di pazienti che non effettuavano PCI. In particolare, il 24% dei pazienti arruolati, anche se con sindrome coronarica acuta, non ha effettuato alcun intervento di rivascolarizzazione. I risultati principali tengono conto anche di questi pazienti che, ovviamente, non hanno alcun rischio emorragico dovuto alla procedura;
- Nello studio AUGUSTUS la randomizzazione era prevista entro 14 giorni dall'evento clinico qualificante (SCA o PCI) e, in media, i pazienti sono stati randomizzati dopo 6.6 giorni, quindi non in fase acuta.

Nello studio ENTRUST i pazienti sono stati randomizzati in media dopo 45 ore dalla procedura. Augustus Trial è uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato in cui 4614 pazienti con fibrillazione atriale (FA), ricoverati per una sindrome coronarica acuta (SCA) o per essere sottoposti a procedura coronarica percutanea (PCI), sono stati seguiti per 6 mesi.

Endpoint primario dello studio:

sanguinamenti maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti (ISTH).

Lo studio è stato disegnato per confrontare in maniera indipendente la terapia anticoagulante (apixaban vs warfarin) e poi il regime di triplice terapia verso duplice (aspirina vs placebo).

Il disegno dello studio prevedeva infatti un confronto fattoriale 2X2, testando in modo indipendente due strategie:

1. Una strategia di anticoagulazione in aperto con randomizzazione 1:1 ad apixaban (5 mg bid, con riduzione a 2,5 mg bid se indicato) oppure AVK (INR 2-3);
2. Una strategia di antiaggregazione in doppio cieco con randomizzazione 1:1 ad aspirina (ASA) oppure placebo.

Un inibitore del recettore piastri-nico P₂Y₁₂ era raccomandato in tutti i pazienti.

A 6 mesi di trattamento è stata osservata una riduzione significativa (31%) dei sanguinamenti maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti nel gruppo apixaban (241/2290 pz, 10,5%) rispetto ad AVK (332/2259 pz) [apixaban vs warfarin: HR 0,69, IC 95%, 0,58-0,81; P<0,001 sia per non inferiorità che per superiorità].

Rispetto alla strategia di anti aggregazione, è stato registrato un aumento significativo dei sanguinamenti maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti nel gruppo aspirina (367/2277, 16.1%) rispetto al placebo (204/2279, 9.0%) [HR 1,89, IC 95% 1,59-2,24; P<0,001], in assenza di un aumento del rischio di emorragia intracranica [HR 0,82, IC 95% 0,32-2,07].

Da segnalare, tra le analisi secondarie di efficacia, la riduzione significativa nel gruppo apixaban del rischio di ictus e del tasso di ospedalizzazione e la

sovrapposizione dei tassi degli eventi tra i bracci ASA e placebo. Non si può tuttavia generalizzare il fatto che la sospensione di ASA in questo setting sia preferibile in tutti i pazienti in quanto: 1. Per protocollo di studio non è stata testata la sospensione precoce di tale terapia (i pazienti erano arruolati circa dopo una settimana dall’evento indice, periodo	nel quale ricevevano il trattamento con ASA); 2. È stata osservata un’incidenza numericamente superiore, anche se non statisticamente significativa per il basso numero di eventi, del rischio di trombosi di stent nel gruppo placebo. ENTRUST-AF PCI arriva a completare il panorama degli studi che han-	no valutato la sicurezza dei DOAC in pazienti con FA sottoposti a PCI, confermando che i DOAC rappresentano la terapia di scelta rispetto ad AVK anche in questo setting di pazienti. Come più volte sottolineato, non è appropriato fare dei confronti diretti rispetto ai risultati dei quattro studi dal momento che presentano disegni molto diversi tra di loro.
---	---	---

ELENCO AUTORI

Angelo ALOISIO	Stefano FERRARO	Paolo PATTONERI
Chiara AMBAGLIO	Attilio GIACUMMO	Giuseppe PAUDICE
Dimitri ARIOLI	Pierfranceschi GIORGI	Andrea PAVONE
Andrea AURELIO	Laura GRASSI	Antonella PIAZZA
Cristina BALLA	Anna Nancy JOHN	Andrea PORZIO
Alberto BENETTI	Tonino LANZILLI	Mattia POZZI
Crescenzo BENTIVENGA	Sergio LEONARDI	Alessandra REMIDDI
Davide BERNUCCI	Matteo LISI	Elisa Rebecca RINALDI
Giovanni BUSI	Luca LOFRANO	Donatella RUGGIERO
Alessandro CALCAGNILE	Benedetto LUCIFORA	Riccardo SACCHI
Giuseppe CAPONETTI	Emanuel MANDILAKYS	Rafel SAI
Marco CARDINALI	Anna MANIGRASSO	Giosuè SANTORO
Elisabetta CATELLANI	Andrea MARCHESELLI	Michelangelo SARTORI
Antonio CERCIELLO	Fabio MARESCA	Fiorella SCARDINO
Massimiliano CHIUCH	Luigi MARINO	Fortunato SEMINARA
Andrea COLOMBO	Alessandra MARRAZZO	Luisa SERINO
Pietro CONCARI	Leo MARSANO	Antonella SETTE
Lorenzo COSTANTINI	Pasquale MIANO	Fabrizio SGRECCIA
Valentina D’ANDRIA	Marco MILO	Verde SOSSIO
Alessandro DE VINCENZI	Emanuele Pio MURANO	Patrizia SPEDICATO
Andrea DELL’AQUILA	Corrado NADDEO	Caterina TRISCIUZZI
Francesca FABBRI	Giulia NANNI	Silvia ZAMBELLI
Giorgio FAGANELLO	Maria Claudia NEGRO	
Alice FANIN	Bruno PASSARETTI	

Con il contributo non condizionante di



Daiichi-Sankyo