

volume 11

ISSUE 1

2023 marzo



SOCIETÀ  
SCIENTIFICA  
DI MEDICINA  
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE  
DELLE ASSOCIAZIONI  
DEI DIRIGENTI  
OSPEDALIERI  
INTERNISTI

# QUADERNI

## dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital  
and Internal Medicine*

The official journal of the Federation of Associations  
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Editor in Chief  
Michele Meschi

Supervisor Editors  
Roberto Nardi  
Giorgio Vescovo

**Antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti:  
le competenze dell'internista**

*Guest Editors: Francesco Dentali, Mauro Silingardi*



**Società Scientifica FADOI - Organigramma**

**PRESIDENTE NAZIONALE**

*Francesco Dentali*

**PRESIDENTE ELETTO**

Andrea Montagnani

**PAST PRESIDENT**

Dario Manfellotto

**SEGRETARIO**

Flavio Tangianu

**STAFF DI SEGRETERIA**

Maria Gabriella Coppola

Nicola Mumoli

Ombretta Para

**TESORIERE**

Roberto Riscicato

**COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI**

Davide Carrara

**RESPONSABILI RAPPORTI CON LE REGIONI**

Franco Mastroianni

Salvatore Lenti (*Vice*)

**RESPONSABILE RAPPORTI FADOI/ANÍMO**

Tiziana Marcella Attardo

**EDITOR-IN-CHIEF**

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e  
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI  
MEDICINA INTERNA”

Michele Meschi

**COMITATO EDITORIALE**

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e  
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI  
MEDICINA INTERNA”

Giorgio Vescovo (*Supervisor Editor*)

Roberto Nardi

**RESPONSABILI EDIZIONI ON LINE E INIZIATIVE SPECIALI**

Michele Meschi

Pierpaolo Di Micco

Andrea Fontanella (*MEDICINA33*)

Giuliano Pinna (*AGGIORN@FADOI*)

**RESPONSABILI SITO WEB E COMUNICAZIONE SOCIAL**

Matteo Giorgi Pierfranceschi

Giuseppe Oteri

**RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ**

Franco Berti

**DATA PROTECTION OFFICER (DPO)**

Domenico Panuccio

**CONSULTA DEI PRESIDENTI**

Sandro Fontana

Salvatore Di Rosa

Ido Iori

Antonino Mazzone

Carlo Nozzoli

Mauro Campanini

Andrea Fontanella

Dario Manfellotto

# Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital  
and Internal Medicine*



---

## PRESIDENTE FONDAZIONE

---

*Dario Manfellotto*

---

### COORDINATORE

Filippo Pieralli

---

### SEGRETARIO

David Terracina

---

### COORDINATORE SCIENTIFICO CENTRO STUDI FONDAZIONE FADOI

Gualberto Gussoni

---

### DIREZIONE DIPARTIMENTO FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Paola Gnerre

Maurizio Ongari (*Segretario e Responsabile Scientifico del provider ECM*)

---

### DIREZIONE DIPARTIMENTO RICERCA CLINICA

Fulvio Pomero

Paola Piccolo (*Segretaria*)

---

### DELEGATI EFIM

*(European Federation of Internal Medicine)*

Antonio Brucato

Lorenza Lenzi

Gabriele Vassallo (*Giovani*)

Filomena Pietrantonio (*Tesoriere*)

Gualberto Gussoni (*Rappresentante EMA*)

---

### PRESIDENTE ANIMO

Letizia Tesei

Non-commercial use only

# QUADERNI - Italian Journal of Medicine

## ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI E ANTICOAGULANTI: LE COMPETENZE DELL'INTERNISTA

Guest Editors: *Francesco Dentali, Mauro Silingardi*

### RASSEGNE

---

<b>La terapia antiaggregante nelle sindromi coronariche acute</b> . . . . .	1
S. De Servi, A. Landi, C. Montalto, G. Crimi, S. Savonitto	
<b>La terapia antiaggregante nella vasculopatia cerebrale acuta</b> . . . . .	11
M. Giorgi Pierfranceschi	
<b>Impiego degli anticoagulanti nella fibrillazione atriale</b> . . . . .	15
B. Broccatelli, A. Patriarchi, M. Giustozzi, C. Becattini	
<b>La terapia del tromboembolismo venoso</b> . . . . .	25
F. Dentali	
<b>La terapia anticoagulante nel paziente oncologico</b> . . . . .	31
M. Ziliotti, L. Terroni, M.C. Ugolotti, C. Cademartiri	
<b>La terapia anticoagulante orale nel paziente anziano, fragile o complesso</b> . .	43
A. Dalla Salda, A. Tedde, D. Arioli	



# La terapia antiaggregante nelle sindromi coronariche acute

Stefano De Servi,<sup>1</sup> Antonio Landi,<sup>2</sup> Claudio Montalto,<sup>3</sup> Gabriele Crimi,<sup>4</sup> Stefano Savonitto<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi, Pavia, Italia; <sup>2</sup>Istituto Cardiocentro Ticino, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Svizzera; <sup>3</sup>U.O. Cardiologia 1 - Emodinamica, De Gasperis Cardio Center, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italia; <sup>4</sup>Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare (DICATOV), Unità di Cardiologia Interventistica, IRCCS Policlinico San Martino, Genova, Italia; <sup>5</sup>Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco, Italia

## Introduzione

La terapia antiaggregante è un cardine fondamentale della prevenzione secondaria nei pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS). Una svolta epocale nella composizione di tale terapia avvenne circa 20 anni fa con la pubblicazione dello studio CURE.<sup>1</sup> Sino ad allora le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) raccomandavano l'uso della sola aspirina (ASA) mentre per gli inibitori del recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub>, noti a quel tempo (ticlopidina e clopidogrel) l'indicazione era limitata ai pazienti che per allergia o intolleranza non potevano essere trattati con ASA.<sup>2,3</sup>

## La duplice terapia antiaggregante piastrinica: dai grandi trial alla evoluzione delle linee guida

Lo studio CURE confrontò in 12.562 pazienti (età media 64,2 anni) con ACS senza soprasslivellamento persistente del tratto ST (NSTEMI-ACS) una strategia che prevedeva una doppia terapia antiaggregante (DAPT) in cui il clopidogrel (sommministrato con una dose di carico di 300 mg seguito da una dose di man-

tenimento di 75 mg/die) si associava ad ASA *versus* un regime di singola antiaggregazione basata su ASA (75-325 mg). Come mostrato nella Figura 1A, l'outcome primario dello studio (composito di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o stroke) ad una mediana di 9 mesi di follow-up risultò significativamente ridotto utilizzando la DAPT (rischio relativo 0,80; intervallo di confidenza al 95% [95% CI]: 0,72-0,90; P<0,001), anche se tale risultato fu accompagnato da un aumento dei sanguinamenti maggiori e della necessità di trasfusioni (rischio relativo 1,38; 95% CI: 1,13-1,67; P<0,001). Un notevole beneficio della DAPT si osservò soprattutto nei pazienti sottoposti ad intervento di angioplastica coronarica (PCI), poco più di un terzo dell'intera casistica: nei pazienti in DAPT infatti la riduzione del rischio risultò più ampia che nello studio globale (rischio relativo: 0,70; 95% CI: 0,50-0,97, P=0,03), senza differenze significative delle complicanze emorragiche, verosimilmente per una minore necessità di ricorrere durante la procedura ai potenti inibitori del recettore IIb-IIIa nei pazienti in DAPT. Le Linee Guida ESC del 2002 dedicate ai pazienti NSTEMI-ACS<sup>4</sup> accolsero subito questi risultati, raccomandando l'associazione ASA-clopidogrel sia nella fase acuta che in quella cronica per almeno 9/12 mesi. Nonostante lo studio CURE fosse stato eseguito esclusivamente in pazienti NSTEMI-ACS, l'utilizzo della DAPT fu subito esteso e raccomandato anche nei pazienti con infarto miocardico con soprasslivellamento persistente del tratto ST (STEMI<sup>5</sup>).

## Risultati dei trial di confronto di DAPT basata su clopidogrel *versus* DAPT con inibitori potenti del recettore P2Y<sub>12</sub>

Un evento importante, nella evoluzione della DAPT nei pazienti ACS fu rappresentato dagli studi di confronto tra il clopidogrel ed inibitori più potenti del recettore P2Y<sub>12</sub>, quali prasugrel e ticagrelor, sempre associati ad ASA. Questi farmaci furono sviluppati per ovviare alla principale limitazione del clopidogrel (un pro-farmaco che necessita di metabolizzazione in forma attiva dal fegato) evidenziata da studi di farmacocine-

Corrispondente: Stefano De Servi, Dipartimento Medicina Molecolare, Università degli Studi di Pavia, 27100 Pavia, Italia. E-mail: stefano.deservi01@gmail.com

Parole chiave: Terapia antiplastrinica; prevenzione secondaria; sindromi coronariche acute.

Nota dell'Editore: Le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(1):e1

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

tica e farmacodinamica che mostrarono come la dose-risposta di questo farmaco fosse molto eterogenea, in particolare in alcuni sottogruppi ad alto rischio come pazienti diabetici, anziani e con coronaropatia avanzata.<sup>6</sup> La resistenza al clopidogrel, anche definita come la mancata inibizione della aggregazione piastrinica ADP-mediata (*high platelet reactivity*), si misura con opportuni test ed è associata ad una maggior incidenza di eventi ischemici nel follow-up. Questo limite del clopidogrel è stato superato dallo sviluppo di farmaci inibitori del recettore P2Y12 più potenti, ma soprattutto con un effetto dose-risposta più prevedibile. Lo studio randomizzato, multicentrico, internazionale TRITON TIMI 38, pubblicato nel 2007,<sup>7</sup> condotto su 13.608 pazienti ACS sottoposti a PCI (mediana età 61 anni, 26% con STEMI) decretò la superiorità di una DAPT composta da ASA e prasugrel nei confronti della DAPT 'standard' (ASA e clopidogrel) nel ridurre l'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e stroke (rischio relativo: 0,81; 95% CI: 0,73-0,90; P<0,001).<sup>6</sup> Il prasugrel è una tienopiridina come clopidogrel, ma con una azione sul recettore più veloce, intensa e prevedibile del suo omologo. La maggiore efficacia di prasugrel (evidente sia nei pazienti STEMI che NSTEMI-ACS, soprattutto in presenza di una ampia area a rischio<sup>8,9</sup>) si manifestò nella riduzione degli infarti sia peri-procedurali che spontanei e della

trombosi di stent, ma non vi fu alcun effetto sulla mortalità globale o cardiovascolare (Figura 1B). A fronte di questi risultati, tuttavia, prasugrel si associò ad un significativo aumento del sanguinamento maggiore (rischio relativo: 1,32; 95% CI: 1,03-1,68; P=0,03) e di quello fatale.

Nel 2009 fu invece pubblicato lo studio randomizzato multicentrico internazionale PLATO, condotto in 18.624 pazienti con ACS (mediana età 62 anni, STEMI 38%) basato sul confronto tra una DAPT composta da ASA e ticagrelor versus una DAPT 'standard' (ASA e clopidogrel).<sup>10</sup> A differenza dello studio TRITON TIMI 38, nel PLATO furono arruolati pazienti ACS comunque trattati (il 64% con PCI, 10% con bypass aortocoronarico, il 26% con sola terapia medica). Inoltre, ticagrelor (e clopidogrel) nello studio PLATO furono somministrati 'upstream', cioè al momento della diagnosi ('pre-trattamento'), mentre in TRITON TIMI 38, prasugrel (o clopidogrel) venivano somministrati 'downstream' nei pazienti NSTEMI-ACS, cioè ad anatomia nota, subito prima della PCI. Ticagrelor risultò più efficace di clopidogrel, riducendo rispetto a quest'ultimo del 16% l'endpoint composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke) in particolare diminuendo significativamente la morte per ogni causa e quella per causa vascolare (Figura 1C). Come per prasugrel, tuttavia, anche per ticagrelor si osservò, rispetto

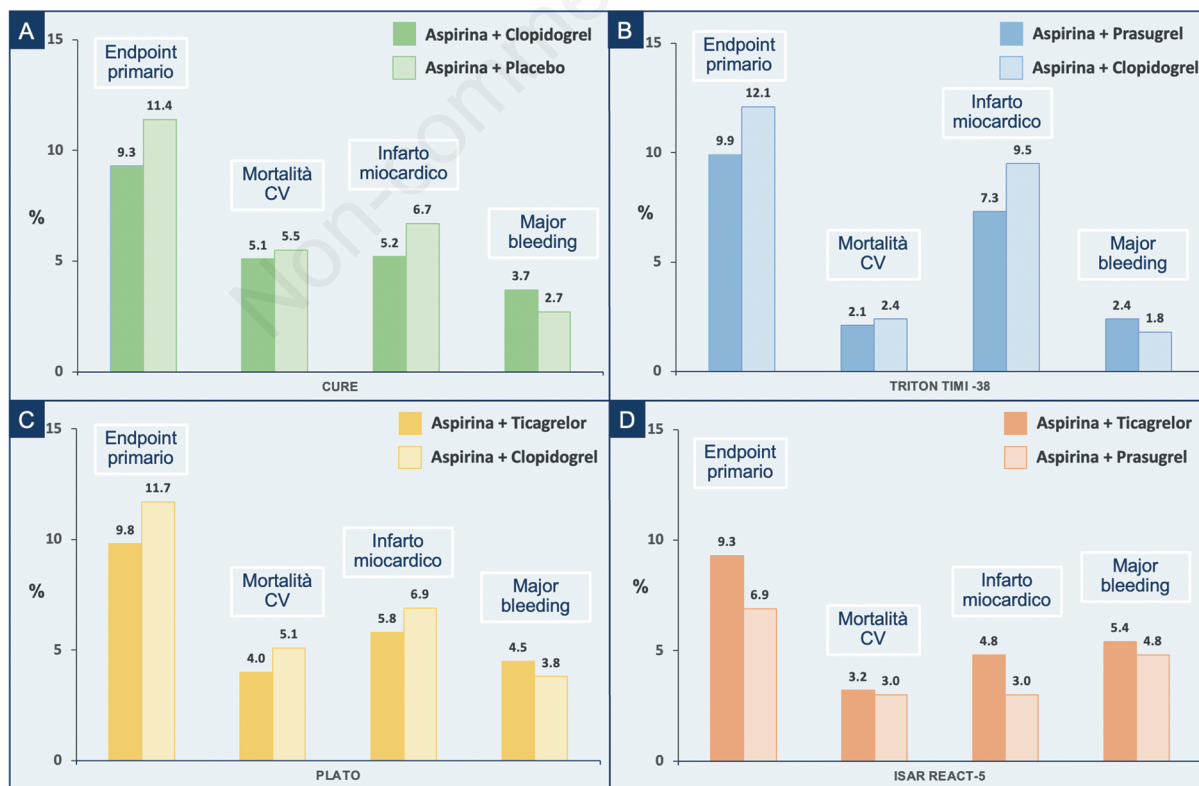


Figura 1. Endpoint primario e principali endpoint secondari nello studio CURE (A), TRITON TIMI-38 (B), PLATO (C) e ISAR REACT-5 (D). CV, cardiovascolare.



a clopidogrel, un aumento del bleeding maggiore (rischio relativo: 1,19; 95% CI: 1,02-1,38; P=0,03), ma non di quello fatale.<sup>11</sup>

### Evoluzione delle linee guida

I risultati degli studi TRITON-TIMI 38 e PLATO furono rapidamente recepiti dalle Linee Guida.<sup>12</sup> Prasugrel e ticagrelor ottennero una raccomandazione di classe I, in associazione ad ASA per 12 mesi dall'evento indice, lasciando clopidogrel ai pazienti che non potevano assumere uno degli altri due farmaci. Poiché una classe I di raccomandazione fu attribuita anche al pretrattamento con un inibitore di P2Y12, ticagrelor fu rapidamente adottato nella pratica clinica, mentre l'utilizzo di prasugrel rimase marginale, anche a causa delle controindicazioni assolute (storia clinica di ictus o di TIA) e relative (età  $\geq 75$  anni, peso  $< 60$  kg) che condizionano una maggiore attenzione all'atto prescrittivo ed eventualmente l'uso di una dose ridotta.

La rivincita per prasugrel arrivò, quasi inaspettatamente nel 2019, quando furono pubblicati i risultati dello studio ISAR-REACT 5,<sup>13</sup> l'unico trial di confronto diretto tra prasugrel e ticagrelor condotto in una ampia popolazione di pazienti ACS. Furono randomizzati a uno dei due farmaci in associazione ad ASA 4018 pazienti ACS (età media 64,5 anni, 41% STEMI) per la maggior parte trattati con PCI (84%). L'endpoint primario (morte, infarto miocardico, ictus) risultò significativamente maggiore nei pazienti che avevano ricevuto ticagrelor (rischio relativo: 1,36; 95% CI: 1,09-1,70; P=0,006) senza alcuna differenza per quanto riguardava le complicanze emorragiche (Figura 1D).

Le linee guida ESC per NSTEMI-ACS del 2020<sup>14</sup> hanno recepito questi risultati, attribuendo a prasugrel una preferenza rispetto a ticagrelor nei pazienti che vanno incontro a PCI (raccomandazione di classe IIa). Poiché, come abbiamo visto, prasugrel va somministrato solo prima della eventuale PCI (downstream), mentre ticagrelor all'atto della diagnosi (upstream) le linee guida attuali non raccomandano più il pretrattamento con un inibitore del recettore P2Y12, che viene retrocesso da una precedente classe di raccomandazione I (altamente raccomandato) ad una di classe III (sconsigliato) se si procede ad un trattamento invasivo precoce del paziente.<sup>14</sup> In effetti, i risultati del trial ISAR-REACT 5, che ha dimostrato la superiorità di prasugrel vs ticagrelor, sono stati interpretati anche come dettati dalla superiorità di una strategia di somministrazione 'downstream' (prasugrel) vs 'upstream' (ticagrelor), dato che sembra essere confermato anche dal trial italiano DUBIUS.<sup>15</sup>

Questo declassamento si basa anche sui risultati dello studio ACCOAST in cui il pretrattamento con prasugrel non aveva ridotto il rischio di infarto, ma aumentato quello emorragico, rispetto alla somministrazione

una volta nota l'anatomia coronarica e posta l'indicazione a PCI.<sup>16</sup> Una successiva analisi di una coorte di 65.000 pazienti del registro SWEDEHEART (98% trattati con clopidogrel o ticagrelor) ha confermato nel mondo reale i risultati dello studio ACCOAST, supportando le raccomandazioni delle linee guida ESC.<sup>17</sup>

### L'importanza della valutazione del rischio emorragico

Mentre l'evenienza di sanguinamento era stata considerata per anni una possibile conseguenza di una necessaria potente terapia antitrombotica, e quindi accettabile, più recentemente si è posta molta attenzione al rischio emorragico, in seguito ad alcune analisi che hanno mostrato un aumento della mortalità, non solo a breve, ma anche a lungo termine nei pazienti che hanno una emorragia maggiore durante o dopo il ricovero per ACS in corso di terapia anti piastrinica.<sup>18</sup>

Di conseguenza, le linee guida ESC 2020 riguardanti i pazienti NSTEMI-ACS, come mostra la Figura 2, raccomandano differenti composizioni e durate di DAPT a seconda del rischio ischemico ed emorragico del paziente. Se il rischio ischemico è medio/alto e quello emorragico è basso (come nella maggior parte dei pazienti), la DAPT con prasugrel (o con ticagrelor se il paziente non è avviato a terapia invasiva precoce) e ASA è raccomandata per 12 mesi. Se invece il rischio di bleeding è alto, la DAPT raccomandata comprende clopidogrel come inibitore del recettore P2Y12 e la sua durata deve essere di 3 mesi, seguita da monoterapia anti piastrinica. Se il rischio emorragico è molto alto, come per una emorragia recente, la durata della DAPT deve essere di 1 mese. D'altro canto, se il rischio ischemico è elevato (come per i pazienti ACS con coronaropatia complessa associata a diabete o infarto pregresso o vasculopatia periferica) ed il rischio emorragico basso, la DAPT può anche essere prolungata oltre i 12 mesi di trattamento standard.

### La definizione del paziente 'high bleeding risk'

Per la definizione del rischio di bleeding le linee guida suggeriscono di utilizzare la definizione dell'*Academic Research Consortium* (ARC)<sup>19</sup> o un sistema di punteggio *ad hoc*, come il PRECISE DAPT score, basato invece su un punteggio costruito sui valori di cinque variabili (età, emoglobina, clearance della creatinina, conta leucocitaria, storia di bleeding).<sup>20</sup> La prima definizione distingue criteri maggiori e minori (Tabella 1) a seconda che il rischio emorragico annuale sia  $\geq 4\%$ , o  $< 4\%$ : per essere definito 'high bleeding risk' (HBR) un paziente deve avere la presenza di un solo criterio maggiore oppure di due minori. Gli studi di validazione di questa definizione HBR non hanno dato risultati univoci: in particolare, il gruppo di Berna,

analizzando una ampia casistica di pazienti sottoposti a PCI, ha mostrato come alcuni criteri minori secondo la definizione ARC conferissero lo stesso rischio emorragico di alcuni criteri maggiori.<sup>21</sup>

Benché le linee guida definiscano con precisione composizione e durata della DAPT nei pazienti HBR tuttavia, nessuno studio prospettico ha sinora validato con certezza queste raccomandazioni nei pazienti ACS.

### Evidenze e limiti a favore di una DAPT abbreviata nei pazienti HBR

Recentemente lo studio MASTER DAPT ha randomizzato 4.434 pazienti HBR (sottoposti efficacemente a PCI ed impianto di stent a rilascio di farmaco - DES - e senza eventi per il primo mese con DAPT) alla immediata sospensione della DAPT continuando per i successivi 11 mesi con monoterapia anti piastrinica (DAPT abbreviata) oppure alla continuazione della DAPT per 2/5 mesi (DAPT standard) a seconda che i pazienti fossero o meno in terapia anticoagulante associata.<sup>22</sup> La strategia di DAPT abbreviata (1 mese) è risultata non-inferiore rispetto a quella standard per gli eventi cardiaci e cerebrali e ha ridotto significativamente le compli-

canze emorragiche. Trasferire questi dati ai pazienti ACS risulta tuttavia arduo perché questo studio ha arruolato anche pazienti stabili, includendo inoltre pazienti in concomitante trattamento anticoagulante, una condizione per la quale studi dedicati hanno già permesso di formulare precise raccomandazioni di linee guida sulla composizione e durata di una iniziale breve triplice terapia antitrombotica seguita da duplice terapia per un anno (Tabella 2).

Il problema è complesso, in quanto alcune variabili che conferiscono un rischio emorragico elevato comportano anche una maggiore probabilità di eventi ischemici nel follow-up. Perciò la abbreviazione della DAPT può determinare una riduzione delle complicanze emorragiche, ma a rischio di un aumento di eventi ischemici. Un'analisi recente di una ampia casistica di pazienti definiti HBR in base ai criteri ARC,<sup>23</sup> ha mostrato come ad 1 anno l'incidenza di eventi emorragici (5,7%) risultasse sovrapponibile a quella degli eventi ischemici (5,3%). Delle variabili predittive di eventi, 4 risultarono simili per complicanze emorragiche ed ischemiche (disfunzione renale, anemia, fumo, PCI complessa) mentre 4 erano corre-

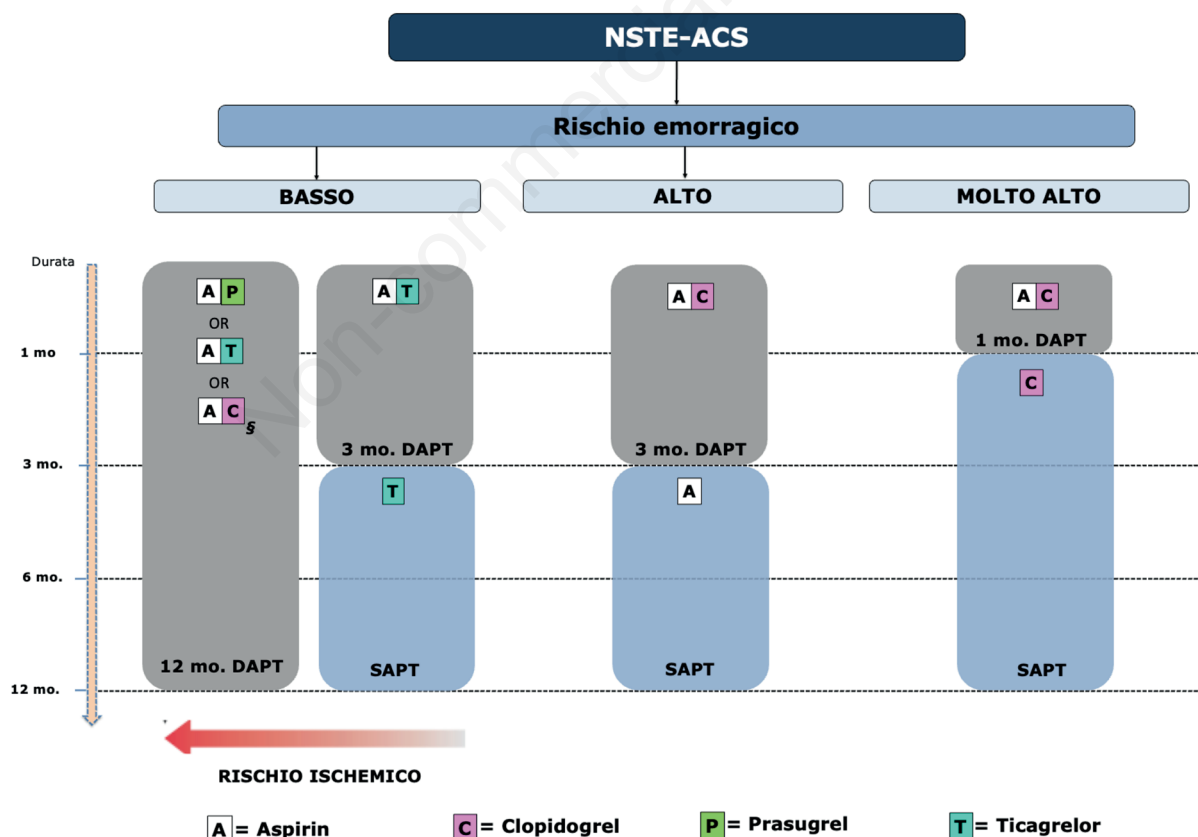


Figura 2. Terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprallivellamento persistente del tratto ST (NSTEMI-ACS) in base al rischio emorragico raccomandata nelle Linee guida ESC 2020. DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; SAPT, singola terapia antiaggregante piastrinica; § nei pazienti che presentano controindicazioni a ticagrelor o prasugrel.

late significativamente solo a futuri eventi ischemici (pregresso infarto, diabete, infarto tipo STEMI, impianto di stent non medicato).

Benché non vi siano trial di confronto fra durate differenti di DAPT condotti in pazienti HBR-ACS, alcuni trial hanno paragonato durate differenti di DAPT in pazienti ACS. Lo studio SMART DATE<sup>24</sup> ha randomizzato oltre 2700 pazienti ACS ad una DAPT abbreviata di 6 mesi *versus* una DAPT standard di 12 mesi. Nonostante la mortalità sia stata simile nei due gruppi, l'incidenza di infarto miocardico risultò superiore nei pazienti con DAPT abbreviata. Analoghi dati

sono stati osservati nello studio STOPDAPT-ACS 2:<sup>25</sup> una DAPT (ASA e clopidogrel) di 1-2 mesi non ha raggiunto la non-inferiorità statistica per un endpoint composito (morte cardiovascolare, infarto, ictus, trombosi di stent, bleeding maggiore e minore) rispetto ad una analoga DAPT di 12 mesi in una popolazione di pazienti ACS (56% STEMI) trattati con PCI e DES con rilascio di everolimus, nonostante una riduzione delle complicanze emorragiche. Da segnalare nei pazienti randomizzati a DAPT abbreviata un incremento significativo di infarto miocardico rispetto ai pazienti con DAPT di 12 mesi.<sup>25</sup>

**Tabella 1. Criteri maggiori e minori di alto rischio di sanguinamento (HBR) nei pazienti sottoposti ad angioplastica percutanea (PCI).**

Criteri maggiori	Criteri minori
Uso pianificato di OAC a lungo termine	Età ≥75 anni
CKD di grado severo o 'end-stage' (eGFR <30 mL/min)	CKD di grado moderato (eGFR 30-59 mL/min)
Emoglobina <11 g/dL	Emoglobina 11-12,9 g/dL negli uomini e 11-11,9 g/dL nelle donne
Sanguinamento spontaneo che ha richiesto ospedalizzazione o trasfusione negli ultimi sei mesi (oppure in qualsiasi momento, se ricorrente)	Sanguinamento spontaneo che ha richiesto ospedalizzazione o trasfusione negli ultimi 12 mesi che non soddisfa il criterio maggiore
Trombocitopenia basale moderata o grave (conta piastrinica <100×10 <sup>9</sup> /L)	Uso a lungo termine di FANS o corticosteroidi orali
Diatesi emorragica cronica	Qualsiasi ictus ischemico che non soddisfa il criterio maggiore
Cirrosi epatica con ipertensione portale	
Malattia neoplastica attiva negli ultimi 12 mesi	
Pregressa ICH (in qualsiasi momento)	
ICH su base traumatica negli ultimi 12 mesi	
Presenza di una malformazione cerebrale artero-venosa	
Ictus ischemico moderato o severo negli ultimi sei mesi	
Chirurgia maggiore non-differibile durante periodo di DAPT	
Intervento chirurgico maggiore recente o trauma maggiore 30 giorni prima della PCI	

OAC, terapia anticoagulante orale; FANS, farmaci anti-infiammatori non steroidei; ICH, emorragia intracranica; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica.

**Tabella 2. Raccomandazioni sulla terapia antitrombotica nei pazienti in trattamento anticoagulante orale (OAC) dalle Linee Guida ESC NSTEMI-ACS del 2020.**

	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza
Nei pazienti con fibrillazione atriale e CHA2DS2-VASc ≥1 negli uomini e ≥2 nelle donne, dopo un breve periodo di TAT (fino a 1 settimana dall'evento acuto), la DAT è raccomandata come strategia predefinita utilizzando un NOAC alla dose raccomandata per la prevenzione dell'ictus e un singolo agente antiplastrinico orale (preferibilmente clopidogrel)	I	A
Nei pazienti trattati con OAC, l'associazione di aspirina più clopidogrel per più di 1 settimana e fino a 1 mese dovrebbe essere considerata nei soggetti ad alto rischio ischemico o in presenza di caratteristiche anatomiche/procedurali che superano il rischio di sanguinamento	IIa	C
La DAT (con OAC e ticagrelor o prasugrel) può essere considerata un'alternativa alla TAT (con OAC, aspirina e clopidogrel) nei pazienti a rischio moderato o alto di trombosi distent, indipendentemente dal tipo di stent utilizzato	IIb	C
L'uso di ticagrelor o prasugrel come parte della TAT non è raccomandato	III	C

DAT, duplice terapia antitrombotica; NOAC, nuovi anticoagulanti orali; TAT, triplice terapia antitrombotica.

## Le specificità cliniche e terapeutiche del paziente anziano

Circa un terzo dei pazienti STEMI e il 40% di quelli con NSTEMI-ACS ricoverati nelle nostre Unità Coronariche ha almeno 75 anni.<sup>26</sup> Questi pazienti presentano spesso caratteristiche cliniche, come comorbidità e sindromi geriatriche (fragilità, disabilità, alterata funzione cognitiva) che non si ritrovano in pazienti più giovani. Le linee guida non sono di aiuto al riguardo, perché la scarsità di studi controllati e randomizzati non permette sempre di fornire raccomandazioni basate sull'evidenza. Ne deriva una certa difficoltà per il clinico ad assumere decisioni appropriate. Se da un lato alcuni studi permettono di concludere che un approccio invasivo sia da perseguire anche nei pazienti ACS anziani,<sup>27</sup> non appare chiaro il comportamento da tenere in presenza di pazienti fragili o con gravi comorbidità, esclusi dagli studi randomizzati.

Le perplessità riguardano anche la composizione e la durata della terapia anti piastrinica. Infatti, l'età avanzata è da taluni considerata di per sé un criterio maggiore di HBR: era questo il caso del trial MASTER-DAPT per cui l'età, da sola, poteva qualificare il paziente come ad alto rischio emorragico.<sup>22</sup> Al contrario la definizione ARC-HBR considera l'età solo un criterio minore (ovvero non sufficiente a definire l'alto rischio emorragico)<sup>13</sup> e anche il PRECISE-DAPT score assegna un punteggio di rischio emorragico crescente con l'età, che pure non è mai in grado, da solo, di qualificare l'elevato rischio di sanguinamento. In ogni caso, la grande maggioranza dei pazienti anziani, comunque, può essere definita HBR, in quanto presenta molto frequentemente un altro criterio maggiore o minore ARC-HBR.<sup>28</sup>

Due trial dedicati hanno confrontato strategie di DAPT basate su differenti inibitori del recettore P2Y12. Lo studio ELDERLY-ACS<sup>29</sup> non ha mostrato differenze (sia per quanto riguarda gli eventi ischemici ed emorragici) tra prasugrel 5 mg e clopidogrel somministrati in associazione ad ASA per 12 mesi, mentre lo studio Popular AGE,<sup>30</sup> condotto in pazienti NSTEMI-ACS di età  $\geq 70$  anni, ha mostrato che clopidogrel riduce le complicanze emorragiche rispetto a ticagrelor, a parità di eventi ischemici. I risultati di questo ultimo studio contraddicono i dati dello studio PLATO, la cui analisi relativa ai pazienti anziani arruolati non aveva mostrato differenze rispetto ai dati globali.<sup>10</sup> Differenze nella tipologia di pazienti inclusi nei trial, evoluzione dei materiali utilizzati per la PCI, in particolare l'utilizzo di DES meno trombogenici e di più accurate tecniche di impianto possono aver reso meno necessario l'uso corrente di farmaci potenti per ridurre le complicanze ischemiche e trombotiche.<sup>31</sup> In una recente meta-analisi che ha incluso tutti i dati disponibili da trial randomizzati su pazienti anziani, emerge che l'uso di clopidogrel è associato alla massima probabilità di riduzione degli

eventi di sanguinamento; tuttavia, è il prasugrel (anche utilizzato al dosaggio di 5 mg/die) ad avere la maggiore probabilità di riduzione di eventi ischemici.<sup>32</sup> È necessario, perciò, in questi pazienti raccomandare durata e composizione di DAPT sulla base del rischio ischemico ed emorragico rilevato,<sup>33</sup> mentre una alternativa potrebbe essere rappresentata dall'utilizzo di strategie di 'de-escalation' (discusse in seguito).

## Strategie alternative di composizione e durata della DAPT

Recentemente sono stati effettuati alcuni trial che hanno sperimentato composizioni abbreviate di DAPT seguite da monoterapia con inibitori del recettore P2Y12, anziché ASA, oppure brevi periodi di DAPT iniziale con inibitori potenti del recettore P2Y12 seguiti da DAPT basate su utilizzo di clopidogrel associato ad ASA ('de-escalation').

### DAPT abbreviata seguita da monoterapia con ticagrelor

Lo studio GLOBAL LEADERS ha per primo proposto una strategia di doppia antiaggregazione con ASA e ticagrelor limitata temporalmente (1 mese) seguita da singola terapia con ticagrelor per 23 mesi confrontandola con DAPT di 11 mesi di ASA e ticagrelor seguita da ASA in monoterapia per i successivi 12 mesi. Il razionale per una monoterapia con ticagrelor deriva da evidenze farmacodinamiche che mostrano come, in presenza di una azione di un potente inibitore del P2Y12 il contributo di ASA all'azione antitrombotica sia molto limitato.<sup>34</sup> Benché i risultati dello studio GLOBAL LEADERS<sup>35</sup> non abbiano mostrato una superiorità della strategia di monoterapia di ticagrelor nei confronti di una DAPT standard seguita da ASA riguardo all'endpoint primario costituito da un composito di morte e infarto miocardico, lo studio ha dimostrato la fattibilità e la safety di una tale strategia aprendo la strada a ulteriori studi in questa direzione. Tra questi, un importante contributo è venuto dallo studio TWILIGHT, che ha arruolato 7119 pazienti sottoposti con successo a PCI con impianto DES per coronaropatia stabile o ACS (venivano esclusi gli infarti tipo STEMI) e con almeno un criterio (clinico o angiografico) aggiuntivo per rischio ischemico o emorragico.<sup>36</sup> Dopo tre mesi di DAPT (ticagrelor + ASA) senza eventi, i pazienti sono stati randomizzati a proseguire la DAPT sino al dodicesimo mese, oppure a sospendere ASA continuando con solo ticagrelor. In questo secondo gruppo gli eventi emorragici sono risultati ridotti, senza differenze per quanto riguarda gli eventi ischemici. Tuttavia, al netto delle intenzioni di partenza, la popolazione arruolata risulta sia a basso rischio emorragico che a basso rischio ischemico, e pertanto questi risultati dovrebbero essere con-

siderati e applicati in un contesto di basso rischio. Lo studio TICO, condotto in Corea del Sud, ha utilizzato lo stesso disegno di TWILIGHT in 3056 pazienti ACS (incluso STEMI, 36% degli arruolati) trattati con PCI e impianto di DES a maglie ultrasottili, ottenendo risultati sovrapponibili a quelli dello studio TWILIGHT.<sup>37</sup> Un limite di questi studi risiede nella mancanza di un braccio di confronto randomizzato a monoterapia con ASA. Le linee guida ESC 2020 per i pazienti NSTEACS propongono per questa strategia una raccomandazione di classe IIa solo per i pazienti a basso rischio ischemico (Figura 2).

### Studi di ‘de-escalation’ guidata e non guidata

Alla base di queste strategie vi è l’osservazione che il rischio di sviluppare eventi ischemici ed emorragici non è costante e proporzionale nel tempo, ma al contrario è tempo-dipendente, in particolare il rischio di complicanze ischemiche è massimo nei primi trenta giorni per poi gradualmente decadere. In base a queste considerazioni, alcuni studi hanno sperimentato il passaggio (‘switch’) da una DAPT iniziale basata su inibitori potenti del recettore P2Y12 (utilizzata generalmente per 1-3 mesi) ad una DAPT con clopidogrel, con la guida di test genetici o di funzione piastrinica (‘de-escalation guidata’). Lo scopo di tale strategia è di effettuare lo switch a clopidogrel solo nei pazienti che rispondono adeguatamente a quel farmaco, essendo noto che circa un terzo dei pazienti ACS è ‘poor metabolizer’ di clopidogrel e produce di conseguenza poco metabolita attivo. Una meta-analisi recente ha mostrato come una ‘de-escalation guidata’ presenterebbe un miglior equilibrio tra efficacia e rischio emorragico rispetto a DAPT standard di 12 mesi basata sull’utilizzo di inibitori potenti del recettore P2Y12.<sup>38</sup>

Altri studi invece hanno proposto strategie di ‘de-escalation’ non guidate da test genetici o di funzione piastrinica. I risultati appaiono ugualmente buoni: lo studio HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS, anch’esso condotto in Corea del Sud in pazienti ACS trattati con PCI, ha mostrato come lo ‘switch’ dopo un mese di DAPT da prasugrel 10 mg a prasugrel 5 mg riduca il rischio di bleeding, senza incrementare il rischio ischemico.<sup>39</sup> Il prasugrel ben si presta a queste strategie di ‘de-escalation’ non guidate in quanto la risposta al farmaco, al contrario di quella al clopidogrel, è prevedibile e indipendente da variabilità di risposta individuale. Risultati favorevoli (riduzione del bleeding senza rischio ischemico aumentato) a una de-escalation non guidata sono stati ottenuti tuttavia anche nello studio TALOS-AMI,<sup>40</sup> utilizzando una DAPT composta da ASA e clopidogrel per 1 mese seguita da ‘switch’ a clopidogrel in monoterapia rispetto ad una DAPT standard (ASA + clopidogrel).

Quando utilizzare quindi in pazienti HBR una DAPT abbreviata oppure una strategia di ‘de-escala-

tion’? Una recente meta-analisi ha mostrato come la DAPT abbreviata riduca il bleeding maggiore non solo verso una DAPT standard ma anche nei confronti della ‘de-escalation’, mentre quest’ultima strategia si associa ad un minor numero di complicanze ischemiche rispetto alla DAPT abbreviata.<sup>41</sup> Sembra perciò preferibile una DAPT abbreviata quando il rischio emorragico è elevato e quello ischemico è basso, mentre quando entrambi i rischi sono elevati la ‘de-escalation’ pare essere la soluzione migliore. Mancano tuttavia studi di confronto diretto in popolazioni selezionate in base alla tipologia di rischio per confermare queste considerazioni.

Inoltre, la strategia di ‘de-escalation’ sembra essere una buona opzione anche per il trattamento dei pazienti anziani, nei quali generalmente sia il rischio ischemico che quello emorragico sono elevati, come dimostrato da una analisi post-hoc dello studio ELDERLY ACS-2.<sup>42</sup>

### Certezze e aree grigie

La duplice terapia anti piastrinica per 12 mesi rimane un caposaldo della prevenzione secondaria dei pazienti ACS. Ticagrelor e soprattutto prasugrel (in particolare se si ricorre a una strategia invasiva precoce) dovrebbero essere preferiti a clopidogrel nella grande maggioranza dei pazienti in cui il rischio ischemico è prevalente sul rischio emorragico. Quando il rischio ischemico è alto e basso quello emorragico la DAPT può essere proseguita anche oltre i 12 mesi, utilizzando, in associazione ad ASA, ticagrelor a bassa dose o clopidogrel.<sup>43</sup>

Nei pazienti HBR possono essere valutate strategie di DAPT abbreviate, almeno per i pazienti che non abbiano un concomitante rischio ischemico elevato (STEMI, diabetici, infarto ricorrente, vasculopatia periferica associata). Non vi sono tuttavia indicazioni chiare sulla durata della DAPT quando sia il rischio ischemico che quello emorragico siano elevati. In questi pazienti le strategie di ‘de-escalation’ utilizzando sia la dose ridotta di prasugrel oppure di clopidogrel (anche se in tal caso appare preferibile verificare la risposta a questo farmaco con test genetici o di funzione piastrinica) paiono garantire un buon equilibrio tra ricorrenza di nuovi eventi ischemici ed emorragici.<sup>44</sup> Vi è da riconoscere tuttavia che esiste ancora molta incertezza nelle indicazioni alla composizione e durata della DAPT in queste condizioni cliniche impegnative. C’è ancora bisogno di nuovi studi prospettici mirati a popolazioni ACS stratificate per rischio ischemico ed emorragico, così come nuove evidenze sono necessarie nei pazienti anziani soprattutto in quelli fragili.

Non appare inoltre chiaro al momento se, qualora si abbrevi la DAPT, oppure giunti al termine di un trattamento standard di 12 mesi, sia preferibile proseguire

con ASA oppure utilizzare un inibitore del recettore P2Y12. Gli studi che hanno proposto ticagrelor in monoterapia non hanno misurato gli effetti di questo farmaco rispetto ad ASA. Al momento è disponibile un solo studio di confronto tra clopidogrel e ASA somministrati a lungo termine in prevenzione secondaria, a favore del primo,<sup>45</sup> ma altre robuste evidenze saranno necessarie per sostituire un farmaco storico come l'ASA con un inibitore del recettore P2Y12.

### Messaggio chiave #1

Quattro grandi trial hanno fatto la storia della terapia anti piastrinica delle sindromi coronariche acute negli ultimi vent'anni, modificando di conseguenza le linee guida:

- CURE (2001) ha decretato la superiorità della doppia terapia anti piastrinica (DAPT con clopidogrel e aspirina) sulla monoterapia basata sulla sola aspirina.
- TRITON TIMI 38 (2007) e PLATO (2009) hanno mostrato la superiorità rispettivamente di prasugrel e di ticagrelor rispetto a clopidogrel per quanto riguarda gli eventi ischemici nell'anno successivo all'evento acuto, in associazione tuttavia ad un maggior rischio emorragico.
- ISAR REACT 5 (2019) ha mostrato che una DAPT basata su prasugrel e aspirina riduce gli eventi ischemici rispetto a una DAPT con ticagrelor e aspirina, senza aumentare gli eventi emorragici. In conseguenza di questo studio e di altre evidenze è stata abbandonata la strategia di pretrattamento con DAPT nei pazienti avviati ad un approccio invasivo.

### Messaggio chiave #2

- In pazienti ACS con rischio emorragico elevato (HBR), le linee guida raccomandano una riduzione di durata della DAPT (generalmente tre mesi, seguiti da monoterapia anti piastrinica).
- Non esistono tuttavia studi specifici che confermino queste indicazioni o che indichino la corretta durata della DAPT in questi pazienti. Una sua abbreviazione, infatti, può ridurre le complicanze emorragiche, ma potrebbe anche aumentare il rischio di infarto miocardico.
- La stragrande maggioranza dei pazienti anziani soddisfa la definizione HBR. Due trial dedicati a questa popolazione hanno mostrato come una DAPT composta da ASA e clopidogrel non risulti meno efficace di prasugrel a dosaggio ridotto e a ticagrelor per quanto riguarda la prevenzione degli eventi ischemici, mentre può ridurre le complicanze emorragiche.

### Messaggio chiave #3

Le 'zone grigie' della terapia anti piastrinica nei pazienti ACS riguardano:

- l'assenza di confronti diretti tra differenti strategie di durata e composizione della DAPT (inclusando modelli di 'de-escalation') in pazienti con alto rischio emorragico.
- la composizione e durata della terapia antiaggregante nei pazienti ad alto rischio emorragico se vi è un concomitante alto rischio ischemico.
- la composizione e durata della DAPT nei pazienti anziani con evidenza di fragilità.
- il tipo di monoterapia anti piastrinica (ASA? inibitore recettore P2Y12?) in prevenzione secondaria a lungo termine una volta finito il periodo di DAPT.

### Bibliografia

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
2. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;17:1406-32.
3. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, et al.; Trial (CURE) Investigators. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events - Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
4. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al.; Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40.
5. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al.; Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
6. De Servi S, Crimi G, Calabrò P, et al. Relationship between diabetes, platelet reactivity, and the SYNTAX score to one-year clinical outcome in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2016;12:312-8.
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001.
8. De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, Widimsky P. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2014;3:363-72.

9. De Servi S, Goedicke J, Ferlini M, et al. Prasugrel versus clopidogrel in acute coronary syndromes treated with PCI: Effects on clinical outcome according to culprit artery location. *Int J Cardiol* 2016;223:632-8.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361: 1045-57.
11. De Servi S, Cavallini C, Leonardi S, Ferlini M. Prasugrel and ticagrelor compared to clopidogrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary interventions: certainties and uncertainties. *Int J Cardiol* 2015;181:443-5.
12. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
13. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al.; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;381:1524-34.
14. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-367.
15. Tarantini G, Mojoli M, Varbella F, et al.; DUBIUS Investigators; Italian Society of Interventional Cardiology. Timing of oral P2Y12 inhibitor administration in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020;76: 2450-9.
16. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al.; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010.
17. Dworeck C, Redfors B, Angerås O, et al. Association of pretreatment with P2Y12 receptor antagonists preceding percutaneous coronary intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with outcomes. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2018735.
18. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:1854-64.
19. Urban P, Mehran R, Colleran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J* 2019;40:2632-53.
20. Costa F, van Klaveren D, James S, et al.; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;389:1025-34.
21. Corpataux N, Spirito A, Gragnano F, et al. Validation of high bleeding risk criteria and definition as proposed by the academic research consortium for high bleeding risk. *Eur Heart J* 2020;41:3743-9.
22. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, et al.; MASTER DAPT Investigators. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2021;385: 1643-55.
23. Urban P, Gregson J, Owen R, et al. Assessing the risks of bleeding vs thrombotic events in patients at high bleeding risk after coronary stent implantation: the ARC-high bleeding risk trade-off model. *JAMA Cardiol* 2021;6:410-9.
24. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al.; SMART-DATE Investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1274-84.
25. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, et al.; STOPDAPT-2 ACS Investigators. Comparison of clopidogrel monotherapy after 1 to 2 months of dual antiplatelet therapy with 12 months of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: the STOPDAPT-2 ACS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2022 [Epub ahead of print].
26. Morici N, De Servi S, De Luca L, et al. Management of acute coronary syndromes in older adults. *Eur Heart J* 2022 ;43:1542-1553.
27. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, et al.; Italian Elderly ACS Trial Investigators. Italian Elderly ACS Trial Investigators. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:906.16.
28. Montalto C, Crimi G, Morici N, et al. Validation and additive predictive value of the academic research consortium-high bleeding risk criteria in older adults. *Thromb Haemost* 2021;121:1255-7.
29. Savonitto S, Ferri LA, Piatti L, et al.; Elderly ACS 2 Investigators. Comparison of reduced-dose prasugrel and standard-dose clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous revascularization. *Circulation* 2018;137:2435-45.
30. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non- STElevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020;395:1374-81.
31. De Servi S, Landi A, Savonitto S. Antiplatelet therapy in elderly patients with acute coronary syndromes: the clopidogrel revenge: possible reasons for a bright comeback. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35:399-401.
32. Montalto C, Morici N, Munafò AR, et al. Optimal P2Y12 inhibition in older adults with acute coronary syndromes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;8:20-7.
33. Montalto C, Crimi G, Morici N, et al. Bleeding risk prediction in elderly patients managed invasively for acute coronary syndromes: external validation of the PRECISE-DAPT and PARIS scores. *Int J Cardiol* 2021; 328:22-8.

34. Armstrong PC, Leadbeater PD, Chan MV, et al. In the presence of strong P2Y12 receptor blockade, aspirin provides little additional inhibition of platelet aggregation. *J Thromb Haemost* 2011;9:552-61.
35. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al.; GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392: 940-9.
36. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-42.
37. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al.; TICO Investigators. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:2407-16.
38. Galli M, Benenati S, Franchi F, et al. Comparative effects of guided vs. potent P2Y12 inhibitor therapy in acute coronary syndrome: a network meta-analysis of 61 898 patients from 15 randomized trials. *Eur Heart J* 2021;ehab836.
39. Kim HS, Kang J, Hwang D, et al.; HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS Investigators. Prasugrel-based de-escalation of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS): an open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial. *Lancet* 2020;396: 1079-89.
40. Kim CJ, Park MW, Kim MC, et al.; TALOS-AMI investigators. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2021;398:1305-16.
41. Laudani C, Greco A, Occhipinti G, et al. Short duration of DAPT versus de-escalation after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15:268-77.
42. Crimi G, Morici N, Ferrario M, et al. Time course of ischemic and bleeding burden in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to low-dose prasugrel or clopidogrel. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010956.
43. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
44. De Servi S, Landi A, Savonitto S, et al. Tailoring oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: from guidelines to clinical practice. *J Cardiovasc Med* 2023; 24:77-86.
45. Koo BK, Kang J, Park KW, et al.; HOST-EXAM investigators. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2021;397:2487-96.



# La terapia antiaggregante nella vasculopatia cerebrale acuta

Matteo Giorgi Pierfranceschi

U.O. Medicina Interna, Ospedale di Cremona, ASST-Cremona, Italia

## Background

Il corretto utilizzo della terapia antiaggregante piastrinica nella fase acuta dell'ictus ischemico o del TIA ha due importantissime finalità: i) ridurre al minimo le disabilità determinate dall'evento ischemico; ii) evitare/ridurre le possibilità di una recidiva.

Dopo l'evento ischemico dovrebbe essere impostato un accurato work-up diagnostico al fine di riconoscere l'eziologia dello stroke ischemico, di identificare i target di cura e di prevenire le recidive. Il rischio di recidiva è elevatissimo immediatamente dopo l'evento acuto, quando verosimilmente sono ancora in atto le cause che hanno determinato l'ictus ischemico (es. la rottura di una placca aterosclerotica con apposizione trombotica), quindi le strategie per la prevenzione di una recidiva devono essere attuate quanto più precocemente possibile.

## Individuazione della causa eziologica

La corretta diagnosi eziologica dell'ictus ischemico permette al clinico una *management by etiology* anche della terapia antitrombotica. A questo proposito le linee guida 2021 dell'*American Heart Association* si riferiscono ai diversi sottogruppi eziologici e raccomandano una terapia antiaggregante per quasi tutti i pazienti che non abbiano controindicazioni.<sup>1</sup> Infatti gli eventi ische-

mici cerebrali determinati da una trombosi o da una stenosi che interessino le grandi arterie intracraniche, il tratto extracranico delle carotidi, le arterie vertebrali extracraniche o l'arco aortico, richiedono una terapia antiaggregante piastrinica, che non è invece indicata negli ictus cardio-embolici in corso di fibrillazione atriale, salvo nei casi ad elevato rischio di evoluzione emorragica, in cui è preferibile prescrivere un antiaggregante piastrinico fino a 14 gg dopo l'evento, in base all'estensione dell'area ischemica, prima di iniziare la terapia anticoagulante orale, per la quale si rimanda ai capitoli dedicati di questo *Quaderno*.

## Il trattamento antiaggregante piastrinico nella fase acuta dell'ictus ischemico

Le basi per il trattamento delle recidive di ictus ischemico sono note da molti anni (dal 1997) grazie alla pubblicazione di due studi clinici che si possono definire il cardine della profilassi secondaria dell'ischemia cerebrale: l'*International Stroke Trial* (IST)<sup>2</sup> e il *Chinese Acute Stroke Trial* (CAST).<sup>3</sup>

In entrambi gli studi i pazienti, in totale 40541, colpiti da ictus ischemico, erano stati randomizzati a ricevere acido acetilsalicilico (ASA) ad un dosaggio compreso tra 162 e 300 mg/die oppure placebo. I risultati di una pooled analysis mostrarono che ASA era in grado di prevenire circa 10 morti ogni 1000 pazienti nelle prime settimane di trattamento, confermando l'efficacia dell'ASA nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico.<sup>4</sup>

Per completezza, il disegno dello studio IST prevedeva anche un braccio di trattamento con eparina, anch'essa efficace nel prevenire le recidive, ma questa opzione era gravata da un'incidenza tripla di stroke emorragici (1,2 vs 0,4%) portando la mortalità nei primi 14 giorni a valori statisticamente non differenti rispetto al braccio trattato con placebo (11,7 vs 12%), quindi l'eparina, come opzione terapeutica in termini di prevenzione delle recidive, non è più stata presa in considerazione, visti i risultati relativi agli endpoints di safety.<sup>5</sup>

Più recentemente altri tre importanti trials clinici hanno preso in considerazione l'endpoint relativo alla prevenzione delle recidive nei pazienti con ictus ischemico in fase acuta, due di questi hanno confrontato ASA in singola terapia rispetto ad un'associazione ASA/clo-

Corrispondente: Matteo Giorgi Pierfranceschi, U.O. Medicina Interna, Ospedale di Cremona, ASST-Cremona, Italia.  
E-mail: m.giorgi@ausl.pc.it

Parole chiave: Stroke; terapia; antiaggreganti piastrinici.

Nota dell'Editore: Le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(1):e2

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

pidogrel, mentre il terzo ha confrontato la singola terapia anti piastrinica (ASA) con un'associazione ASA/ticagrelor.

### Trials di confronto ASA vs ASA/clopidogrel

Lo studio CHANCE (*clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack*, 2013)<sup>6</sup> e lo studio POINT (*platelet-oriented inhibition in new transient ischemic attack and minor ischemic stroke*, 2018)<sup>7</sup> hanno messo a confronto due differenti strategie antitrombotiche.

Lo scopo entrambi i trials era di valutare in che modo una duplice terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel, rispetto a solo ASA, potesse modificare gli outcomes nei pazienti con eventi ischemici cerebrali acuti non candidabili al trattamento trombolitico, perché colpiti da *minor stroke* o TIA.

Lo studio CHANCE, svolto in Cina, ha arruolato 5170 pazienti randomizzandoli nei due bracci di trattamento con ASA 75 mg associato a clopidogrel 75 mg (dopo carico di 300 mg), contro solo ASA 75 mg. Il trattamento combinato con i due antiaggreganti prevedeva l'associazione dei due farmaci per i primi 21 giorni. L'analisi a 90 giorni ha dimostrato una maggiore efficacia, statisticamente significativa, della duplice terapia antiaggregante nella prevenzione di recidive ischemiche (8,2 vs 11,7%; HR 0,68; P<0.001). In termini di safety, gli eventi emorragici erano sovrapponibili nei due gruppi di trattamento per quanto riguarda sanguinamenti moderati e gravi ed emorragie intracraniche.<sup>6</sup>

Lo studio POINT ha invece arruolato 4881 pazienti (82% negli USA) e li ha randomizzati ad assumere solo ASA (50-325 mg) oppure ASA e clopidogrel (600 mg di carico seguiti da 75 mg/die). Il disegno dello studio prevedeva, l'arruolamento di un setting di pazienti differente, un dosaggio maggiore di ASA ed una dose da carico superiore allo studio cinese, ma soprattutto un trattamento con duplice terapia (DAPT) più prolungato; infatti, la DAPT veniva protratta per 90 gg. Il trial fu interrotto, prima di arruolare l'intero campione previsto, per il verificarsi di un numero maggiore di eventi emor-

ragici nel braccio di trattamento con duplice terapia (0,9 vs 0,4%), sebbene vi fosse una minore incidenza di eventi ischemici (5 vs 6,6%).<sup>7</sup>

Un'analisi aggregata dei dati degli studi CHANCE e POINT ha rilevato che il beneficio della doppia terapia antiaggregante con clopidogrel e aspirina era limitato ai primi 21 giorni dopo un ictus ischemico minore e TIA.<sup>8</sup> Inoltre, ampi RCT di aspirina e clopidogrel vs monoterapia anti piastrinica (SAPT) che hanno valutato la fase cronica del trattamento, inclusi gli studi CHARISMA,<sup>9</sup> SPS2<sup>10</sup> e MATCH,<sup>11</sup> non hanno mostrato un beneficio clinico netto, proprio perché, nel lungo periodo, la riduzione degli eventi ischemici è stata ampiamente controbilanciata dagli eventi emorragici, il cui rischio si è dimostrato essere cumulativo nel tempo.

### Trial di confronto ASA vs ASA/ticagrelor

Anche lo studio THALES<sup>12</sup> ha confrontato due regimi di trattamento antitrombotico, utilizzando in un braccio solo ASA e nel braccio di confronto ASA e ticagrelor. Il trial ha arruolato 11.016 pazienti con minor stroke o TIA ad alto rischi, definendo una popolazione a più alto rischio rispetto agli studi con ASA/clopidogrel; infatti, per minor stroke si intende NIHSS <6 e TIA ad alto rischio ABCD2 score >6 (Tabella 1). Il trattamento era mantenuto per 30 gg in entrambi i bracci. L'associazione ASA/ticagrelor riduceva in modo statisticamente significativo il rischio assoluto di stroke ischemico di 1,3% (RR 0,79); il rischio di qualunque stroke (RR 0,81), ma aumentava il rischio di emorragia intracranica (HR 3,33), di emorragia maggiore (HR 3,99). NNT 92 vs NNH 263.<sup>12</sup>

Un quesito molto importante che si deve porre il clinico è: 'in quali pazienti con ictus ischemico in fase acuta è indicata la duplice terapia antiaggregante piastrinica, e quali sono il timing di inizio e la durata della terapia di associazione?'. La risposta a questa domanda la ritroviamo molto chiara nelle linee guida delle società scientifiche europee e americane, che in base alle caratteristiche della popolazione arruolata nei tre trials di riferimento, esprimono chiare raccomandazioni.

Tabella 1. ABCD2 score.<sup>14</sup>

Punti	Età (anni)	Pressione arteriosa PAS ≥140 o PAD ≥90	Durata dei sintomi (minuti)	Sintomi neurologici	Diabete mellito
0	<60	No	<10	Diverso da quanto indicato di seguito	No
1	≥60	Si	10-59	Disturbi del linguaggio	Si
2	-	-	≥60	Ipostenia monolaterale	-

Il punteggio ABCD2 si basa su cinque parametri: età, pressione sanguigna, presentazione di caratteristiche neurologiche, durata dei sintomi neurologici e presenza di diabete mellito. Ogni parametro viene valutato e i risultati vengono aggiunti a un punteggio totale compreso tra 0 e 7.

- Un punteggio ≤3 è associato a circa l'1% di rischio di recidiva di ictus entro 2-7 giorni.
- Il punteggio 4-5 è associato al 4% di rischio di recidiva di ictus a 2 giorni e al 6% a 7 giorni.
- Il punteggio >5 è associato all'8% di rischio di recidiva di ictus a 2 giorni e al 12% a 7 giorni.

## Indicazioni dalle linee guida

Nel 2021 due importanti società scientifiche hanno pubblicato linee guida (LG) dedicate al trattamento dello stroke. L'*European Stroke Organization* (ESO) si è concentrata proprio sull'utilizzo della duplice antiaggregazione piastrinica nelle fasi precoci dell'ictus ischemico, mentre l'*American Heart Association* insieme all'*American Stroke Association* (AHA/ASA) hanno prodotto una linea guida per la profilassi secondaria nei pazienti colpiti da stroke o TIA.

### ESO 2021:

le LG della società europea sono dedicate alla profilassi secondaria dei pazienti con stroke minore/moderato e del TIA ad alto rischio, sono stati presi in considerazione i due approcci farmacologici differenti, entrambi con doppia terapia antiaggregante piastrinica, che associano all'ASA rispettivamente a clopidogrel o ticagrelor (Tabella 2).

- ASA+clopidogrel: nei pazienti che hanno presentato nelle ultime 24 ore un minor stroke (NHSS <4) o un TIA ad alto rischio (ABCD2 score  $\geq 4$ ), si raccomanda un trattamento con ASA 50-325 mg/clopidogrel 75 mg (dose carico 300 mg) per 21 giorni, seguito da un singolo antiaggregante. Raccomandazione forte supportata da evidenze di qualità elevata.
- ASA75-100 mg/ticagrelor 90 bid (dose di carico per ASA 300 mg; dose di carico per ticagrelor 180 mg): nei pazienti che hanno presentato nelle ultime 24 ore un minor stroke (NHSS <6) o un TIA ad alto rischio (ABCD2 score  $\geq 6$ ), si raccomanda un trattamento con ASA/ticagrelor per 30 giorni, seguito da un singolo antiaggregante. Raccomandazione debole supportata da evidenze di qualità moderata che includevano solo un 10% di pazienti con TIA).

### AHA/ASA 2021:

le LG AHA/ASA forniscono raccomandazioni riguardo la prevenzione secondaria dell'ictus ischemico in molteplici setting di pazienti. Qui riporto esclusivamente le indicazioni che riguardano il trattamento della fase acuta dell'ictus ischemico.

- ASA/CLOP: in pazienti con un recente minor stroke

di natura ischemica (NHSS<4) o TIA ad alto rischio (ABCD2 score  $\geq 4$ ) dovrebbe essere iniziato precocemente (possibilmente entro 12-24 ore dai sintomi, e al massimo entro 7 gg dall'evento) una DAPT (ASA/clopidogrel) da proseguirsi per 21-90 gg, per passare successivamente a SAPT (raccomandazione di grado IA).

- ASA75-100 mg/ticagrelor 90 bid (dose di carico per ASA 300 mg; dose di carico. Per Ticagrelor 180 mg): in pazienti con recente (<24 ore) con minor o moderate stroke (NHSS<6), TIA ad alto rischio (ABCD2 score  $\geq 6$ ) o stenosi di un'arteria intracranica o extracranica  $\geq 30\%$ , si può prendere in considerazione una DAPT con ticagrelor ed ASA per 30 giorni. In questo caso deve essere considerato il rischio di eventi emorragici seri, compresa l'emorragia intracranica.

Alla luce dei risultati dei trials clinici che abbiamo citato sopra, nelle linee guida europee si raccomanda l'utilizzo della terapia antiaggregante combinata ASA/Clopidogrel, entro le prime 24 ore, da proseguirsi per 10-21 giorni dopo l'evento. Questa indicazione si basa sulle evidenze che mostrano una riduzione di recidive di stroke non fatali di circa 1,9%, a fronte di una maggiore incidenza di eventi emorragici maggiori extracranici di circa 0,2%, senza che esse abbiano un impatto significativo sulla mortalità per tutte le cause, sull'infarto acuto del miocardio e sulle recidive di TIA.

## Conclusioni

In conclusione, nei pazienti con ictus ischemico o TIA ad alto rischio di recente insorgenza, con caratteristiche di lieve e moderata entità oggettivata dalle scale di ABCD2 score<sup>13</sup> e NHSS,<sup>14</sup> è indicato un trattamento precoce con duplice terapia antiaggregante ASA/clopidogrel oppure ASA/ticagrelor. Poiché la DAPT con ASA/clopidogrel ha forti evidenze di efficacia e sicurezza date da tre trials (CANACE, POINT, FASTER<sup>15</sup>), il livello di evidenza e la forza della raccomandazione dalle LG ESO e AHA/ASA è stato valutato più alto ri-

**Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti candidati alla duplice terapia antiaggregante ASA/Clopidogrel o ASA/Ticagrelor, secondo le LG ESO 2021.**

DAPT	ASA/CLOP	ASA/TICA
Inizio terapia	Entro 24 ore	Entro 24 ore
NHSS	<4	<6
ABCD2	$\geq 4$	$\geq 6$
Dose carico inib P2Y12	CLOP 300 mg	TICA 180 mg
Dose ASA	50-325 mg	75-100 mg
Durata DAPT	Fino a 21 giorni	Fino a 30 giorni

DAPT, duplice terapia antiaggregante; CLOP, clopidogrel; TICA, ticagrelor; ASA, acido acetilsalicilico.

spetto alla DAPT con ASA/ticagrelor. Tuttavia, la dimensione del campione dello studio THALES era simile alla dimensione combinata del campione esaminato dai tre studi basati sul clopidogrel, inoltre, i criteri di inclusione dello studio THALES, prevedevano l'arruolamento di pazienti con ictus più grave, quindi l'incidenza di emorragie, non può essere confrontata direttamente tra gli studi con ASA/clopidogrel e ASA/ticagrelor. Quindi la DAPT con ASA/ticagrelor deve essere considerata come un'alternativa alla DAPT ASA/clopidogrel, in particolare nelle persone con nota intolleranza al clopidogrel o in coloro che hanno un ictus moderato (NIHSS 4 o 5) e nessun'altra controindicazione.

## Bibliografia

1. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52:e364-e467. Erratum in: *Stroke* 2021;52:e483-4.
2. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349: 1569-81.
3. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-9.
4. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40,000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240-9.
5. Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003242.
6. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al.; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9.
7. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al.; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215-25.
8. Pan Y, Elm JJ, Li H, et al. Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack: a pooled analysis of clopidogrel in high-risk patients with acute non-disabling cerebrovascular events (CHANCE) and platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trials. *JAMA Neurol* 2019;76:1466-73. Erratum in: *JAMA Neurol* 2019 Sep 30; Erratum in: *JAMA Neurol* 2021 Aug 16.
9. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
10. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817-25.
11. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al.; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
12. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al.; THALES Investigators. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;383: 207-17.
13. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007;369:283-92.
14. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-70.
15. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al.; FASTER Investigators. FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6:961-9.

## Impiego degli anticoagulanti nella fibrillazione atriale

Belinda Broccatelli, Alessandra Patriarchi, Michela Giustozzi, Cecilia Becattini

Medicina Interna Vascolare d'Urgenza, Stroke Unit, Università degli studi di Perugia, Italia

### Background

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune aritmia cardiaca negli adulti, con una prevalenza stimata tra il 2 e il 4% che incrementa all'aumentare dell'età. È associata ad un rischio cardioembolico aumentato di 4-5 volte rispetto al resto della popolazione ed è responsabile del 15% degli ictus negli individui di tutte le età e del 30% nelle persone sopra gli 80 anni. In pazienti affetti da FA, la terapia anticoagulante con antagonisti della vitamina K riduce del 64% il rischio di ictus e del 24% il rischio di morte rispetto al placebo. Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) sono non inferiori agli antagonisti della vitamina K nella prevenzione dell'ictus e degli eventi di embolia sistemica, con una significativa riduzione del rischio di sanguinamento maggiore, di emorragia cerebrale e di morte. Pertanto, le linee guida internazionali raccomandano l'utilizzo dei DOAC nei pazienti con FA non valvolare e fattori di rischio per ictus. L'impiego dei DOAC in situazioni quali l'insufficienza renale grave, valvulo-

patia, presenza di neoplasia, sanguinamento gastrointestinale ed obesità rimane controverso. Per i pazienti affetti da FA valvolare la terapia di scelta sono gli antagonisti della vitamina K. In alcune di queste situazioni è auspicabile un ruolo per gli inibitori del fattore XI attivato qualora il profilo di efficacia e sicurezza risulti favorevole. In questa review riportiamo le più recenti evidenze scientifiche riguardanti la terapia anticoagulante orale in pazienti affetti da FA con attenzione a particolari contesti clinici.

### Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune aritmia cardiaca negli adulti, che comporta attivazione elettrica atriale caotica inefficiente.<sup>1</sup> La prevalenza stimata di FA negli adulti è tra il 2 e il 4% con un incremento atteso nei prossimi 15 anni di 2,3 volte,<sup>1,2</sup> a causa della longevità crescente della popolazione generale. Incidenza, prevalenza e rischio aggiustato per età di sviluppare FA sono inferiori nelle donne rispetto agli uomini e nei non caucasici rispetto ai caucasici.<sup>3,4</sup> L'età è il fattore di rischio principale,<sup>5</sup> ma altre comorbidità come ipertensione arteriosa, diabete mellito, insufficienza cardiaca, patologia coronarica, insufficienza renale cronica, obesità, sindrome da apnee ostruttive del sonno (OSAS), fumo e consumo di alcool sono fattori di rischio altrettanto importanti.

La FA è associata ad un rischio di ictus ischemico aumentato di 4-5 volte ed è responsabile del 15% degli ictus negli individui di tutte le età e del 30% nelle persone sopra gli 80 anni.<sup>6,7</sup> L'ictus cardioembolico è caratterizzato da un outcome peggiore, con più alta mortalità, morbilità e durata del ricovero più lunga rispetto ad ictus di altra eziologia.<sup>8,9</sup>

### Criteri e strumenti di ricerca

Al fine di redigere questa review sono state consultate le più comuni banche dati quali Pubmed e Scopus, le linee guida e le raccomandazioni internazionali più recenti per la gestione di pazienti affetti da FA. Le parole chiave utilizzate sono: 'non valvular atrial fibrillation' AND 'anticoagulation' OR 'anticoagulant treatment'. Sono state selezionate le evidenze prove-

Corrispondente: Michela Giustozzi, Medicina Interna Vascolare d'Urgenza, Stroke Unit, Università degli studi di Perugia, via Gerardo Dottori, Perugia, Italia.  
Tel.: +39.0755786424. E-mail: michelagiustozzi@unipg.it

Parole chiave: Fibrillazione atriale.

Contributi: BB e AP hanno effettuato la stesura del testo; MG e CB hanno rivisitato il testo.

Conflitti di interesse: non sussistono conflitti di interesse da parte di nessun autore.

Nota dell'Editore: Le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(1):e3

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

nienti da meta-analisi, studi clinici randomizzati e studi osservazionali e review.

### Fibrillazione atriale e terapia anticoagulante

La terapia anticoagulante orale riduce il rischio di ictus ischemico ed embolia sistemica in pazienti affetti da FA; tuttavia, si associa ad un rischio aumentato di eventi emorragici maggiori, potenzialmente fatali. Pertanto, l'opportunità del trattamento anticoagulante deve essere valutata alla luce del rapporto rischio-beneficio specifico di ciascun paziente. Per la valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico sono stati proposti numerosi score.

Tra gli score proposti per stimare il rischio di ictus o embolia sistemica nei pazienti con FA, CHADS<sub>2</sub> e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sono i più estensivamente validati. Il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ha maggiore accuratezza nell'identificare pazienti con basso rischio di complicanze tromboemboliche<sup>10</sup> (Tabella 1). Studi osservazionali hanno dimostrato che donne senza ulteriori fattori di rischio (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=1) e uomini con un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc di zero hanno un rischio basso di ictus (<1%/anno).<sup>11</sup> In questi pazienti non è raccomandata nessuna terapia antitrombotica poiché il rischio di eventi ischemici è superato dal rischio

emorragico associato alla terapia anticoagulante. La terapia anticoagulante orale è attualmente raccomandata nelle donne con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 3$  e nel sesso maschile quando il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score è  $\geq 2$ . Il rapporto rischio-beneficio della terapia anticoagulante nelle donne con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score =2 e negli uomini con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score =1 è controverso (Figura 1). Tuttavia, il ruolo del sesso come determinante di ictus è controverso ed è verosimile che questo sia il più debole tra i fattori di rischio compresi nello score.

Ad oggi, lo score per la stratificazione del rischio emorragico con maggiori evidenze, è HAS-BLED score<sup>12,13</sup> (Tabella 2). Anche in questo caso, lo score è accurato nell'individuare pazienti a basso rischio di sanguinamento. Un elevato rischio emorragico (HAS-BLED  $\geq 3$ ) non deve portare a non introdurre la terapia antitrombotica quando indicata, piuttosto può fornire informazioni per il management del paziente ed in merito ai fattori di rischio modificabili.

Studi clinici condotti prima del 2000, a prescindere dal disegno, dalla popolazione dello studio o dal target di INR considerato, hanno dimostrato un significativo beneficio degli antagonisti della vitamina K (AVK) nella riduzione del rischio di ictus di circa due terzi, seppur accompagnati ad un aumento significativo del

**Tabella 1. CHA2DS2-VASc score.**

Fattori di rischio	Score
C - Insufficienza cardiaca congestizia/disfunzione Ventricolo sinistro	1
H - Ipertensione arteriosa sistemica	1
A <sub>2</sub> - Età $\geq 75$	2
D - Diabete mellito tipo II	1
S <sub>2</sub> - Pregresso ictus, attacco ischemico transitorio	2
V - Vasculopatia (pregresso IM, AOP, aterosclerosi aortica)	1
A - Età 65-74	1
Sc - Sesso (femminile)	1

IM, infarto del miocardio; AOP, arteriopatia obliterante periferica.

**Tabella 2. HAS-BLED score.**

Fattori di rischio	Score
H - Ipertensione arteriosa sistolica $>160$ mmHg	1
A - Anomalia di funzione epatica o renale	1 o 2
S - Precedente Ictus	1
B - Precedente sanguinamento o anemia	2
L - INR labile	1
E - Età $>65$ anni	1
D - Uso concomitante di FANS, antiaggreganti piastrinici o abuso di alcol	1 o 2

INR, *international normalized ratio*; FANS, farmaci anti-infiammatori non steroidei.

rischio di complicanze emorragiche, incluse emorragie cerebrali.<sup>14-16</sup> Inoltre, l'uso degli AVK ha molteplici limiti, tra cui la necessità di monitoraggio ed aggiustamento del dosaggio per uno stretto indice terapeutico, un'alterazione dell'assorbimento del farmaco in base alla dieta e molteplici interazioni farmacologiche. Questi limiti si associano a ridotta aderenza alla terapia con ridotto uso degli AVK per la prevenzione dell'ictus cardioembolico.<sup>17,18</sup> Ad oggi gli AVK rimangono l'unico trattamento anticoagulante nei pazienti con FA 'valvolare' ovvero associata a stenosi mitralica moderato-severa e/o valvola protesica.<sup>19</sup>

Dal 2009, quattro anticoagulanti orali diretti (DOAC) che inibiscono in modo dose-dipendente la trombina o il fattore X attivato sono stati confrontati con il warfarin per la prevenzione dell'ictus ischemico nei pazienti con FA. Questi farmaci hanno rapido *onset* ed *offset* di azione, farmacocinetica e farmacodinamica prevedibili e minime interazioni con la dieta.

Evidenze da quattro trials clinici randomizzati di fase III, ARISTOTLE (anti-X apixaban),<sup>20</sup> RE-LY (anti-II dabigatran),<sup>21</sup> ENGAGE AF-TIMI 48 (anti-X edoxaban)<sup>22</sup> e ROCKET AF (anti-X rivaroxaban),<sup>23</sup> hanno mostrato che i DOAC sono non inferiori agli AVK, con significativa riduzione del rischio di sanguinamento intracranico e riduzione della mortalità. Al contrario, l'uso dei DOAC era generalmente asso-

ciato ad un incremento del sanguinamento gastroenterico. Una meta-analisi dei quattro trial ha dimostrato che i DOAC riducono il rischio composto di ictus ischemico/emorragico o embolia sistemica del 19% rispetto a warfarin, con beneficio massimo nella riduzione di ictus emorragico (rischio relativo [RR] 0,48, 95% intervallo di confidenza [CI] 0,38-0,59), e sono associati a riduzione della mortalità per ogni causa (RR 0,90, 95% CI 0,85-0,95).<sup>24</sup> Non vi è differenza statisticamente significativa tra DOAC ed AVK nella prevenzione dell'ictus ischemico e dell'infarto del miocardio. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale risultava maggiore nei pazienti in DOAC rispetto a warfarin (RR 1,25, 95% CI 1,01-1,55).

Nella Tabella 3 vengono riportati i regimi terapeutici dei DOAC attualmente disponibili. I risultati degli studi di fase tre sono stati confermati in studi osservazionali. Nei 6784 pazienti con FA trattati con rivaroxaban inclusi nello studio prospettico osservazionale XANTUS,<sup>25</sup> l'incidenza di sanguinamento maggiore, di ictus e di morte ad un anno di terapia era 2,1, 0,7 eventi/100 e 1,9 eventi/100 pazienti-anno, rispettivamente. Nello studio prospettico osservazionale multicentrico ETNA AF<sup>26</sup> in 26,823 pazienti con FA in terapia con edoxaban, l'incidenza ad un anno di sanguinamento maggiore, di ictus e di morte era 1,12%, 0,87% e 3,03%/anno, rispettivamente. Nel registro

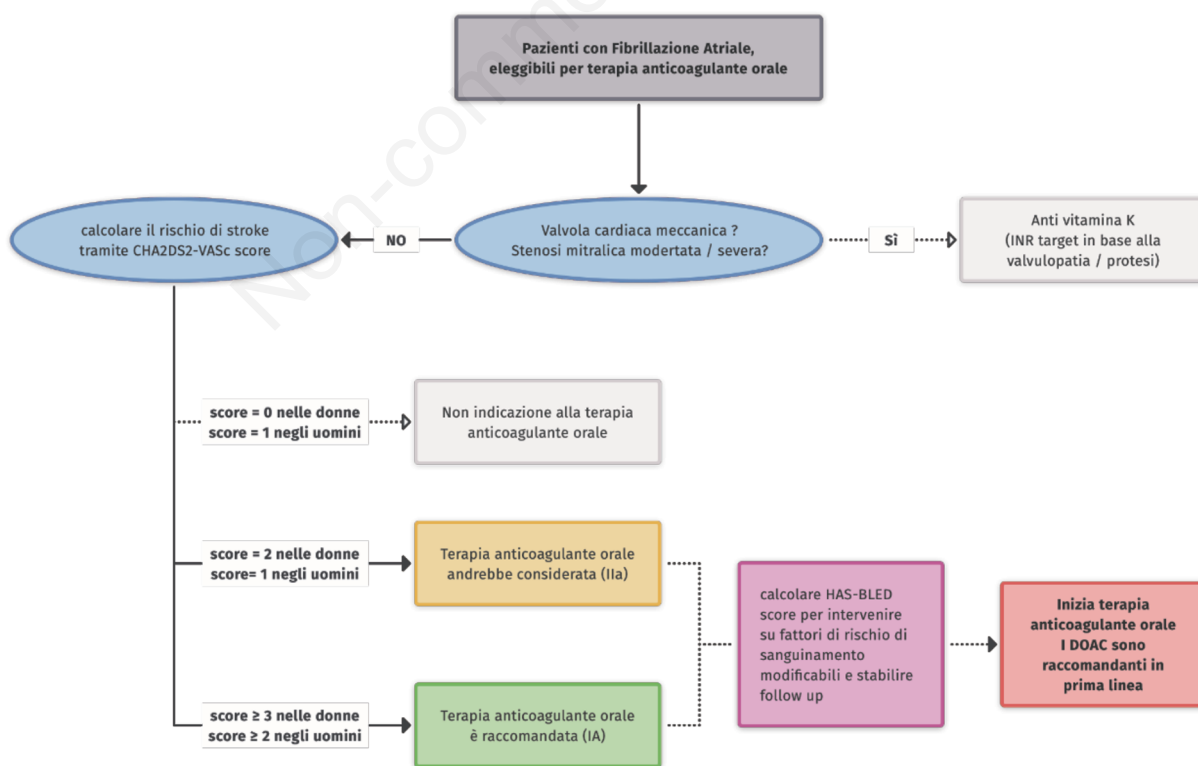


Figura 1. Quando iniziare la terapia anticoagulante orale. Cosa ci dicono le linee guida ESC. INR, *international normalized ratio*; DOAC, *direct oral anticoagulants*.

MEDICARE<sup>27</sup> in 134,414 pazienti con FA in terapia con dabigatran o warfarin, dabigatran si associava ad un ridotto rischio di ictus ischemico [hazard ratio (HR) 0,80, 95% CI 0,67-0,96], emorragia intracranica (HR 0,34, 95% CI 0,26-0,46) e morte (HR 0,86, 95% CI 0,77-0,96), e ad incremento del rischio di sanguinamento maggiore gastrointestinale (HR 1,28, 95% CI 1,14-1,44).

### Aspetti ancora da chiarire

Vi sono gruppi di pazienti affetti da FA che hanno un profilo di rischio tromboembolico o emorragico peculiare e che sono stati sottorappresentati negli studi

clinici di fase III. La ripetibilità dei risultati di efficacia e sicurezza dei DOAC ottenuti negli studi di fase III in questi pazienti risulta controversa (Figura 2). In particolare:

- **Pazienti con cancro:** I pazienti oncologici hanno un incrementato rischio tromboembolico ed emorragico.<sup>28</sup> Tuttavia, studi clinici ad hoc non sono stati condotti in pazienti con FA e neoplasia.

Nello studio ARISTOTLE<sup>29</sup> sono stati inclusi 1236 pazienti con FA e cancro; il rischio di sanguinamento maggiore e non maggiore clinicamente rilevante, è risultato significativamente minore nei pazienti in terapia con apixaban rispetto a warfarin (HR 0,83, 95% CI 0,69-0,99), senza alcuna differenza in termini di efficacia. Nello studio ROCKET-

Tabella 3. Criteri di riduzione della dose dei DOAC.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dose standard	150 mg bid	20 mg od	5 mg bid	60 mg od
Dose inferiore	110 mg bid	-	-	-
Dose ridotta	-	15 mg bid	2.5 mg bid	30 mg od
Criteri di riduzione	- Et� ≥80 - Uso concomitante di verapamil - Aumentato rischio emorragico	CrCl 15-49 mL/min	Almeno 2 di 3 tra: - Et� ≥80 - Peso ≤60 kg - Creatinina sierica ≥1,5 mg/dL	- CrCl 15-50 mL/min - Peso ≤60 kg - Uso concomitante di dronedarone, ciclosporina, eritromicina o ketoconazolo

Bid, bis in die; Od, omne in die; CrCl, clearance creatinina.

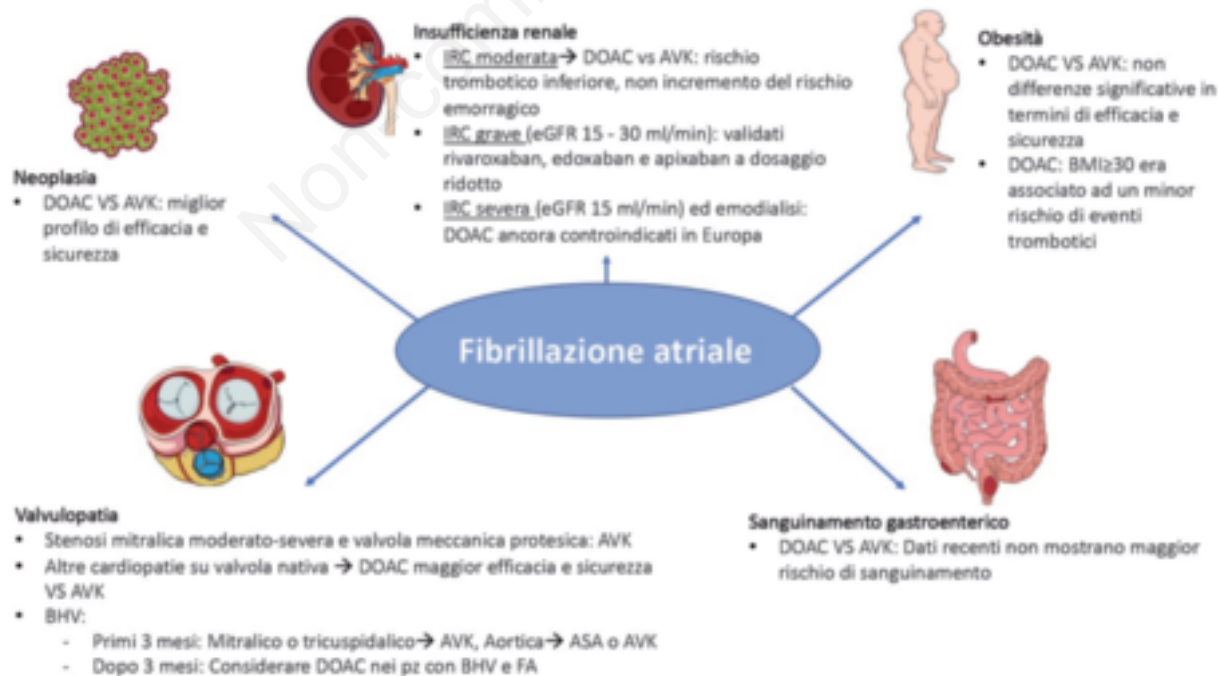


Figura 2. Impiego della terapia anticoagulante orale in diversi scenari. DOAC, direct oral anticoagulants; pz, paziente; AVK, antagonista della vitamina K; IRC, insufficienza renale cronica, eGFR, estimated glomerular filtration rate; BMI, body mass index; ASA, acido acetilsalicilico; BHV, biological heart valve.



AF,<sup>30</sup> nei 640 pazienti con storia di cancro non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di efficacia e sicurezza tra rivaroxaban e warfarin (HR per ictus ed embolia sistemica 0,52, 95% CI 0,22-1,21; HR per sanguinamento maggiore 0,71, 95% CI 0,42-1,21). Infine, nello studio ENGAGE AF-TIMI 48<sup>31</sup> sono stati inclusi 1153 pazienti con cancro attivo; il profilo di efficacia e sicurezza è risultato simile sia per alta che bassa dose di edoxaban, rispetto a warfarin.

In un recente studio osservazionale prospettico di 2304 pazienti con FA trattati con DOAC, di cui il 12,6% era affetto da neoplasia<sup>32</sup> l'incidenza di eventi tromboembolici, è risultata simile i pazienti con e senza neoplasia; tuttavia, gli eventi emorragici erano più frequenti nei pazienti neoplastici, prevalentemente a livello del tratto gastroenterico e genitourinario. Infine, in una recente meta-analisi di 8 studi, 228,497 pazienti totali con FA e cancro attivo o storia di cancro in terapia con DOAC o warfarin, i DOAC hanno mostrato un miglior profilo di efficacia (*log incidence rate* -0,38 (P=0,008) e sicurezza (*log incidence rate* -0,43 (P<0,005) rispetto al warfarin.<sup>33</sup>

- *Paziente con Insufficienza renale:* Tra i fattori che aumentano il rischio di sviluppare FA, oltre all'età, diabete mellito, ipertensione arteriosa e cardiopatia ischemica è compresa l'insufficienza renale cronica (IRC).<sup>34</sup> La IRC si associa ad ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra, infiammazione e fibrosi atriale (per effetto dell'attivazione protratta del sistema renina-angiotensina-aldosterone<sup>35</sup>), fattori potenzialmente associati ad aumentato rischio di FA.<sup>36</sup> L'associazione tra FA e IRC è causa, non solo di un incrementato rischio trombotico,<sup>37</sup> ma anche di un'aumentata tendenza al sanguinamento.<sup>38</sup>

Gli studi di fase III con DOAC in pazienti affetti da FA, l'IRC grave (clearance della creatinina [CrCl] <30 mL/min) era criterio di esclusione. In pazienti con insufficienza renale moderata (CrCl 30-49 mL/min), il rischio di ictus ed embolia sistemica risultava inferiore nei pazienti in terapia con DOAC rispetto a warfarin, senza incremento del rischio emorragico (RR per ictus o embolia sistemica 0,79, 95% CI 0,65-0,96; RR per sanguinamento maggiore 0,74, 95% CI 0,52-1,05).<sup>39</sup> In pazienti con funzione renale marcatamente ridotta (stadio 4 [CrCl 15-29 mL/min] e 5 [CrCl <15 mL/min]) i dati provengono per lo più da studi osservazionali retrospettivi.

Schafer *et al.*<sup>40</sup> in uno studio retrospettivo hanno incluso 604 pazienti con FA ed IRC stadio 4 e 5 o in dialisi in terapia con apixaban o warfarin. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata per il rischio trombotico tra i due gruppi mentre il rischio sanguinamento maggiore risultava 8,3% vs 9,9% a 3 mesi, 1,4% vs 4,0% a 6 mesi, 1,5% vs 8,4%

a 12 mesi nei pazienti in apixaban e warfarin, rispettivamente.

In una recente meta-analisi di 6 studi randomizzati e 19 studi osservazionali sono stati confrontati pazienti con FA e IRC in terapia con DOAC e warfarin. Nei pazienti con IRC di stadio 4-5 i DOAC riducevano significativamente il rischio sanguinamento maggiore del 31% (HR 0,69, 95% CI 0,56-0,88), rispetto a warfarin con simile profilo di efficacia.<sup>41</sup>

Lo studio randomizzato controllato RENAL-AF ed AXADIA, che avevano lo scopo di confrontare apixaban vs warfarin, in pazienti con FA in emodialisi, sono stati interrotti precocemente con dati non conclusivi su ictus relativo e tassi di sanguinamento.<sup>42</sup> Lo studio, AXADIA,<sup>43</sup> di confronto tra apixaban 2,5 mg bid ed AVK ha incluso 97 pazienti. L'outcome composito di sicurezza, comprendente i sanguinamenti maggiori, quelli clinicamente rilevanti non maggiori e la mortalità per tutte le cause, è occorso in 22 (45,8%) pazienti in terapia con apixaban ed in 25 (51,0%) di quelli in trattamento con AVK (HR 0,93, 95% CI 0,53-1,65, P (non inferiorità) =0,157). L'outcome composito di efficacia (ictus ischemico, mortalità per tutte le cause, tromboembolismo venoso, infarto del miocardio) si verificava in 10 (20,8%) pazienti in terapia con apixaban ed in 15 (30,6%) di quelli in trattamento con AVK (P=0,51, *log rank*).

Alla luce delle evidenze disponibili, attualmente le linee guida europee ESC 2020 includono come opzione percorribile quella di rivaroxaban, edoxaban e apixaban a dosaggio ridotto nei pazienti con grave insufficienza renale (CrCl 15-30 mL/min).<sup>44,45</sup> Nei pazienti con CrCl <15 mL/min ed in pazienti in dialisi, l'uso dei DOAC risulta controindicato in Europa. Apixaban 5 mg in doppia somministrazione giornaliera è attualmente approvato in America per pazienti in dialisi e FA.

- *Paziente con valvulopatie:* La FA complica comunemente la cardiopatia valvolare in quanto gli incrementi di pressione/volume comportano cambiamenti strutturali nell'atrio sinistro che predispongono lo sviluppo di aritmie atriali.<sup>46</sup> Di fronte al tema anticoagulazione orale, in corso FA e valvulopatie, le indicazioni fornite da parte delle linee guida europee sono chiare: i DOAC non sono raccomandati nel caso di stenosi mitralica moderato-severa e controindicati nella valvola meccanica protesica, a favore dell'uso degli AVK.<sup>47,48</sup> A conferma di ciò, sono anche i risultati del recente studio clinico randomizzato INVICTUS includente 4531 pazienti affetti da FA e patologia valvolare reumatica trattati con rivaroxaban o warfarin. L'outcome composito di eventi cardiovascolari o mortalità è risultato significativamente minore nei pazienti in warfarin rispetto ai pazienti in rivaroxaban (6,49% vs 8,21%, rispettivamente)

senza un aumento del rischio di sanguinamento maggiore (0,83% vs 0,67%, rispettivamente).<sup>49</sup> Per ciò che riguarda le restanti cardiopatie su valvola nativa (es. insufficienza mitralica, stenosi o insufficienza aortica, insufficienza tricuspidalica, stenosi mitralica lieve), una meta-analisi ha incluso 4 trial randomizzati controllati, arruolando 71.526 pazienti, di cui 13.574 con valvulopatia. È stato osservato che i DOAC riducono l'ictus e l'embolia sistemica in confronto al warfarin (HR 0,70, 95% CI 0,60-0,82) e l'emorragia intracranica (HR 0,47, 95% CI 0,24-0,92).<sup>50</sup> La riduzione del rischio di sanguinamento maggiore e di emorragia intracranica era per lo più osservata nei pazienti in apixaban, edoxaban e dabigatran rispetto ai pazienti in rivaroxaban.

La protesi valvolare biologica (*biological heart valve* - BHV) incrementa il rischio tromboembolico, soprattutto nei primi 3 mesi dopo l'intervento chirurgico.<sup>51</sup> Da qui la necessità di trattamento anticoagulante durante questo periodo di tempo, anche in presenza di ritmo sinusale, con AVK in caso BHV mitralico o tricuspidalico, o con ASA o AVK in caso BHV aortica.<sup>52</sup> Al momento non si dispone di evidenze solide sull'uso dei DOAC in questo lasso temporale. Infine, l'anticoagulazione orale con DOAC dovrebbe essere considerata dopo i primi 3 mesi successivi all'impianto chirurgico di un BHV nei pazienti con FA.<sup>53</sup>

- *Paziente con sanguinamento gastrointestinale:* Nonostante i DOAC abbiano un profilo di sicurezza maggiore rispetto agli AVK,<sup>54,55</sup> è stato osservato che l'incidenza di sanguinamento gastrointestinale tra i pazienti con FA è maggiore con i DOAC rispetto al trattamento con warfarin.<sup>56</sup> In un grande studio retrospettivo di più di 31.000 pazienti con FA trattati con DOAC e confrontati secondo *propensity score*, l'incidenza di sanguinamento gastrointestinale risultava minore nei pazienti trattati con apixaban rispetto a dabigatran (HR 0,39, 95% CI 0,27-0,58) o rivaroxaban (HR

0,33, 95% CI 0,22-0,49).<sup>57</sup> Recentemente, in una meta-analisi di 43 studi controllati randomizzati (183.752 pazienti) e 41 studi osservazionali (1.879.428 pazienti), l'incidenza cumulativa di sanguinamento gastroenterico maggiore non differiva significativamente tra DOAC (1,19%) e warfarin (0,92%). Solo rivaroxaban è risultato associato ad un aumentato rischio di sanguinamento gastroenterico (RR di studi randomizzati controllati 1,39; 95% CI, 1,17-1,65 e HR da studi osservazionali 1,14; 95% CI, 1,04-1,23; P di interazione 0,06).<sup>58</sup> Una serie di fattori di rischio come età, uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e comorbilità come IRC, insufficienza cardiaca cronica o epatopatia cronica risultano associati ad una maggiore tendenza al sanguinamento gastroenterico nei pazienti con FA.<sup>59-61</sup> In circa il 50% dei casi è possibile identificare la lesione gastrointestinale responsabile dell'emorragia,<sup>62</sup> per cui, una volta individuata e trattata, dovrebbe essere reintrodotta la terapia anticoagulante in modo da ridurre il rischio di tromboembolismo e morte.

- *Obesità:* L'organizzazione mondiale della sanità suddivide la popolazione in differenti categorie in base all'indice di massa corporea (BMI), come rappresentato nella Tabella 4.<sup>63</sup> L'obesità è definita da un BMI  $\geq 30$  kg/m.<sup>64</sup> È una condizione in continuo incremento dal punto di vista epidemiologico,<sup>65</sup> determina un aumento di circa il 50% della probabilità di sviluppare FA,<sup>66</sup> senza tuttavia rappresentare un fattore di rischio per ictus o sanguinamento.<sup>67</sup>

L'obesità comporta una serie di conseguenze dal punto di vista fisiopatologico, tra cui un aumento dell'attività del citocromo P450 2E1 (CYP2E1) e dell'attività di coniugazione di fase II,<sup>68</sup> che potrebbero interferire con la farmacocinetica del farmaco anticoagulante orale. In questo caso i dati disponibili provengono per lo più da post-hoc analisi dei trial clinici randomizzati. Lo studio ARISTOTLE ha evidenziato che nei pazienti con BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> e  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>

**Tabella 4. Classificazione di obesità.**

Categorie	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Sottopeso	<18.5
Normopeso	18.5-24.9
Sovrappeso	25.0-29.9
Obesità	$\geq 30.0$
Obesità di classe I (moderata)	30.0-34.9
Obesità di classe II (severa)	35.0-39.9
Obesità di classe III (patologica)	40.0-49.9
Super-obesità	$\geq 50.0$

non si verificavano differenze significative tra apixaban e warfarin nell'incidenza di ictus/embolia sistemica (HR 0,76, 95% CI 0,55-1,05) o di eventi emorragici (HR 0,84, 95% CI 0,67-1,07).<sup>69</sup> Nell'ENGAGE AF-TIMI 48 un aumento del BMI era associato ad un minor rischio di eventi trombotici, ad una migliore sopravvivenza, ma ad un maggior rischio di sanguinamento. Negli uomini un BMI più alto era associato a un rischio ridotto di ictus, mentre nelle donne ad un aumentato rischio di sanguinamento. Inoltre le concentrazioni di edoxaban, quindi l'attività anti-fattore Xa, ed il tempo terapeutico in range, per il gruppo warfarin, non variavano significativamente nelle diverse classi di BMI.<sup>70</sup> Il RE-LY trial ha incluso anche pazienti con BMI  $\geq 36$  kg/m<sup>2</sup> (circa il 10% della popolazione inclusa), in cui non si rilevavano differenze significative tra dabigatran e warfarin in termini di eventi ischemici o emorragici.<sup>71</sup> Infine Balla *et al.*<sup>72</sup> in una analisi post hoc del ROCKET-AF, hanno confrontato rivaroxaban e warfarin nel trattamento della FA in pazienti con peso corporeo normale, sovrappeso e obesi. Il rischio di ictus era significativamente più basso nei pazienti obesi (BMI  $\geq 35$ ) rispetto a quello dei pazienti di peso normale, sia in quelli trattati con rivaroxaban che con warfarin.

### Prospettive future

Alcuni dati provenienti da studi su animali e dall'esperienza di pazienti con deficit genetico del fattore XI della coagulazione, suggeriscono che il fattore XI è più importante per la trombosi che per l'emostasi, facendo emergere la possibilità che i farmaci che hanno come bersaglio il fattore XI forniscano un'anticoagulazione più sicura. Infatti, dati osservazionali hanno dimostrato che persone con deficit di fattore XI non sviluppano sanguinamenti spontanei, ematomi o ematrosi e allo stesso tempo hanno un minor rischio di eventi cardiovascolari, incluso ictus.<sup>73,74</sup> Attualmente sono in fase di valutazione clinica diversi inibitori del fattore XI, tra cui oligonucleotidi antisense somministrati per via parenterale, anticorpi monoclonali e inibitori di piccole molecole attivi per via orale.

Risultati promettenti arrivano dal PACIFIC-AF, uno studio di fase 2, che ha già dimostrato su un campione di circa 750 pazienti che asundexian, inibitore del fattore XIa attivato caratterizzato da un'emivita di 15-17 ore e con 15% di eliminazione renale, in due diverse dosi (20 o 50 mg) ha mostrato una riduzione del numero di sanguinamenti rispetto ad apixaban nei pazienti con fibrillazione atriale, a parità di tolleranza del farmaco.<sup>75</sup> L'endpoint primario dello studio era composito: sanguinamenti maggiori o sanguinamenti clinicamente rilevanti non maggiori in accordo con criteri ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*). Il rapporto tra le incidenze per l'outcome primario è stato di 0,33 (90% CI 0,09-0,97) per

i due dosaggi combinati di asundexian versus apixaban. Il trial è stato disegnato come uno studio di fase 2 dose-finding, con un follow-up limitato a 12 settimane; perciò, non in grado di valutare le differenze per il rischio tromboembolico, ciononostante i risultati sono incoraggianti e provvedono un razionale per ulteriori studi di fase III con outcome clinici in pazienti trattati con asundexian.

### Conclusioni

I DOAC risultano ad oggi i farmaci raccomandati per la prevenzione dell'ictus cardioembolico nei pazienti con fibrillazione atriale. Tuttavia, rimangono ancora fonte di discussione diversi scenari quali paziente con cancro, insufficienza renale, valvulopatie, sanguinamento gastrointestinale, obesità. In questi casi è necessario un approccio cauto ed individualizzato mirato ad identificare la corretta terapia anticoagulante orale secondo le caratteristiche del singolo paziente.

### Bibliografia

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
2. Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol* 2013;112:1142-7.
3. Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017;120:1501-17.
4. Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, et al. Incidence of atrial fibrillation in whites and African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2009;158:111-7.
5. Kornej J, Borschel CS, Benjamin EJ, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights. *Circ Res* 2020;127:4-20.
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-4.
8. Kannel W, Wolf P, Benjamin E. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
9. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1-25.
10. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
11. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, et al. Assessment of

- female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012; 344:e3522.
12. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
  13. Borre ED, Goode A, Raitz G, et al. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost* 2018;118:2171-87.
  14. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119:194S-206.
  15. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
  16. Hart RG, Benacente O, McBride R, Perce, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
  17. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;37: 1070-74.
  18. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-96.
  19. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
  20. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: the ARISTOTLE trial (apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141-7.
  21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY steering committee investigators. dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
  22. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
  23. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
  24. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
  25. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145-53.
  26. De Caterina R, Kim YH, Koretsune Y, et al. Safety and effectiveness of edoxaban in atrial fibrillation patients in routine clinical practice: one-year follow-up from the global noninterventional ETNA-AF program. *Clin Med* 2021;10:573.
  27. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131: 157-64.
  28. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into oncocardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:945-53.
  29. Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med* 2017;130:1440-8.e1.
  30. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;5:145-52.
  31. Fanola C, Ruff C, Murphy S, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with atrial fibrillation and active malignancy: an analysis of ENGAGE AF-TIMI 48 randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:325.
  32. Vedovati MC, Giustozzi M, Verdecchia P, et al. Patients with cancer and atrial fibrillation treated with DOACs: a prospective cohort study. *Int J Cardiol* 2018;269:152-7.
  33. Parrini I, Lucà F, Rao CM, et al. Superiority of direct oral anticoagulants over vitamin K antagonists in oncological patients with atrial fibrillation: analysis of efficacy and safety outcomes. *J Clin Med* 2022;11:5712.
  34. Alonso A, Misialek JR, Eckfeldt JH, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:2946-53.
  35. Benjamin EJ, Chen P-S, Bild DE, et al. Prevention of atrial fibrillation: report from an NHLBI workshop. *Circulation* 2009;119:606-18.
  36. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006;27:512-8.
  37. Lutz J, Menke J, Sollinger D, et al. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dialysis Transplant* 2014;29:29-40.
  38. Alhousani M, Malik SU, Abu-Hashyeh A, et al. Using oral anticoagulants among chronic kidney disease patients to prevent recurrent venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2021;198:103-14.
  39. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
  40. Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, Staubes BA. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with advanced chronic kidney disease. *Ann Pharmacother* 2018;52:1078-84.
  41. Chen HY, Ou SH, Chien-Wei H, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic kidney disease and dialysis patient: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investing* 2021;41:341-51.
  42. Pokorney SD. Renal hemodialysis patients et allocated apixaban versus warfarin in atrial fibrillation (RENet aF). Presentation at the American Heart Association

- Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, 16 November 2019.
43. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, et al. A randomized controlled trial comparing apixaban to the vitamin K-antagonist phenprocoumon in patients on chronic hemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. *Circulation* 2022 [Epub ahead of print].
  44. Stanton BE, Barasch NS, Tello KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy* 2017;37:412-9.
  45. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 18;138:1519-29.
  46. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation* 2012;125:945-57.
  47. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14.
  48. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020;42:373-498.
  49. Connolly SJ, Karthikeyan et al. Rivaroxaban in rheumatic heart disease-associated atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2022;387:978-88.
  50. Pan KL, Singer DE, Ovbiagele B, et al. Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Associations* 2017;6:e005835.
  51. Salem ND, O'Gara PT, Madias C, et al. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:593S-629S.
  52. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2022;43:561-632.
  53. Hindricks G, Potpara T, Nikolaos D, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373498.
  54. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013;128:2325-32.
  55. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145:105-12.
  56. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
  57. Abraham NS, Noseworthy PA. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study. *Gastroenterology* 2017;152:1014-22.
  58. Gu ZC, Wei AH, Zhang C, et al. Risk of major gastrointestinal bleeding with new vs conventional oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:792-9.e61.
  59. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017;23:1954-63.
  60. Adebeyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:968-78.
  61. Chan YH, Yeh YH, Tu HT, et al. Bleeding risk with dabigatran, rivaroxaban, warfarin, and antiplatelet agent in Asians with non-valvular atrial fibrillation. *Oncotarget* 2017;8:98898-917.
  62. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, et al. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2015;114:819-25.
  63. World Health Organization. Body mass index. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-revention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
  64. Clinical Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. *Natl Inst Health Obes Res* 1998;6:51S-209S.
  65. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century. *Circ Res* 2020;127:4-20.
  66. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options - a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETWORK/European Heart Rhythm Association consensus conference. *EP Eur* 2012;14:8-27.
  67. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA* 2015;313:1950-62.
  68. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:71-87.
  69. Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation) trial. *Eur Heart J* 2016;37:2869-78.
  70. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation at the extremes of body weight: an analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Thromb Haemost* 2021;121:140-9.
  71. Ezekowitz ME, Parise H, Connolly SJ, et al. The use of dabigatran according to body mass index: the RE-LY experience. *Eur Heart J* 2014;35:1111.
  72. Balla SR, Cyr DD, Lokhnygina Y, et al. Relation of risk of stroke in patients with atrial fibrillation to body mass index (from patients treated with rivaroxaban and

- warfarin in the rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation trial). *Am J Cardiol* 2017;119:1989-96.
73. Preis M, Hirsch J, Kotler A, et al. Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. *Blood* 2017; 129: 1210-15.
74. Gailani D, Gruber A. Factor XI as a therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:1316-22.
75. Piccini PJ, Caso V, Connolly JS, et al. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet* 2022 [Epub ahead of print].

Non-commercial use only

## La terapia del tromboembolismo venoso

Alessia Abenante,<sup>1</sup> Francesco Dentali<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UO di Medicina Generale, Ospedale Galmarini, Tradate (VA); <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italia

### Introduzione: i fondamenti della terapia

Il trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) trova le sue origini nell'utilizzo di farmaci parenterali inibitori del fattore IIa (FIIa) e del fattore Xa (FXa), come l'eparina non frazionata e l'eparina a basso peso molecolare (EBPM), attualmente ancora molto utilizzati specialmente nella fase acuta. Per quanto riguarda la fase immediatamente successiva del trattamento e la prevenzione secondaria del TEV, invece, i protagonisti fino ad un decennio fa erano gli antagonisti della vitamina K (AVK), come il warfarin e l'acenocumarolo, che esplicano il loro effetto anticoagulante inibendo la gamma-carbossilazione vitamina K-dipendente dei fattori II, VII, IX e X. L'impiego degli AVK nel trattamento del TEV richiede una breve 'embridazione' con la terapia parenterale, in quanto la loro azione determina una fase di ipercoagulabilità iniziale legata all'effetto inibitorio anche sulla sintesi della proteina C e della proteina S. La nascita degli anticoagulanti orali diretti (DOAC), così definiti per l'azione diretta che svolgono sul FIIa (dabigatran) o sul FXa (apixaban, edoxaban e rivaroxaban) senza la mediazione dell'antitrombina, ha cambiato irreversibilmente la storia del TEV. I DOAC, infatti, oltre ad

essere molto più maneggevoli rispetto agli AVK, sono risultati non inferiori in termini di efficacia, dotati di un migliore profilo di sicurezza e di caratteristiche farmacocinetiche più prevedibili<sup>1,2</sup> (Tabella 1).

Il loro utilizzo in fase acuta prevede o una strategia a singolo farmaco, come per apixaban e rivaroxaban,<sup>3,4</sup> oppure l'iniziale utilizzo di EBPM per almeno cinque giorni, come per dabigatran e edoxaban<sup>5,6</sup> (Tabella 2).

### Chi trattare, come e per quanto tempo

#### Trattamento anticoagulante nella fase acuta

La terapia del TEV prevede tre fasi principali: una prima fase acuta di trattamento, della durata tra i 5 e i 21 giorni, con l'obiettivo di evitare l'estensione del processo trombotico, una fase di trattamento immediatamente successiva, con durata tra i 3 e i 6 mesi, ed un eventuale seguente periodo di profilassi secondaria estesa oltre il sesto mese. Quest'ultima fase è correlata alla presenza o meno di fattori di rischio pro-trombotici transitori al momento dell'evento e al rischio emorragico del paziente.<sup>7,8</sup> In caso di embolia polmonare (EP) con riscontro di compromissione emodinamica, le linee guida raccomandano in prima istanza, in assenza di controindicazioni, la trombolisi sistemica seguita dal trattamento anticoagulante (Tabella 3). L'uso della terapia trombolitica in questa classe di pazienti si è rivelata più efficace in termini di miglioramento clinico (pressione arteriosa polmonare, disfunzione ventricolare destra, rivascolarizzazione del circolo polmonare) rispetto al solo trattamento eparinico, soprattutto se somministrata nelle prime 48 ore.<sup>9</sup> Per i pazienti con EP definibile a rischio intermedio-alto per reperti ecocardiografici e/o laboratoristici (in assenza di compromissione emodinamica), l'indicazione è invece l'introduzione precoce della sola terapia anticoagulante, valutando un primo approccio parenterale durante lo stretto monitoraggio iniziale.<sup>2,10</sup> Infatti, l'uso della trombolisi sistemica in questi pazienti ha mostrato sì una riduzione del rischio evolutivo, ma a spese di un eccessivo aumento delle emorragie sia intracraniche che extracraniche, rimanendo pertanto sconsigliato.<sup>11</sup> Infine, se l'EP è ritenuta a rischio da intermedio-basso a basso, l'avvio precoce con anticoagulanti orali risulta la prima

Corrispondente: Francesco Dentali, Dipartimento di Medicina, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italia.  
E-mail: fdentali@libero.it

Parole chiave: Tromboembolismo venoso; anticoagulanti; terapia estesa; cancro; fattore XI.

Nota dell'Editore: Le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(1):e4

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

scelta, preferendo l'utilizzo dei DOAC rispetto agli AVK se la funzione renale è permissiva.<sup>1,2,12</sup> La stessa indicazione è stabilita in caso di trombosi venosa profonda (TVP) prossimale dell'arto inferiore.<sup>1,2</sup> Non viene invece espressa nessuna preferenza in merito alla selezione di un DOAC rispetto ad un altro.

### Trattamento anticoagulante dopo l'evento acuto

Superati i primi giorni di trattamento, la prosecuzione della terapia anticoagulante andrà definita in base all'eventuale presenza di fattori di rischio correlabili all'evento trombotico (Tabella 4). Nel caso sia possibile trovare una nesso eziologico forte e transitorio con l'episodio (es. TEV in polmonite da SARS-CoV-2 o in politrauma), le raccomandazioni suggeriscono che la terapia venga interrotta al termine dei primi tre mesi, una volta rimosso il fattore di rischio.<sup>1,2,13</sup> Infatti, il tasso di recidiva a seguito di una trombosi provocata è stato calcolato essere del 3,3% per anno-paziente fino a 24 mesi dopo l'interruzione della terapia.

Nello specifico, il rischio di recidiva risulta molto più basso se il fattore di rischio sia chirurgico (0,7% per anno-paziente) rispetto a quando il fattore di rischio non

sia chirurgico (4,2% per anno-paziente).<sup>7,14,15</sup> In assenza di un fattore di rischio forte e transitorio, l'episodio trombotico viene definito non provocato. Una recente revisione sistematica e metanalisi di RCT e studi osservazionali prospettici che ha incluso 7515 pazienti con un primo episodio trombotico non provocato al termine di almeno tre mesi di terapia, ha mostrato un elevato rischio di recidiva trombotica a 10 anni. Il tasso di recidiva è stato maggiore negli uomini (41,2%; 95% CI 28,4 e 55,6) rispetto alle donne (28,8%; 95% CI 19,8 - 38,4), con un tasso di mortalità del 4% (95% CI 2 e 6).<sup>16</sup>

### Profilassi secondaria estesa

Pertanto, in caso di TEV in cui sia stata esclusa con ragionevole certezza la presenza di un fattore di rischio maggiore transitorio, o che sia stato provocato da un fattore di rischio minore persistente, le linee guida raccomandano la prosecuzione del trattamento anticoagulante oltre i primi 3-6 mesi, prevedendo poi una regolare rivalutazione del paziente e del suo rischio emorragico.<sup>1,2</sup> Terminati i primi 3-6 mesi di terapia, una TVP ed una EP hanno un elevato rischio di recidiva ogni volta che si interrompe il trattamento, indipendentemente dalla durata della terapia stessa.<sup>8,13</sup> In caso di

**Tabella 1. Profili di efficacia e sicurezza dei DOAC vs AVK nei trial.**

Studio	Recidive di TEV	Sanguinamenti maggiori
AMPLIFY	Apixaban: 59 su 2609 (2,3%) Warfarin: 71 su 2635 (2,7%) 0,84 (95% CI 0,60-1,18)	Apixaban: 15 su 2609 (0,6%) Warfarin: 49 su 2635 (1,8%) 0,31 (95% CI 0,17-0,55)
EINSTEIN	Rivaroxaban: 36 su 1731 (2,1%) Warfarin: 51 su 1718 (3,0%) 0,68 (95% CI 0,44-1,04)	Rivaroxaban: 14 su 1718 (0,8%) Warfarin: 20 su 1711 (1,2%) 0,65 (95% CI 0,33-1,30)
HOKUSAI-VTE	Edoxaban: 130 su 4118 (3,2%) Warfarin: 146 su 4122 (3,5%) 0,89 (95% CI 0,70-1,13)	Edoxaban: 56 su 4118 (1,4%) Warfarin: 66 su 4122 (1,6%) 0,84 (95% CI 0,59-1,21)
RECOVER	Dabigatran: 30 su 1274 (2,4%) Warfarin: 27 su 1265 (2,1%) 1,10 (95% CI 0,65-1,84)	Dabigatran: 20 su 1274 (1,6%) Warfarin: 24 su 1265 (1,9%) 0,82 (95% CI 0,45-1,48)

**Tabella 2. Anticoagulanti maggiormente in uso in Italia, dosaggio e applicazione.**

	AVK/EBPM warfarin/enoxaparina	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Trattamento in acuto	100 UI/kg bid fino a INR 2-3	EBPM 5 giorni, poi: • 150 mg bid • 110 mg bid*	10 mg bid per 7 giorni, poi: • 5 mg bid	EBPM 5 giorni, poi: • 60 mg od • 30 mg od°	15 mg bid per 21 giorni, poi: • 20 mg od#
Profilassi secondaria	INR 2-3	• 150 mg bid • 110 mg bid*	• 5 mg bid	• 60 mg od • 30 mg od°	• 20 mg od#
Profilassi secondaria estesa	INR 2-3	• 150 mg bid • 110 mg bid*	• 2,5 mg bid	• 60 mg od • 30 mg od°	• 10 mg od#

bid, due volte al giorno; od, una volta al giorno. \*se elevato rischio emorragico o ridotta funzione renale o età avanzata; °se funzione renale ridotta (GFR sec CG <30 mL/min) o 2 caratteristiche tra creatinina sierica >1,5 mg/dL, peso <60 kg ed età >80 anni; #assunzione con i pasti.



forte indecisione da parte del paziente o di difficile controllo dei fattori di rischio, soprattutto se emorragici, è possibile valutare l'indicazione alla terapia estesa caso per caso. Uno studio di coorte prospettico e multicentrico ha identificato una popolazione di donne con pregresso TEV non provocato che definibile a basso rischio in caso di assenza di segni suggestivi per sindrome post-trombotica, di un D-dimero  $\leq 250$   $\mu\text{g/L}$  in corso di terapia, ed un indice di massa corporea  $\leq 30$   $\text{kg/m}^2$  e/o età  $\leq 65$  anni (HERDOO2).<sup>17</sup> Un altro studio, comprendente anche la popolazione maschile, riguarda il punteggio DASH.<sup>18</sup> Il modello comprende diversi punti positivi o negativi basati sulla presenza o meno di fattori di rischio quali un valore anormale di D-dimero, l'età ( $< 50$  anni), il sesso (maschile) e la terapia ormonale. Secondo questo score, tutti gli uomini di età inferiore ai 50 anni risulterebbero ad alto rischio e dovrebbero continuare l'anticoagulazione. Un'altra strategia proposta negli anni è stata quella di eseguire controlli seriati del D-dimero,<sup>19-21</sup> ma i recenti dati in

letteratura mostrano una maggiore sicurezza nella prosecuzione della terapia rispetto alla sua sospensione, valutando un dosaggio ridotto come prevenzione secondaria a lungo termine.<sup>22</sup> Nello studio EINSTEIN-CHOICE, l'utilizzo di rivaroxaban al dosaggio di 10 mg ha ridotto ad un anno il tasso di recidiva all'1,2% rispetto al 4,4% dei pazienti in terapia con acido acetilsalicilico, senza un aumento significativo dei sanguinamenti.<sup>23</sup> Un dato simile è emerso dallo studio AMPLIFY-EXT dove la recidiva trombotica si è verificata nell'8,8% dei pazienti che ricevevano placebo, *versus* l'1,7% di coloro che ricevevano 2,5 mg di apixaban, senza documentare un aumento del rischio di sanguinamento.<sup>24</sup> Nonostante i dati descritti, va però ricordato che il rischio di recidiva in questi pazienti può essere molto variabile: da sotto il 20% a sopra il 40% a 10 anni. Questo comporterebbe la possibilità di esporre ad un aumentato rischio emorragico a tempo indeterminato anche chi con molta probabilità non avrebbe mai avuto una recidiva, almeno entro i primi 10 anni.<sup>16</sup>

**Tabella 3. Classificazione del rischio per embolia polmonare.** (Adattato da Konstantinides SV, et al. *Eur Heart J* 2020;41:543-603<sup>10</sup>).

Classe di rischio EP	Instabilità emodinamica	Score PESI III-V o simplify PESI $\geq 1$	Disfunzione VD (ETT o angioTC del torace)	Aumento della troponina
Alto rischio	+	+	+	+
Intermedio-alto rischio	-	+	+	+
Intermedio-basso rischio	-	+	-/- oppure +/- oppure -/+	
Basso rischio	-	-	-	-

EP, embolia polmonare; PESI, *pulmonary embolism severity index*; VD, ventricolo destro; ETT, ecocardiografia transtoracica.

**Tabella 4. Categorizzazione dei fattori di rischio per TEV.** (Adattato da Konstantinides SV, et al. *Eur Heart J* 2020;41:543-603<sup>10</sup>).

Rischio di recidiva	FDR per TEV all'evento trombotico	Esempi
Basso (<3% per anno)	FDR transitori o reversibili associati a un rischio di TEV >10 volte maggiore	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intervento chirurgico con anestesia generale per &gt;30 minuti</li> <li>Allettamento in ospedale <math>\geq 3</math> giorni a causa di una malattia acuta</li> <li>Trauma con fratture</li> </ul>
Intermedio (3-8% per anno)	Fattori transitori o reversibili associati a un aumento del rischio di TEV $\leq 10$ volte	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interventi chirurgici minori</li> <li>Ricovero in ospedale per &lt;3 giorni con una malattia acuta</li> <li>Terapia estrogenica/contraccettiva</li> <li>Gravidanza o puerperio</li> <li>Allettamento fuori dall'ospedale per <math>\geq 3</math> giorni con una malattia acuta</li> <li>Lesione alla gamba associata a ridotta mobilità per <math>\geq 3</math> giorni</li> <li>Volo di lungo raggio</li> </ul>
	FDR persistente non maligno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Malattia intestinale cronica</li> <li>Patologia autoimmune attiva</li> </ul>
	Nessun FDR identificato	
Alto (>8% per anno)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancro attivo</li> <li>Uno o più episodi precedenti di TEV in assenza di un fattore principale transitorio o reversibile</li> <li>Sindrome da anticorpi antifosfolipidi</li> </ul>

FDR, fattore di rischio; TEV, tromboembolismo venoso.

## Il paziente con trombosi associata a cancro

Il trattamento della trombosi venosa associata a cancro (CAT) porta con sé una difficoltà gestionale notevole dovuta alle caratteristiche dei pazienti oncologici. Essi presentano sia un maggiore rischio emorragico, sono infatti spesso anemici e/o piastrinopenici, sia un rischio di interferenze farmacologiche date dalla chemioterapia in atto che comporta uno scadente controllo del range terapeutico in corso di AVK, e, non da meno, un aumentato rischio di recidiva trombotica. Uno studio osservazionale prospettico del 2002 ha mostrato come un paziente affetto da neoplasia abbia un rischio di recidiva trombotica ad un anno di 3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (incidenza 20% vs 6%), con un contestuale rischio di sanguinamento 2 volte maggiore (incidenza cumulativa in un anno 12% vs 5%).<sup>25</sup> Nello studio CLOT (2003) è stata dimostrata la superiorità dell'EBPM rispetto agli AVK nel trattamento delle CAT con un dimezzamento delle recidive trombotiche (8% vs 15.8%) a fronte di rischio emorragico sostanzialmente simile, rendendo l'EBPM lo 'standard of care' nelle CAT.<sup>26</sup> A seguire, a distanza di 14 anni, è stato valutato l'utilizzo di un'altra EBPM, la tinzaparina, anche dopo i primi 6 mesi di terapia.<sup>27</sup> Nello stesso anno, sono entrati in scena i primi studi sui DOAC nel trattamento delle trombosi paraneoplastiche, rendendo questi farmaci la prima scelta nel paziente con CAT. Confrontati con dalteparina, sia edoxaban,<sup>28</sup> che rivaroxaban<sup>29</sup> che apixaban<sup>30</sup> hanno dimostrato una riduzione delle recidive trombotiche, con un profilo di sicurezza sovrapponibile. Per quanto riguarda edoxaban e rivaroxaban, però, è stato rilevato un aumento, molto spesso lieve, dei sanguinamenti nei pazienti affetti da neoplasie intraluminali del tratto gastroenterico. Pertanto, in questi pazienti, è necessaria un'ulteriore valutazione dei possibili rischi e benefici, bilanciando una possibile migliore efficacia e maggiore aderenza alla terapia e valutando con attenzione anche le preferenze del paziente stesso.<sup>12</sup> Uno dei temi ancora discussi nell'ambito nelle CAT è la necessità di un trattamento esteso. Una recente revisione sistematica della letteratura ha sottolineato come dopo i primi sei mesi di terapia il rischio di recidiva trombotica risulti ancora troppo alto per permettere una sospensione della terapia anticoagulante,<sup>31</sup> ma la risposta su quale sia il dosaggio da preferire è ancora in fase di studio.

## Prospettive future: gli inibitori del FXI

Notoriamente, il principale problema che accomuna tutte le terapie anticoagulanti, a fronte di una convalidata efficacia, è il rischio emorragico. Negli anni si è assistito alla crescita di terapie sempre più

mirate: il capostipite è il fondaparinux che, a differenza delle EBPM, ha come target diretto il FXa. L'introduzione nella pratica clinica dei DOAC ha sicuramente ridotto le emorragie maggiori connesse alla terapia anticoagulante, soprattutto quelle intracraniche. Tuttavia, il rischio di sanguinamento rimane un problema irrisolto, specialmente per le emorragie del tratto gastrointestinale. Studi clinici su pazienti affetti da deficit congenito del fattore XI (FXI) hanno riscontrato come questi siano sì a minor rischio tromboembolico venoso, ma anche che, a differenza di quanto si osservi nell'emofilia A o B, raramente sviluppano emorragie spontanee, rendendo il FXI un target terapeutico accattivante.<sup>32,33</sup> La valutazione clinica precoce di nuovi farmaci anticoagulanti inizia solitamente con studi in pazienti sottoposti ad artroplastica elettiva di ginocchio, a causa dell'elevato numero di eventi trombotici attesi nel post-operatorio e della possibilità di uno stretto monitoraggio, e così è stato anche per gli inibitori del FXI. Una recente metanalisi esplorativa degli studi di fase II che abbiano studiato gli inibitori di FXI in pazienti sottoposti ad artroplastica totale di ginocchio ha evidenziato come il trattamento con un inibitore del FXI, rispetto ad enoxaparina a dosaggio di profilassi, sia associato ad una riduzione del rischio tromboembolico con un rapporto di rischio di 0,59 (95% CI, 0,37-0,94; P=0,038) (Figura 1). Parallelamente, si evince anche una riduzione nel numero di eventi emorragici con un rapporto di rischio dello 0,41 (95% CI, 0,19-0,92; P=0,039) di sviluppare un'emorragia clinicamente rilevante rispetto all'enoxxaparina.<sup>34</sup> Un limite di questi studi è l'assenza di pazienti ad elevato rischio emorragico, una popolazione importante di pazienti che potrebbe beneficiare particolarmente degli inibitori dell'FXI.

## Raccomandazioni salienti

- I DOAC hanno sostituito le EBPM e gli AVK come *standard of care* nel tromboembolismo venoso.
- Chi trattare, come e per quanto tempo: i) personalizzare la terapia anticoagulante in base alla gravità dell'evento primario, al tempo trascorso e alla compliance attesa da parte del paziente; ii) valutare la presenza di fattori di rischio transitori o persistenti nel paziente al fine di scegliere la durata corretta della terapia anticoagulante: in caso di dubbio avvalersi di score prognostici e considerare la preferenza del paziente.
- Il paziente con trombosi associata a cancro: oltre al rischio trombotico, tenere presente la politerapia ed il rischio emorragico che può essere molto diverso tra i diversi pazienti oncologici: serve un monitoraggio seriato nel tempo.
- Gli inibitori del FXI rappresentano una possibile risposta ai problemi rimasti ancora aperti con i DOAC.

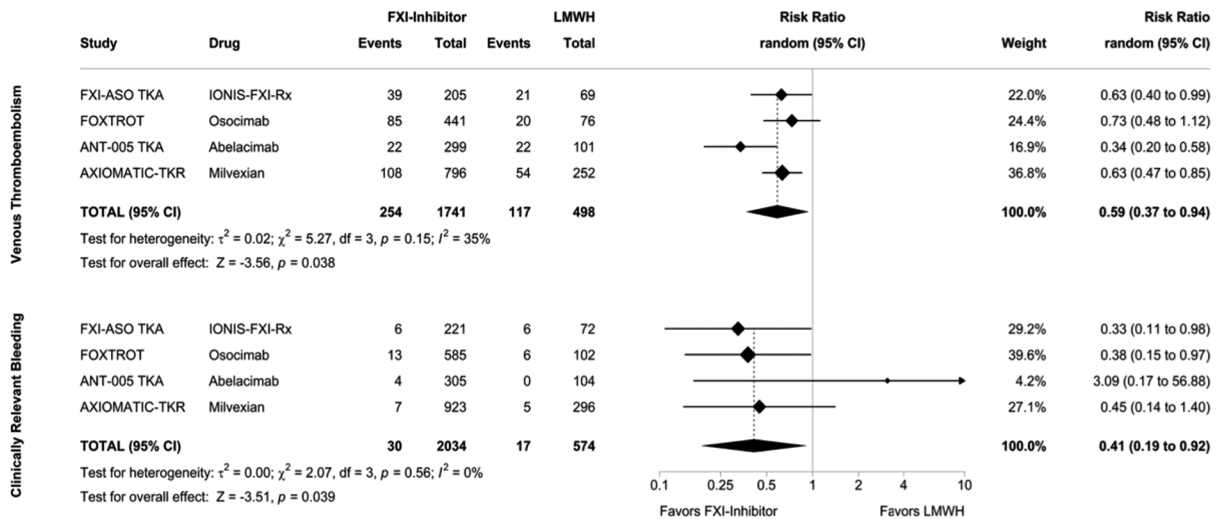


Figura 1. Gli inibitori del fattore XI sono stati confrontati con l'enoaparina utilizzando un *random-effect model* con entità dell'eterogeneità ( $\tau^2$ ) stimata utilizzando il *restricted maximum-likelihood estimator*. LMWH, eparina a basso peso molecolare. (Riprodotta da Nopp S et al. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:903029<sup>34</sup>).

## Bibliografia

- Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9-82.
- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
- EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
- Hokusai-VTE Investigators; Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15. Erratum in: *N Engl J Med* 2014;370:390.
- Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170:1710-6.
- Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011;342:d3036.
- Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;605-1.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al.; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
- Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Executive summary: antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021;160:2247-59.
- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al.; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345: 165-9.
- Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;366:l4363.
- Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523-6.
- Lijfering WM, Timp JF, Cannegieter SC. Predicting the risk of recurrent venous thrombosis: What the future might bring. *J Thromb Haemost* 2019;17:1522-6.
- Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, et al.; REVERSE II Study Investigators. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ* 2017;356:j1065.
- Tosetto A, Testa S, Martinelli I, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2017;15:1963-70.
- Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al.; PROLONG In-

- investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9. Erratum in: *N Engl J Med* 2006;355:2797.
20. Cosmi B, Legnani C, Toso A, et al.; PROLONG Investigators (on behalf of Italian Federation of Anticoagulation Clinics). Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010;115:481-8.
  21. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdré L, Lunghi B, Bernardi F, Coccheri S. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation*. 2003;108:313-8.
  22. Palareti G, Poli D, Ageno W, et al. D-dimer and reduced-dose apixaban for extended treatment after unprovoked venous thromboembolism: the Apidulcis study. *Blood Adv* 2022;6:6005-15.
  23. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al.; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-22.
  24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
  25. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
  26. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al.; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
  27. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res* 2017;157:90-6.
  28. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
  29. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-23.
  30. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-607.
  31. Moik F, Colling M, Mahé I, et al. Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis - Rates of recurrence and bleeding beyond 6 months: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2022;20:619-34.
  32. Morrissey JH. Targeting factor XI to prevent thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:1454-5.
  33. Gailani D, Gruber A. Factor XI as a therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:1316-22.
  34. Nopp S, Kraemmer D, Ay C. Factor XI inhibitors for prevention and treatment of venous thromboembolism: a review on the rationale and update on current evidence. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:903029.

## La terapia anticoagulante nel paziente oncologico

Maurizio Ziliotti, Lorenza Terroni, Maria Chiara Ugolotti, Carola Cademartiri

U.O. Medicina Interna, Ospedale di Vaio, Fidenza (PR), Italia

### Introduzione

La neoplasia incrementa, anche dopo aggiustamenti per età e sesso, il rischio tromboembolico di 5 volte<sup>1</sup> raggiungendo una incidenza che varia da 5 a 20% dei pazienti con neoplasia. Il tromboembolismo venoso (TEV) incrementa di quattro volte il rischio di morte<sup>2</sup> rappresentando la seconda causa di morte nei pazienti ambulatoriali in chemioterapia.

Negli ultimi due decenni è stato osservato un aumento di circa tre volte dell'incidenza di TEV correlato a tumore.<sup>3</sup> Ciò è dovuto al miglioramento della sopravvivenza del paziente grazie all'utilizzo di terapie antitumorali più efficienti ma potenzialmente pro-trombotiche (chemioterapia, chirurgia, radioterapia), al miglioramento delle tecniche di imaging e all'uso più esteso dei cateteri venosi centrali (CVC).

Il TEV nei pazienti oncologici è una sfida che comporta: i) un approccio individualizzato particolarmente impegnativo per fattori correlati al paziente (età, sesso, comorbidità), alla neoplasia (tipo, sede, progressione) o al suo trattamento (chemioterapia, chirurgia, radioterapia); ii) decisioni condivise tra specia-

listi e paziente; iii) una rivalutazione nel tempo in funzione delle modifiche della clinica.

Queste decisioni hanno esse stesse un impatto pesante sulla qualità della vita e sulla mortalità dei pazienti oncologici.

### Trattamento

Il paradigma del trattamento del TEV è stato da 20 anni a questa parte, dopo lo studio CLOT<sup>4</sup> e successivi che ne hanno sancito la superiorità rispetto a warfarin (riduzione 52% nel CLOT), l'eparina a basso peso molecolare (EBPM). Le sottoanalisi degli studi registrativi degli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC)<sup>5-7</sup> hanno mostrato un vantaggio rispetto a Warfarin anche nei pazienti neoplastici. Per tale motivo sono stati condotti studi ad hoc per valutare la loro efficacia e sicurezza nei confronti di alteparina (200 UI/kg sottocute al giorno per un mese e successivamente 150 UI/kg al giorno) (Tabella 1).<sup>5-8</sup>

Numerose metanalisi hanno confermato l'efficacia e la sicurezza dei DOAC a sei mesi. La più recente<sup>9</sup> (6 trials randomizzati per totali 3600 pazienti) mostra, comparando DOAC a EBPM, riduzione del rischio trombotico (5,5% vs 8,3%) con incremento non significativo dei sanguinamenti maggiori (4,3% vs 3,7%) e significativo di quelli minori rilevanti (9,5% vs 5,7%). L'aumento del rischio emorragico si è verificato nelle neoplasie gastrointestinali trattate con edoxaban e rivaroxaban, non con apixaban (diversa cinetica con picchi plasmatici minori? reclutamento pazienti con neoplasie gastrointestinali meno sanguinanti?).

Alla luce di tali studi, il trattamento della fase acuta prevede attualmente l'utilizzo delle EBPM o dei DOAC. L'eparina non frazionata (ENF) viene utilizzata in caso di insufficienza renale severa. Il fondaparinux ha efficacia e sicurezza simili ma in una sottoanalisi dello studio Matisse-DVT<sup>10</sup> confrontato con enoxaparina a tre mesi è risultato gravato di maggiore ricorrenza di trombosi venose (12,7% vs 5,4%) e minore ricorrenza di embolie polmonari (8,9 vs 17,2) pur senza differenze nei sanguinamenti maggiori e mortalità.

La durata ottimale della terapia anticoagulante è

Corrispondente: Maurizio Ziliotti, U.O. Medicina Interna, Ospedale di Vaio, via Don Tincati 5, 43036 Fidenza (PR), Italia.  
Tel.: +39.0524.515223/0524.515258.  
E-mail: mziliotti@ausl.pr.it

Parole chiave: Anticoagulanti, neoplasie.

Nota dell'Editore: Le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(1):e5

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

controversa. Vi è consenso su proseguire la terapia anticoagulante per almeno tre-sei mesi in assenza di controindicazioni. Per i pazienti con TEV e neoplasia attiva, metastatica o che non presentino controindicazioni (emorragiche, interferenze farmacologiche) l'anticoagulazione deve essere proseguita a tempo indeterminato con dose terapeutica.<sup>11</sup> In caso di guarigione della patologia oncologica la terapia può essere sospesa.

I pazienti dovrebbero essere seguiti attentamente per individuare eventuali segni di sanguinamento, modifica della funzionalità epatica o renale e risoluzione del trombo. Alcuni autori raccomandano ogni 4-6 settimane all'inizio e, se segni e sintomi del TEV sono regrediti o la malattia è stabile, ogni 12 settimane. Una rivalutazione va sempre eseguita in caso di variazioni cliniche o modifiche terapeutiche.

### Riscontro incidentale di trombosi

Il miglioramento delle indagini diagnostiche e del loro numero per il follow up della neoplasia ha portato al riscontro di un aumentato numero di trombosi asintomatiche (es., TEP subsegmentarie o splancniche<sup>12</sup>).

Vari studi retrospettivi<sup>13,14</sup> e registri evidenziano tassi di ricorrenza e mortalità simili nel TEV sintomatico e asintomatico.

I dati delle sottoanalisi dei trial con DOAC hanno evidenziato percentuali significative di ricorrenza del TEV anche nei soggetti con riscontro incidentale (HOKUSAI 4,8% vs 9,3%, CARAVAGGIO 2,6% vs 6,3%).

Una analisi del registro svizzero SWIVTER<sup>15</sup> ha mostrato che nei pazienti con TEV incidentale anticoagulati erano inferiori sia la ricorrenza (1% vs 18%) che la morte (4% vs 41%).

Per tali motivi l'indicazione è di trattare il TEV incidentale allo stesso modo di quello sintomatico. Questo vale anche per situazioni controverse come la TEP subsegmentaria singola e la TVP distale dove però occorrono valutazioni sul singolo paziente<sup>16</sup> (ecoDoppler arti inferiori per ricerca trombosi e valutazione rischio emorragico).

### Trombosi ricorrenti durante terapia anticoagulante

Uno studio di Prandoni<sup>17</sup> del 2002 mostrava che a 12 mesi dall'inizio della terapia anticoagulante (warfarin) la percentuale di TEV ricorrente era del 20,7% nei neoplastici e 6,8% nei non neoplastici (i sanguinamenti clinicamente rilevanti risultavano rispettivamente 12,4% nei neoplastici e 4,9% nei non neoplastici).

Analogo trend nello studio GARFIELD-VTE<sup>18</sup> del 2020 in cui la terapia anticoagulata è stata aggiornata con EBPM o DOAC e le complicanze sono risultate percentualmente inferiori (rispettivamente nei pazienti neoplastici e non si sono registrate ricorrenze nel 9,3% vs 4,6% e sanguinamenti nel 9,7% vs 2,0%). I pazienti con anamnesi di neoplasia risultano avere un rischio intermedio (6,0% e 2,7% rispettivamente).

I fattori di rischio per ricorrenza di TEV nella neoplasia individuati nello studio RIETE<sup>19</sup> sono localizzazione, istologia e stadio della neoplasia. Le cause comprendono: dosaggio inadeguato, scarsa aderenza o sospensione temporanea della terapia, nuova chemioterapia, HIT (trombocitopenia indotta da eparina) e tipo di anticoagulazione utilizzata. Per valutare il rischio complessivo è stato proposto l'Ottawa score<sup>20</sup> che al momento non è stato validato in studi controllati.

L'approccio proposto<sup>21</sup> al trattamento delle recidive è basato su studi retrospettivi e opinione degli esperti e ripreso dalle linee NCCN<sup>22</sup> ed ITAC.<sup>23</sup>

*In caso di terapia con Warfarin se INR sub-terapeutico modificare la dose per raggiungere il range terapeutico; se l'INR è terapeutico, passare ad EBPM, DOAC o fondaparinux.*

*In caso di terapia con EBPM se il dosaggio è sub-terapeutico (anti Xa <0,5 U), modificare la dose di EBPM per ottenere un picco di 0,5-1,5 unità. Se dosaggio è terapeutico, passare a DOAC, fondaparinux o aumentare la dose di EBPM del 20-25%. Se l'anti-fattore Xa è terapeutico e il paziente è sintomatico di TEV, considerare il filtro cavale (nessuna riduzione della mortalità a 30 giorni o recidiva di TEP a 180 giorni, incremento rischio di TVP ricorrenti a 180 giorni).<sup>24</sup>*

*In caso di terapia con DOAC passaggio a EBPM o fondaparinux.*

**Tabella 1. Sottoanalisi (pazienti neoplastici) degli studi registrativi dei DOAC.**

Farmaco	SELECT-D <sup>5</sup>		Hokusai VTE-Cancer <sup>6</sup>		ADAM-VTE <sup>7</sup>		Caravaggio <sup>8</sup>	
	Riva	Dalte	Edoxa	Dalte	Apixa	Dalte	Apixa	Dalte
TEV (%)	3,9	8,9	7,9	11,3	0,7	6,3	5,6	7,9
Sanguinamenti maggiori (%)	5,4	3	6,9	4	0	1,4	3,8	4
Sanguinamenti totali (%)	12,3	3,4	14,6	11,1	6,2	6,3	9	6
Morte per ogni causa (%)	23,6	27,6	39,5	36,6	16	11	23,4	26,4

## Casi particolari: trombosi in siti non usuali

### Trombosi su vena con CVC

Si stima<sup>25</sup> che, nonostante l'utilizzo di cateteri di calibro ridotto e materiali meno trombogeni, l'incidenza di trombosi sintomatica di vena con accesso venoso sia del 5% ma quella asintomatica raggiunga il 14-18%.

Una meta-analisi di 22 studi (4131 casi, 5272 controlli)<sup>26</sup> in pazienti con carcinoma mammario ha mostrato che gli accessi venosi del braccio erano associati a un rischio di TEV più elevato rispetto a quelli toracici (con RR 2,23).

Le linee guida NCCN<sup>22</sup> suggeriscono terapia individualizzata con EBPM o DOAC per tre mesi senza necessità di rimozione del CVC se funzionante ed in assenza di infezione.

I dati a supporto dell'utilizzo dei DOAC in tali pazienti sono limitati.

Esistono solo due studi con rivaroxaban. Il primo a braccio singolo<sup>27</sup> su 70 pazienti con neoplasia e trombosi delle estremità superiore correlato a CVC. Dopo 12 settimane, la linea è rimasta pervia in tutti i pazienti ed il rischio di ricorrenza tromboembolica è risultato dell'1,43% (un caso di TEP fatale). I sanguinamenti clinicamente rilevanti sono stati il 12,9%.

Il secondo<sup>28</sup> in confronto con EBPM e AVK che ha mostrato nel gruppo rivaroxaban un più rapida risoluzione del trombo senza un aumento del sanguinamento.

Stanno emergendo evidenze anche sulla profilassi nei pazienti trattati con chemioterapia tramite PICC: uno studio prospettico<sup>29</sup> non randomizzato su 423 pazienti ha riportato tassi inferiori di TEV agli arti superiori quando i pazienti hanno ricevuto profilassi con rivaroxaban 10 mg die (3,76%) o Enoxaparina 40 mg die (3,03%), rispetto a nessuna profilassi (12,4%).

### Trombosi venosa splancnica

I DOAC (apixaban, rivaroxaban) sono risultati efficaci e sicuri quanto EBPM. La terapia valutata caso per caso andrà protratta per 3-6 mesi indipendentemente dall'estensione e dai fattori di rischio. Se non provocata, recidivante o con fattori di rischio forti la terapia andrà proseguita (eventualmente a dosaggio ridotto).<sup>30</sup>

## Terapia estesa

Il rischio trombotico nei pazienti neoplastici persiste finché il tumore è attivo (evidenza del tumore primitivo, malattia metastatica, terapie antitumorali in corso). La neoplasia è infatti un fattore di rischio maggiore per la ricorrenza di TEV (10%) oltre che per sanguinamenti maggiori in terapia anticoagulante (5%).<sup>31</sup>

Nei pazienti oncologici sottoposti a terapia anticoagulante, il tasso di mortalità per TEV ricorrente è

superiore al tasso di mortalità per sanguinamento maggiore.<sup>32</sup>

Per tale motivo gli esperti<sup>33</sup> consigliano di estendere la terapia anticoagulante nonostante i dati disponibili siano limitati e non vadano oltre i 12 mesi.

Lo studio *Hokusai-VTE Cancer*<sup>3</sup> ha esteso terapia con edoxaban per 12 mesi valutando in confronto a dalteparina le trombosi ricorrenti (7,9% vs 11,3%) ed il sanguinamento maggiore (6,9% vs 4,0%).<sup>34</sup>

Nello studio SELECT-D:12m<sup>35</sup> la ricorrenza di TEV tra il 6° e il 12° mese è stata del 14% con placebo e 4% con rivaroxaban mentre i sanguinamenti maggiori sono stati 0% nei placebo e 5% con rivaroxaban.

I risultati di una recente metanalisi<sup>36</sup> di studi con trattamento esteso (20 studi per un totale di 6699 pazienti) mostrano che i DOAC determinano una significativa riduzione delle ricorrenze di TEV mantenendo il rischio di sanguinamento comparabile con la terapia estesa con EBPM o warfarin.

Anche la scelta del dosaggio della terapia anticoagulante non è definita.

Come dimostrato da studi con terapia prolungata DALTECAN<sup>37</sup> (dalteparina) e TICAT<sup>38</sup> (tinzaparina) e Hokusai VTE cancer<sup>39</sup> (edoxaban) la ricorrenza di TEV (e di emorragie maggiori) è maggiore nel primo mese e progressivamente si riduce e vi è differenza significativa tra i primi sei mesi ed i successivi. Per tale motivo sono in corso due studi prospettici a doppio cieco, randomizzati dopo terapia per almeno sei mesi a dosaggio standard di apixaban (5mg bid) e ridotto (2,5 mg bid) per valutarne la non inferiorità (API-CAT<sup>40</sup> iniziato 2018, termine 2024, con stratificazione in base alla sede del tumore e al tipo di malattia trattata) e la sicurezza (EVE<sup>41</sup> termine 2025). Un recente trial norvegese<sup>42</sup> che ha arruolato 298 pazienti seguiti per 30 mesi ha concluso che la riduzione della dose di apixaban a 2,5 mg due volte al giorno sembra sicura dopo 6 mesi di trattamento a dose piena e che dopo 12 mesi il tasso di incidenza di TEV ricorrente e sanguinamento maggiore è rimasto basso.

La scelta della prosecuzione della terapia anticoagulante deve essere attentamente ponderata ed individualizzata tenendo in considerazione i rischi tromboembolici (cancro attivo, chemioterapia, sesso, tipo e sede della neoplasia, *etc.*) e quelli emorragici (età oltre 65 anni, malattia metastatica, insufficienza renale, pregresse emorragie gastriche, trombocitopenia)<sup>43</sup> (Tabella 2).

## Profilassi

Se le evidenze per quanto riguarda il trattamento di un evento tromboembolico consentono un sostanziale accordo tra le linee guida e documenti di consenso, non altrettanto avviene al momento per la profilassi.

Per identificare i pazienti candidabili alla terapia an-

ticoagulante profilattica sono stati studiati modelli predittivi per il singolo paziente. L'unico modello attualmente validato è il *Khorana score*<sup>44</sup> pubblicato nel 2008 e validato da numerosi studi esterni. Esso si basa sulla osservazione di un registro multicentrico americano di oltre 3000 pazienti oncologici che iniziavano chemioterapia e venivano seguiti nel tempo. Si considerano sede della neoplasia e parametri presenti prima della chemioterapia stratificando il rischio tromboembolico in tre livelli (alto, intermedio, basso). I pazienti ad alto rischio (>3) presenterebbero una incidenza di TEV significativa (sintomatica 6,7-12,9%, asintomatica 10-30%) a sei mesi.<sup>45</sup>

Il limite di questo score è che non tiene conto di altri

fattori potenzialmente (e a volte pesantemente) favorevoli il TEV. Per tale motivo sono in fase di valutazione altri score, tra cui *modified Khorana score* e il *Vienna CATS score* (Tabella 3).

L'EBPM è il riferimento per la profilassi. Negli ultimi anni le linee guida<sup>46-48</sup> hanno recepito i risultati di due studi randomizzati vs placebo, AVERT<sup>49</sup> e CASSINI<sup>50</sup> il cui scopo era verificare efficacia e sicurezza della profilassi con DOAC nei pazienti ambulatoriali a rischio trombotico intermedio-alto (*Khorana score* >2) nell'arco di 6 mesi dopo inizio di chemioterapia (Tabella 4).

Il beneficio dei DOAC nella prevenzione del TEV è stato confermato anche dall'analisi cumulativa dei due studi pubblicata da Agnelli<sup>50</sup> e da recenti metanalisi.

**Tabella 2. Indicazioni Linee guida per terapia del TEV in pazienti con neoplasia.**

	Inizio (fino a dieci giorni)	Mantenimento (fino a sei mesi)	Lungo termine (oltre i sei mesi)
ASCO 2020 <sup>46</sup>	EBPM, fondaparinux, ENF, rivaroxaban	EBPM, edoxaban/rivaroxaban	EBPM, DOAC, AVK
ACCP 2021	DOAC, EBPM	DOAC, AVK	
ASH 2021 <sup>47</sup>	Apixaban/rivaroxaban, EBPM	DOAC o EBPM	
ITAC 2022 <sup>23</sup>	EBPM, apixaban/rivaroxaban/edoxaban, ENF, fondaparinux	EBPM o DOAC	
NCCP 2022 <sup>22</sup>	EBPM, edoxaban/rivaroxaban	EBPM, edoxaban/rivaroxaban	

ASCO, American Society of Clinical Oncology; ACCP, Advanced Critical Care Practitioners; ASH, American Society of Hematology; ITAC, International Initiative on Thrombosis and Cancer; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

**Tabella 3. Principali modelli predittivi di TEV.**

	Khorana	CATS	PROTECHT	CONKO
Tumori a rischio molto alto	+2	+2	+2	+2
Tumori a rischio alto	+1	+1	+1	+1
Hb <10 g/dL	+1	+1	+1	+1
GB >11.000/mm <sup>3</sup>	+1	+1	+1	+1
PLT >350.000/mm <sup>3</sup>	+1	+1	+1	+1
BMI >35 kg/m <sup>2</sup>	+1	+1	+1	-
D-dimero >1,44 mg/L	-	+1	-	-
P-selectina >53,1 ng/L	-	+1	-	-
Gemcitabina	-	-	+1	-
Cisplatino	-	-	+1	-
Performance WHO	-	-	-	+1

**Tabella 4. Comparazione end-point studi AVERT e CASSINI.**

End point a 180 giorni	AVERT <sup>49</sup> 574 pz*		CASSINI <sup>50</sup> 841 pz°		Cumulativo <sup>50</sup> 1415 pz	
	Apixaban	Placebo	Rivaroxaban	Placebo	DOAC	Placebo
TEV	4,2%	10,2%	6,0%	8,8%	5,2%	9,3%
Sanguinamenti maggiori	3,5%	1,8%	2,0%	1,0%	2,6%	1,3%
Morte per ogni causa	12,2%	9,8%	20,0%	23,8%	16,8%	18,2%

\*Pazienti con neoplasie solide, linfomi, tumori cerebrali primitivi e mielomi; °pazienti con neoplasie solide e linfomi.



Attualmente la tromboprofilassi è consigliata nei pazienti con punteggio di Khorana >2 in assenza di controindicazioni.

### Pazienti ambulatoriali candidati a chemioterapia

Chemioterapia, terapia antiangiogenetica, immunoterapia, inibitori della proteinkinasi sono fattori di rischio aggiuntivo importante per TEV (aumento di 6-7 volte) provocando danni diretti all'endotelio vascolare e determinando rimodulazione di fattori pro ed anticoagulanti. Numerose e significative sono anche le interferenze con le terapie di supporto<sup>51,52</sup> che determinano modificazioni dell'attività anticoagulante.

Sono stati condotti vari studi clinici randomizzati (PROTECHT,<sup>53</sup> SAVE-ONCO<sup>54</sup> e CONKO 004<sup>55</sup> nei tumori pancreatici) e metanalisi<sup>56</sup> che hanno dimostrato un beneficio della profilassi in termini di efficacia ed effetti collaterali dell'EBPM.

Anche per i DOAC esistono evidenze forti. Tuttavia, l'interazione dei DOAC con la terapia antineoplastica non è stata ancora studiata in ampi studi clinici. Gli studi SELECT-D e CARAVAGGIO hanno escluso pazienti in terapia con forti induttori o inibitori del citocromo P450 CYP3A4 o della glicoproteina P (P-gp). Hokusai-VTE Cancer ha escluso pazienti in terapia con potenti inibitori della P-gp, mentre in quelli che assumevano moderati inibitori la riduzione del dosaggio di edoxaban a 30 mg ha mostrato efficacia simile a dalteparina.<sup>57</sup>

Prima di iniziare terapia con DOAC occorre una attenta ricerca e valutazione delle interferenze farmacologiche tenendo conto che sono tutti substrati per la P-gp e il loro utilizzo con farmaci potenti inibitori o induttori di tale proteina di trasporto è rischioso. Inoltre, rivaroxaban (18%) ed apixaban (25%) sono metabolizzati dal citocromo P450 CYP3A4 e devono essere utilizzati con estrema cautela con farmaci forti induttori o inibitori dello stesso.<sup>58</sup>

Non vi sono evidenze che il dosaggio plasmatico dei DOAC<sup>59</sup> (ed i test della coagulazione) possano essere utili anche se alcuni autori lo consigliano nel sospetto di interazioni significative.<sup>60</sup>

Bellesoeur<sup>61</sup> tentando una analisi sui dati di vita reale conclude che occorre una valutazione sistematica del rischio che includa parametri clinici (funzionalità epatica e renale, stato infiammatorio) e biologici (età, sesso, sarcopenia) oltre che alla presenza di politerapia.

In sintesi, le linee guida non consigliano la profilassi routinaria per tali pazienti ma solo in quelli ad alto rischio (*Khorana score* >2) in assenza di alto rischio di sanguinamento o interazioni con chemioterapici (linee guida ASCO,<sup>46</sup> ASH<sup>47</sup> e NCCN 2022<sup>22</sup>). Sono consigliati EBPM, fondaparinux e DOAC (apixaban e rivaroxaban). Nel mieloma multiplo trattato con talidomide

o lenalidomide e chemioterapia e/o cortisone e nei pazienti ad alto rischio trombotico si raccomanda profilassi con ASA o EBPM a basso dosaggio fisso.<sup>41</sup>

### Pazienti ospedalizzati ambiente medico

Sono pazienti ad alto rischio di sviluppo di TEV.<sup>62</sup> Non ci sono studi che abbiano valutato il beneficio della profilassi nei pazienti neoplastici ospedalizzati. Le raccomandazioni sono estrapolate da studi condotti nella popolazione generale e prevedono la tromboprofilassi nei pazienti con malattia medica acuta o riduzione di mobilità in assenza di controindicazioni o sanguinamenti attivi. Non è consigliata la prosecuzione dopo la dimissione.

Uno studio pilota<sup>63</sup> ha confrontato enoxaparina a dosaggio standard (40 mg/die) e in base a peso (1 mg/kg/die) dimostrando a 17 giorni stessa incidenza di effetti collaterali e TEV sintomatico ma 8% di TEV asintomatico riscontrato con ecodoppler.

### Pazienti da sottoporre a chirurgia

Gli interventi chirurgici incrementano il rischio trombotico per almeno 3-6 settimane di 2 volte per il TEV e 3 volte per TEP fatale.<sup>38</sup> Il 40 % occorre nei primi 21 giorni e sono causa del 46% dei decessi.

La terapia si basa su EBPM ma una recente metanalisi Cochrane<sup>64</sup> di oltre 9000 pazienti non ha evidenziato differenze tra EBPM e fondaparinux sia per quanto riguarda trombosi che sanguinamenti maggiori e minori. Si consiglia profilassi da 12 a 2 ore prima dell'intervento e per 7-14 giorni o fino alla dimissione. Per i pazienti sottoposti a laparotomia addominale o interventi pelvici le evidenze indicano un elevato rischio che si prolunga fino a quattro settimane (metanalisi Cochrane<sup>65</sup> rischio TEV con e senza profilassi 5,3% vs 13,2%) e si consiglia l'estensione della profilassi per tutto questo periodo.

L'efficacia e sicurezza della profilassi estesa è stata validata per l'EBPM da studio ENOXACAN II.<sup>66</sup>

I DOAC rappresentano una alternativa anche se studi di efficacia e sicurezza sono scarsi.

Lo studio PRO-LAPS II,<sup>67</sup> sponsorizzato da FADOI, ha arruolato 582 pazienti per comparare l'efficacia e la sicurezza di una profilassi estesa a 4 settimane dopo intervento laparoscopico per neoplasia coloretale. Dopo una settimana di EBPM profilattica i pazienti sono stati randomizzati a rivaroxaban 10 mg al di o placebo. Gli eventi tromboembolici sono risultati rispettivamente 2,1% vs 4,2% mentre le complicanze emorragiche 0,7% vs 0.

In un altro studio<sup>68</sup> 400 donne operate per neoplasia pelvica sono state randomizzate a ricevere per 28 giorni dopo l'intervento chirurgico apixaban (2,5 mg due volte

al giorno) o enoxaparina (40 mg una volta al giorno). I due gruppi non hanno mostrato differenze statisticamente significative in termini di eventi emorragici maggiori (0,5% vs 0,5% OR 1,04), sanguinamenti clinicamente rilevanti (5,4% vs 9,7% OR 1,88), eventi tromboembolici venosi (1,0% vs 1,5%; OR 1,57), aderenza ai farmaci o qualità di vita tra i gruppi.

### Profilassi del cardioembolismo nella fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (FA) ha una elevata prevalenza ed incidenza nel paziente oncologico sia per effetto diretto del tumore (stato infiammatorio, disidratazione, *etc.*) che indiretto (chemioterapici, interventi chirurgici, radioterapia) nonché per l'aumento della sopravvivenza. Nel primo anno dalla diagnosi di neoplasia l'incidenza di FA risulta 4,4 volte quello della popolazione generale.

L'efficacia del warfarin non è ottimale per l'assorbimento variabile della vitamina K, le alterazioni della funzionalità epatica e le interazioni farmacologiche e l'INR terapeutico viene mantenuto solo nel 12% dei pazienti. Le EBPM non hanno mostrato chiare evidenze nella prevenzione dello stroke o dell'embolismo sistemico<sup>69</sup> anche se spesso questi farmaci sono utilizzati in setting differenti come il bridging periprocedurale o la cardioversione.<sup>70</sup>

Evidenze sempre più importanti derivano da analisi post hoc di trial regolatori,<sup>71-73</sup> trial randomizzati<sup>74,75</sup> e recenti metanalisi<sup>76,77</sup> in cui i DOAC hanno mostrato uguale (o superiore) efficacia e sicurezza nel prevenire stroke rispetto al warfarin.

Nei pazienti fibrillanti in cui si diagnostica una neoplasia occorre rivedere il regime terapeutico tenendo conto dell'aumentato rischio emorragico (sede del tumore, possibile interferenza farmacologica ed effetti di questa, necessità di interventi chirurgici o manovre invasive). La rivalutazione della profilassi tromboembolica dovrebbe essere effettuata periodicamente (ogni tre mesi o ad ogni modifica clinica o terapeutica).

Nei pazienti neoplastici in cui insorge FA le linee guida ISTH<sup>78</sup> consigliano una valutazione rischio beneficio basata sugli score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC e HAS-BLED integrando con parametri supplementari come la conta piastrinica, la localizzazione del tumore, la terapia prevista dai protocolli del trattamento antineoplastico e le condizioni cliniche del paziente (funzionalità renale, epatica, vomito).

Le linee guida ESC 2022<sup>79</sup> sulla cardio-oncologia consigliano con classe evidenza I la scoagulazione nei pazienti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC maggiore di 3 nella donna e di 2 nell'uomo in assenza di elevato rischio emorragico (considerare chiusura dell'auricola). Con classe di evidenza IIa i DOAC sono considerati di prima scelta se non presenti stenosi mitralica mode-

rato/severa o valvola meccanica (indicati AVK) ovvero neoplasie gastrointestinali o genitourinarie non operate, insufficienza renale severa, piastrinopenia >50.000/mm<sup>3</sup> o interferenze farmacologiche (indicate EBPM possibilmente per brevi periodi).

### Popolazioni speciali

#### Tumori cerebrali primitivi o metastatici

I pazienti con neoplasie intracraniche hanno un aumentato rischio di complicanze trombotiche (incidenza in pazienti con glioma 30%, con metastasi 20%) ma anche di emorragie intracraniche (1-3% nei gliomi ad alto grado).<sup>80</sup> Due recenti metanalisi<sup>81,82</sup> hanno documentato un aumento di circa 3,5 volte del rischio di emorragia intracranica nei pazienti in terapia anticoagulante (EBPM e AVK) per TEV con glioma cerebrale ma non significativamente aumentato in quelli con metastasi cerebrali.

I dati sui DOAC sono scarsi. Lo studio HOKUSAI-VTE Cancer ha incluso solo 74 pazienti con tumori primitivi o secondari cerebrali ed ha documentato una incidenza di emorragie maggiori e di recidive di TEV simile nei trattamenti con edoxaban (2/31) o con dalteparina (4/43).

Sebbene siano stati pubblicati quattro studi<sup>83-85</sup> che mostrano minor o uguale incidenza di emorragie intracraniche dei DOAC rispetto ad EBPM, le linee guida ITAC<sup>23</sup> e ASCO<sup>46</sup> consigliano cautela soprattutto nelle neoplasie ad alto rischio emorragico come gliomi o metastasi ipervascolari di tumori tiroidei o renali, melanoma, coriocarcinoma ed epatocarcinoma in cui si consiglia l'utilizzo di EBPM con riduzione del dosaggio del 25-50%.<sup>86</sup> Lo score di rischio emorragico PANWARDS è consigliato da alcuni autori<sup>87</sup> nell'approccio terapeutico ai gliomi (un punteggio >25 indica un rischio emorragico del 23%).

#### Trombocitopenia

La trombocitopenia, definita come conta piastrinica <100.000/mm<sup>3</sup>, è una condizione frequente nel paziente neoplastico (fino al 24%) sia per modifiche indotte dalla neoplasia stessa (invasione midollo osseo, CID, anemia emolitica) che per effetto della chemioterapia. Essa aumenta il rischio di sanguinamento soprattutto nelle neoplasie ematologiche ma non riduce il rischio di TEV.<sup>88</sup>

Interessanti i risultati di uno studio retrospettivo<sup>89</sup> su 15.377 pazienti neoplastici pubblicato nel 2020 in cui i 166 pazienti con trombocitopenia <50.000/mm<sup>3</sup> presentavano rischio di sanguinamento simile a quelli con conta piastrinica normale sia a 10 (1,4 vs 1,3%) che a 30 giorni (2,9 vs 2,2%). La mortalità differiva significativamente sia a 10 (13 vs 3,3%) che a 30 giorni (30 vs 9,4%). L'utilizzo di enoxaparina 1 mg/kg/die ha por-

tato a riduzione del TEV (1,4 vs 10,3%) ma non della mortalità a 30 giorni (17 vs 17,2%).

Vi è consenso ad utilizzare anticoagulanti fino ad una conta piastrinica di 50.000/mm<sup>3</sup>. Al di sotto di tali valori nei pazienti ad alto rischio (TEV, eventi ischemici cerebrali e valvole meccaniche) sono consigliate trasfusioni piastriniche ed anticoagulazione a dosaggio pieno per 14-30 giorni. Se la conta piastrinica non si stabilizza oltre i 25.000/mm<sup>3</sup> occorre ridurre il dosaggio dell'EBPM (Tabella 5).

### Insufficienza renale

I pazienti neoplastici presentano una prevalenza maggiore di malattia renale cronica e possono ricevere chemioterapici nefrotossici.<sup>90</sup>

Tutte le linee guida più recenti concordano che EBPM e DOAC sono efficaci e sicuri nella insufficienza renale cronica lieve-moderata (clearance creatinina >30 mL/min). La posologia dei DOAC andrà adeguata in ragione della clearance renale (edoxaban, rivaroxaban) o della creatinina, peso ed età (apixaban).<sup>91</sup>

Serve tuttavia un attento monitoraggio perché il paziente neoplastico può presentare rapidi peggioramenti della funzionalità renale (disidratazione, sepsi, nefrotossicità da chemioterapici). Nei pazienti con insufficienza renale progressiva è prudente passare ad anticoagulante alternativo, ENF inizialmente e quindi AVK, che sarà mandatorio per clearance della creatinina <30 mL/min ed il cui dosaggio verrà adeguato sulla base dei livelli di anti-Xa ed INR rispettivamente.

### Epatopatia

I pazienti neoplastici con malattia epatica significativa sono considerati a più elevato rischio di sanguinamento.<sup>92</sup>

Le linee guida ASCO<sup>46</sup> e NCCN<sup>22</sup> consigliano EBPM nelle epatopatie maggiori. In quelle lievi-moderate (CHILD-PUGH A e B) Warfarin e DOAC hanno efficacia e sicurezza sovrapponibili (per rivaroxaban i livelli plasmatici aumentano del 127% in quella moderata).<sup>93</sup>

In una recente metanalisi<sup>94</sup> di 7 studi clinici, per un totale di 683 pazienti cirrotici, sono stati confrontati DOAC e warfarin con outcome primario rappresentato da sanguinamenti maggiori. Non si è evidenziata nessuna differenza statisticamente significativa nelle emorragie totali né in quelle intracerebrali o gastrointestinali.

### Obesità o magrezza

L'obesità con BMI >30 kg/m<sup>2</sup> è associata ad un incremento del rischio trombotico di 2-3 volte (incremento fattore VIII, fibrinogeno, disfunzione endoteliale, *etc.*) e di recidiva di TEV.<sup>58</sup>

Le linee guida ASCO<sup>46</sup> ed NCCN<sup>22</sup> suggeriscono l'utilizzo di EBPM nei pazienti con BMI >40 kg/m<sup>2</sup> o peso >120 kg incrementando del 30% il dosaggio totale nella terapia del TEV mentre per la profilassi indicano dosaggio di 0,5 mg/kg sempre bid.<sup>95</sup>

Il dosaggio profilattico consigliato di enoxaparina in chirurgia bariatrica ad alto rischio con BMI <50 kg/m<sup>2</sup> è 40 mg bid, con BMI >50 kg/m<sup>2</sup> è 60 mg bid.

Per i DOAC (apixaban e rivaroxaban) è consigliato dosaggio di picco e a valle del farmaco.

Per la magrezza (<60 kg) vengono consigliati apixaban (se concomita almeno età >80 anni o creatininemia >1,5 mg/dL), edoxaban<sup>96</sup> a dosaggio ridotto o EBPM (Tabella 6).

### Patologie gastrointestinali

Uno dei vantaggi dei DOAC rispetto ad EBPM è la somministrazione orale. Nei pazienti neoplastici può rappresentare un problema per l'insorgenza di nausea e vomito. L'assorbimento inoltre può modificarsi in corso di interventi chirurgici. In caso di gastrectomia è indicato l'utilizzo di apixaban perché è l'unico che non dipende dal pH gastrico e viene assorbito nel tenue distale e colon ascendente. Per le stesse ragioni il suo utilizzo andrebbe evitato in caso di resezioni intestinali.<sup>97</sup>

Nel caso di pazienti portatori di sondino nasogastrico o PEG gli unici DOAC somministrabili previa frammentazione della compressa sono apixaban e rivaroxaban.

**Tabella 5. Terapia anticoagulante in corso di trombocitopenia (LG ISTH<sup>78</sup> e NCCN<sup>22</sup>).**

Conta piastrinica	Anticoagulante
100.000-50.000/mm <sup>3</sup> stabili*	DOAC, EBPM
100.000-50.000/mm <sup>3</sup> non stabili	EBPM, DOAC; AVK (se FA o valvola meccanica)
50.000-25.000/mm <sup>3</sup>	EBPM profilattica o dose intermedia (50%); AVK se valvola meccanica (target INR 2)
<25.000/mm <sup>3</sup>	Sospensione temporanea terapia
<50.000/mm <sup>3</sup> ad alto rischio trombotico <sup>o</sup>	Anticoagulazione e trasfusione piastrinica; <i>filtro cavale</i>

\*Conta piastrinica che si presume non scenda sotto i 25.000/mm<sup>3</sup> nei giorni successivi; <sup>o</sup>FA con evento ischemico nei 3 mesi precedenti, CHADSVASC >6; valvola cardiaca meccanica quando non è possibile scoagulazione piena, TEP segmentaria, TVP prossimale, TEV ricorrente.

Il tratto gastrointestinale è la sede più frequente dei sanguinamenti maggiori provocati dai DOAC. Ciò è dovuto all'effetto farmacologico ma verosimilmente anche ad effetti diretti sulla mucosa intestinale e sui meccanismi di riparazione della stessa.<sup>98</sup>

Per questo motivo l'EBPM è di scelta nei pazienti che presentano alto rischio di emorragia gastrointestinale come lesioni luminali attive, neoplastiche o meno ed emorragie maggiori recenti (<6 mesi).

## COVID-19

Un ampio registro<sup>99</sup> di cancro e COVID-19 di 2.804 pazienti ha riscontrato tassi di TEV simili nei pazienti che erano stati ricoverati in ospedale per cancro rispetto ai tassi riportati nei pazienti senza cancro.

Il rischio non risulta correlato a fattori specifici del cancro (tipo, chemioterapia) ma ad obesità, insufficienza renale e gravità di COVID-19.<sup>100</sup>

Le raccomandazioni ITAC<sup>23</sup> 2022 per il trattamento del TEV sono simili a quelle dei pazienti neoplastici senza COVID-19. Non ci sono dati specifici riguardanti il beneficio e il rischio di diversi anticoagulanti per il trattamento o la prevenzione del TEV in questi pazienti.

## Trattamenti in cure palliative

I pazienti ricoverati nei centri di cure palliative hanno un rischio tromboembolico elevato ma non esistono molte evidenze stante i criteri di esclusione dei principali studi registrativi (ECOG >2, prognosi <3

mesi, peso <40 kg e alterazioni di laboratorio).

Esistono alcuni studi osservazionali: i) lo studio multicentrico RHESO<sup>101</sup> ha riscontrato in 1.199 pazienti in cure palliative ospedaliere emorragia clinicamente rilevante nel 9,8% e trombosi sintomatica nello 0,5%. Gli autori concludono che la tromboprofilassi (EBPM o fondaparinux) dovrebbe essere utilizzata solo nei pazienti allettati con patologia acuta o nei pazienti con prognosi superiore ai tre mesi (in accordo con studio FAMOUS<sup>102</sup> con dalteparina); ii) lo studio HIDDEN<sup>103</sup> (343 pazienti oncologici ammessi a cure palliative) ha concluso che il TEV è una manifestazione di malattia avanzata piuttosto che causa di morte prematura.

## Conclusioni

Negli ultimi anni i DOAC, in ragione delle evidenze sulla efficacia, sicurezza, della possibilità di rapido reverse e del gradimento dei pazienti (con miglioramento della compliance), stanno cambiando l'approccio alla terapia e profilassi del TEV nel cancro, come evidenziato dalle nuove linee guida internazionali. Il paradigma è usare il DOAC se non controindicato.

Di fronte ad episodio di TEV in un paziente oncologico occorre una sua valutazione globale che deve prendere in considerazione prima di tutto le eventuali controindicazioni ai DOAC che comprendono caratteristiche del paziente, della neoplasia, dell'approccio terapeutico, della sua prognosi e le aspettative e preferenze del paziente informato dei benefici e rischi della terapia anticoagulante.

Tabella 6. Casi particolari.

		Indicazioni anticoagulanti in base al filtrato glomerulare			
GFR mL/min		Enoxaparina	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
>50		100 UI/kg ×2	5 mg ×2	60 mg	20 mg
30-50		100 UI/kg ×2	5 mg ×2	30 mg	20 mg
15-29		100 UI/kg	5 mg ×2*	30 mg	20 mg
<15		100 UI/kg		Controindicati	
		Indicazioni anticoagulanti in insufficienza epatica			
		Enoxaparina	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
CHILD A		Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale
CHILD B		Usare con cautela	Usare con cautela	Usare con cautela	Non raccomandato
CHILD C		-		Non raccomandati	
		Indicazioni anticoagulanti nei bassi pesi corporei			
Peso kg	BMI kg/m <sup>2</sup>	Enoxaparina	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
>120	>40	+30%	Cautela	-	Cautela
60-120	>17,5	100 UI/kg ×2	5 mg ×2	60 mg	15 mg
50-60	12,5-17,5	100 UI/kg ×2	2,5 mg ×2*	30 mg	Dosaggio
<50	<12,5	50 UI/kg ×2		Controindicati	

\*Se peso <60 kg ed età >80 anni o creatinemia >1,5 mg/dL.

La sfida non è semplice per la complessità del paziente neoplastico, per la mancanza di studi di alta qualità nei vari aspetti del TEV nel paziente neoplastico e mancanza di score efficaci per la stratificazione del rischio sia trombotico che emorragico.

## Bibliografia

- Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer—a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49:1404-13.
- Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458-64.
- Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137:1959-69.
- Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
- Young AM. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-23.
- Mulder FI. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: results from the Hokusai VTE Cancer study [published correction appears in *Thromb res*. 2020;191:156-159]. *Thromb Res* 2020;185:13-9.
- McBane RD II, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18:411-21.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al.; Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-607.
- Frere C, Farge D, Schrag, et al. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol* 2022;15:69.
- van Doornaal FF, Raskob GE, Davidson BL, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: subgroup analysis of the Matisse clinical trials. *Thromb Haemost* 2009;101:762-9.
- Lee AAY. When can we stop anticoagulation in patients with cancer-associated thrombosis? *Blood* 2017;130:2484-90.
- Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2017:121-7.
- Dentali F. Clinical course of isolated distal deep vein thrombosis in patients with active cancer: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost* 2017;15:1757-63.
- van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost* 2016;14:105-13.
- The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). Clinical outcomes of incidental venous thromboembolism in cancer and noncancer patients. *J Thromb Haemost* 2021;121:641-9.
- Di Nisio M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:121-7.
- Prandoni P, Anthonie W, Lensing A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
- Weitz JI, Haas S, Ageno W, et al. GARFIELD-VTE investigators. Cancer associated thrombosis in everyday practice: perspectives from GARFIELD-VTE. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:267-77.
- Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, et al. R.I.E.T.E. Registry, predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:435-9.
- Delluc A. Accuracy of the Ottawa score in risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2020;105:1436-42.
- Piran S, Schulman S. Management of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a review. *Thromb Res* 2018;164:S172-7.
- Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:1181-201.
- Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet* 2022;23:E334-47.
- Brunson A, Ho G, White R, Wun T. Inferior vena cava filters in patients with cancer and venous thromboembolism (VTE) does not improve clinical outcomes: a population-based study. *Thromb Res* 2017;153:57-64.
- Murray J, Precious E, Alikhan R. Catheter-related thrombosis in cancer patients. *Br J Haematol* 2013;162:748-57.
- Ikesaka R, Siegal D, Mallick R, et al. Thromboprophylaxis with rivaroxaban in patients with malignancy and central venous lines (TRIM-Line): a two-center open-label pilot randomized controlled trial. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5:e12517.
- Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, et al. A prospective study of rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (catheter 2). *Thromb Res* 2018;162:88-92.
- Fan F, Zou Y, Zhang S, et al. Rivaroxaban in the treatment of PICC-associated upper extremity venous thrombosis. *Clin Ther* 2017;39:1882-8.
- Lv S, Liu Y, Wei G, et al. The anticoagulants rivaroxaban and low molecular weight heparin prevent PICC-related upper extremity venous thrombosis in cancer patients. *Medicine* 2019;98:e17894.

30. Di Nisio M. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: ISTH SSC subcommittee control of anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2020;18:1562-8.
31. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078-83.
32. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2014;123:3972-78.
33. Lee AYY. When can we stop anticoagulation in patients with cancer-associated thrombosis? *Blood* 2017;130:2484-90.
34. Mulder FI. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: results from the Hokusai VTE Cancer study [published correction appears in *Thromb Res*. 2020;191:156-159]. *Thromb Res* 2020;185:13-9.
35. Marshall A. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D trial (SELECT-D:12m). *J Thromb Haemost* 2020;18:905-15.
36. Ueyama H, Miyashita H, Takagi H, et al. Network meta-analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:102-11.
37. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: The DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1028-35.
38. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res* 2017;157:90-6.
39. Di Nisio M, van Es N, Carrier M, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J Thromb Haemost* 2019;17:1866-74.
40. ClinicalTrials.gov. Long-term treatment of cancer associated VTE: reduced vs full dose of apixaban: API-CAT STUDY for apixaban cancer associated thrombosis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03692065.
41. ClinicalTrials.gov. Apixaban in preventing secondary cancer related venous thrombosis in cancer patients who have completed anticoagulation therapy. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03080883.
42. Larsen TL, Garresori H, Brekke J, et al. Low dose apixaban as secondary prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients - 30 months follow-up. *J Thromb Haemost* 2022;20:1166-81.
43. Mosarla RC. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1336-49.
44. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
45. Khorana AA. Cancer and coagulation. *Am J Hematol* 2012;87:S82-87.
46. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:496-520.
47. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5:927-74.
48. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:11811201.
49. Carrier M; AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:711-9.
50. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al.; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720-8.
51. Agnelli G. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:781-3.
52. Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Blood* 2018;132:2230-9.
53. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943-9.
54. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012;366:601-9.
55. Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol* 2015;33:2028-34.
56. Rutjes AWS, Porreca E, Candeloro M, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD008500.
57. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
58. Ferri N, Colombo E, Tenconi M, et al. Drug-drug interactions of direct oral anticoagulants (DOACs): from pharmacological to clinical practice. *Pharmaceutics* 2022;14: 1120.
59. Ebner M, Birschmann I, Peter A, et al. Limitations of specific coagulation tests for direct oral anticoagulants: a critical analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009807.
60. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
61. Bellesoeur A, Thomas-Schoemant A, Allard M, et al. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: clinical consequences. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;129:102-12.
62. Francis CW. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4874-80.
63. Zwicker JI, Roopkumar J, Puligandla M, et al. Dose-adjusted enoxaparin thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients: a randomized, double-blinded multicenter phase 2 trial. *Blood Adv* 2020;4:2254-60.
64. Matar CF, Kahale LA, Hakoum MB, et al. Anticoagula-

- tion for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD009447.
65. Felder S, Rasmussen MS, King R, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;8:CD004318.
  66. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-80.
  67. Becattini C, Pace U, Pirozzi F, et al. Rivaroxaban vs placebo for extended antithrombotic prophylaxis after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Blood* 2022;140:900-8.
  68. Guntupalli SR, Brennecke A, Behbakht K, et al. Safety and efficacy of apixaban vs enoxaparin for preventing postoperative venous thromboembolism in women undergoing surgery for gynecologic malignant neoplasm: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e207410.
  69. Calvo Romero JM. Low-molecular-weight heparins in patients with atrial fibrillation. *Rev Clin Esp (Barc)* 2017;217:151-4.
  70. Gersh BJ, Fonarow GC, Kowey PR, et al. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators and Patients. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015;131:488-94.
  71. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. Warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;5:145-52.
  72. Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and safety of apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med* 2017;130:1440-8.
  73. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and safety of Edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: Analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008987.
  74. Shah S, Norby FL, Datta YH, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and Warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv* 2018;2:200-9.
  75. Sawant AC, Kumar A, Mccray W, et al. Superior safety of direct oral anticoagulants compared to Warfarin in patients with atrial fibrillation and underlying cancer: A national veterans affairs database study. *J Geriatr Cardiol* 2019;6:706-9.
  76. Mariani MV, Magnocavallo M, Straito M, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:419-29.
  77. Deng Y, Tong Y, Deng Y, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012540.
  78. Delluc A, Wang T-F, Yap E-S, et al. Anticoagulation of cancer patients with non-valvular atrial fibrillation receiving chemotherapy: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2019;17:1247-52.
  79. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-61.
  80. Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB, Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:1310-8.
  81. Porfida A, Giordano M, Sturiale CL, et al. Risk of intracranial bleeding in patients with primary brain cancer receiving therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Brain Behav* 2020;10:e01638.
  82. Kaptein FHJ, Stals MAM, Kapteijn MY, et al. Incidence and determinants of thrombotic and bleeding complications in patients with glioblastoma. *J Thromb Haemost* 2022;20:1665-73.
  83. Swartz AW, Drappatz J. Safety of direct oral anticoagulants in central nervous system malignancies. *Oncologist* 2021;26:427-34.
  84. Carney BJ, Uhlmann EJ, Puligandla M, et al. Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain tumors. *J Thromb Haemost* 2019;17:72-6.
  85. Wood P, Boyer G, Mehanna E, et al. Intracerebral hemorrhage in patients with brain metastases receiving therapeutic anticoagulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:jnnp-2020-324488.
  86. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Blood* 2015;126:494-9.
  87. Mantia C, Uhlmann EJ, Puligandla M, et al. Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin. *Blood* 2017;129:3379-85.
  88. Falanga A, Schieppati F, Russo L. Pathophysiology I. Mechanisms of thrombosis in cancer patients. *Cancer Treat Res* 2019;179:11-36.
  89. Lecumberri R, Ruiz-Artacho P, Trujillo-Santos J, et al. Management and outcomes of cancer patients with venous thromboembolism presenting with thrombocytopenia. *Thromb Res* 2020;195:139-45.
  90. Launay-Vacher V, Oudard S, MD, Janus N, et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer. *Drug Manage* 2007;110:1376-84.
  91. Levy JH, Spyropoulos AC, Samama CM, Douketis J. Direct oral anticoagulants: new drugs and new concepts. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7:1333-51.
  92. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 365:147-56.
  93. Kubitz D. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:89-98.
  94. Nisly SAC. Safety of direct oral anticoagulants in patients with mild to moderate cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2021;52:817-27.
  95. Freeman A, Horner T, Pendleton RC, Rondina MT. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factor Xa levels in hospital-

- ized, medically ill patients with extreme obesity. *Am J Hematol* 2012;87:740-3.
96. Raskob GE, van EsN, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
97. Hakeam HA, Al-Sanea N. Effect of major gastrointestinal tract surgery on the absorption and efficacy of direct acting oral anticoagulants (DOACs). *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:343-51.
98. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants-defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013;110: 205-12.
99. Li A, Kuderer NM, Hsu CY, et al. The CoVID-TE risk assessment model for venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer and COVID-19. *J Thromb Haemost* 2021;19:2522-32.
100. Berta Obispo B, Jacobo Rogado J, Nuria Muñoz-Rivas N, et al. Prevalence of thrombosis in patients with cancer and SARS-CoV-2 infection. *Med Clin* 2022;159:234-7.
101. Tardy B, Picard S, Guirimand F, et al. Bleeding risk of terminally ill patients hospitalized in palliative care units: the RHESO study. *J Thromb Haemost* 2017;15:420-8.
102. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;22:1944-8.
103. White C, Noble SIR, Watson M, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative C list palliative care unit (HIDDEN); a prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol* 2019;6:e79-e88.



# La terapia anticoagulante orale nel paziente anziano, fragile o complesso

Annalisa Dalla Salda,<sup>1</sup> Andrea Tedde,<sup>2</sup> Dimitriy Arioli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medicina Cardiovascolare, Ospedale Santa Maria Nuova, AUSL Reggio Emilia, Italia; <sup>2</sup>Scuola di Specialità di Geriatria, UniMoRe, Azienda Ospedaliera Universitaria, Modena, Italia; <sup>3</sup>Medicina Interna, Area Critica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Modena, Italia

## Abstract

La prevalenza della fibrillazione atriale aumenta con l'età come la proporzione dei pazienti con fragilità. La condizione di fragilità nei pazienti con fibrillazione atriale aumenta, inoltre, in modo significativo sia il rischio di stroke che la mortalità rispetto all'assenza di fragilità. Nonostante alcuni studi abbiano dimostrato come la terapia anticoagulante orale migliori la prognosi nei pazienti fragili, paradossalmente tale sindrome geriatrica risulta essere associata a ridotta prescrizione di terapia anticoagulante orale per il rischio di caduta ed il rischio di eventi emorragici ad essa connessa. Per superare questo paradosso, in assenza di trial clinici randomizzati specifici, è necessaria un'accurata valutazione del beneficio clinico netto nel singolo individuo. Il paziente fragile necessita, infine, di un adeguato follow-up clinico e biomorale per rivalutare periodicamente l'adeguatezza della prescrizione fornita. Tra gli aspetti meritevoli di monitoraggio vi sono in primis il basso peso corporeo, la presenza e l'evoluzione di insufficienza renale cronica e di anemia (subacuta e

cronica) intimamente associati al concetto di fragilità. Tali condizioni modificano l'approccio alla terapia anticoagulante ma condizionano marcatamente anche il decorso clinico e prognostico del paziente fragile.

## Introduzione

La prevalenza della fibrillazione atriale (FA) aumenta con l'età indipendentemente dai rimanenti fattori di rischio cardiovascolari.<sup>1</sup> I dati acquisiti dai trial randomizzati degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) *versus* warfarin hanno incluso una percentuale non irrisoria (tra 31 e 43%) di pazienti di età superiore a 75 anni a cui ci si riferisce universalmente come anziani. Le metanalisi eseguite in questo sottogruppo di pazienti ha dimostrato simile efficacia dei DOAC rispetto a warfarin nella prevenzione di eventi ischemici e riduzione del rischio emorragico, pur con alta eterogeneità tra i trials e difficile possibilità di analisi combinata dei trials rispetto a warfarin (Figura 1).<sup>2</sup> In particolare, limitatamente ad edoxaban ed apixaban, il beneficio clinico netto viene esaltato ulteriormente nella sottopopolazione anziana (>75 anni) in cui sono soddisfatti i criteri di riduzione della dose.<sup>3</sup> Appare pertanto evidente come l'età costituisca contemporaneamente un importante fattore di rischio per FA ed un ambito di potenziale applicazione per la terapia anticoagulante. I DOAC rappresentano in questo 'setting' il trattamento di scelta, come suggerito dalle più recenti linee guida internazionali (ESC 2020, EHRA 2021).

## Il paziente anziano fragile con fibrillazione atriale

Solo una minoranza della popolazione anziana presente negli studi clinici di registro presentava le caratteristiche del paziente fragile. La fragilità in ambito geriatrico acquisisce una connotazione 'dinamica', evolutiva; essa è spesso più facile da osservare che definire. Si tratta, infatti, di una sindrome caratterizzata da una condizione di spiccata vulnerabilità ad eventi avversi

Corrispondente: Dimitriy Arioli, Medicina Interna Area Critica, Azienda Ospedaliera Universitaria, via del Pozzo 71, 41125 Modena, Italia.  
E-mail: arioli.dimitriy@aou.mo.it

Parole chiave: FA; DOAC; basso peso corporeo; IRC; anemia.

Nota dell'Editore: Le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(1):e6

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

legata al declino delle competenze cognitive, delle riserve fisiologiche, ma anche a un tessuto socioassistenziale non adeguato (Figura 2).<sup>4</sup>

La fragilità si configura in sostanza come l'esatto opposto della 'resilienza' e denota la tendenza a sviluppare outcomes negativi in seguito alla sollecitazione di stimoli patogeni esterni, gli stessi stimoli che porterebbero a quadri sfumati e superati con relativa facilità in un soggetto non fragile. Talvolta la fragilità viene interpretata come la somma di patologie e deficit multi-dominio, ma questo non restituisce appieno il concetto di fragilità e tende a confonderlo con quello di comorbidità.<sup>5</sup> Ad esempio, idealmente può essere portatore di elevata fragilità anche un soggetto portatore di un'unica patologia di rilievo, ad esempio una demenza di grado moderato-severo. Risulta chiaro, pertanto, come il concetto di fragilità non sia sovrapponibile al puro dato anagrafico nel contesto del paziente anziano, ma inquadri una situazione sociosanitaria globale.<sup>6</sup>

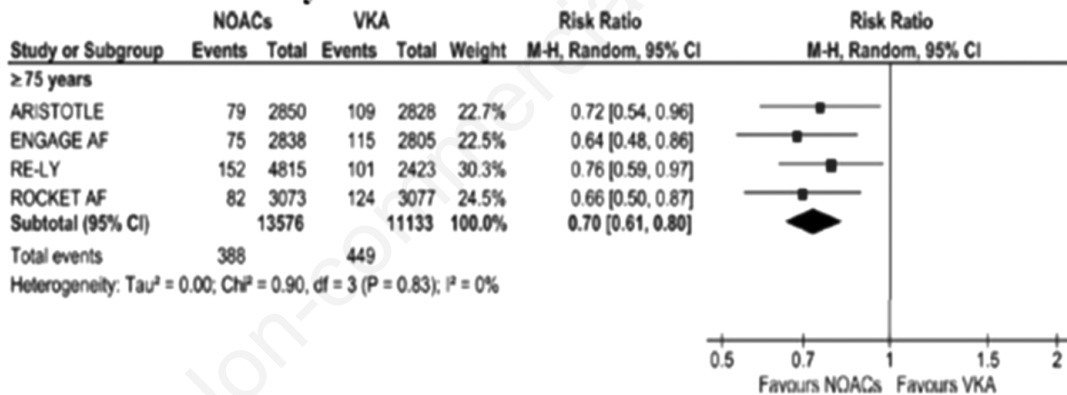
I dati espressi dalle sotto-analisi degli studi clinici di registro non sono pertanto immediatamente trasferibili alla pratica clinica quotidiana dei pazienti poiché,

sebbene esistano numerose scale atte a individuare e quantificare la fragilità, non è facile identificare i pazienti fragili con i dati a disposizione, né quindi scorporarli dai vari gruppi.

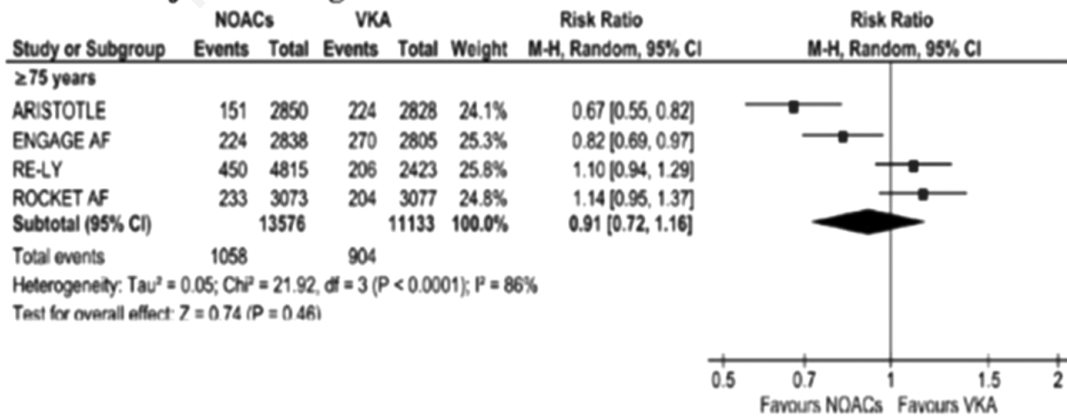
Una recente metanalisi condotta nel 2018 relativa a pazienti ospedalizzati con fibrillazione atriale ha rilevato una prevalenza di fragilità negli ultraottantenni pari al 40%.<sup>7</sup> La condizione di fragilità nei pazienti con fibrillazione atriale aumenta, inoltre, in modo significativo sia il rischio di stroke che la mortalità rispetto all'assenza di fragilità.<sup>8</sup> Nonostante alcuni studi abbiano dimostrato come la terapia anticoagulante orale migliori la prognosi nei pazienti fragili, paradossalmente tale sindrome geriatrica risulta essere associata a ridotta prescrizione di terapia anticoagulante orale per il rischio di caduta ed il rischio di eventi emorragici ad essa connessa.<sup>9</sup>

Per superare questo paradosso, in assenza di trial clinici randomizzati specifici, in tale ampia popolazione 'orfana', è necessaria un'accurata valutazione del beneficio clinico netto nel singolo individuo. Essa deve avere lo scopo di migliorare la prognosi selezionando

**Panel A. Stroke or Systemic Embolic Events**



**Panel B. Major Bleeding**



**Figura 1. Profilo di efficacia e sicurezza dei DOAC (NOACs) versus Warfarin (AVK).** (Adattato da Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Arch Gerontol Geriatr (2019); 81:209-214. Con permesso).

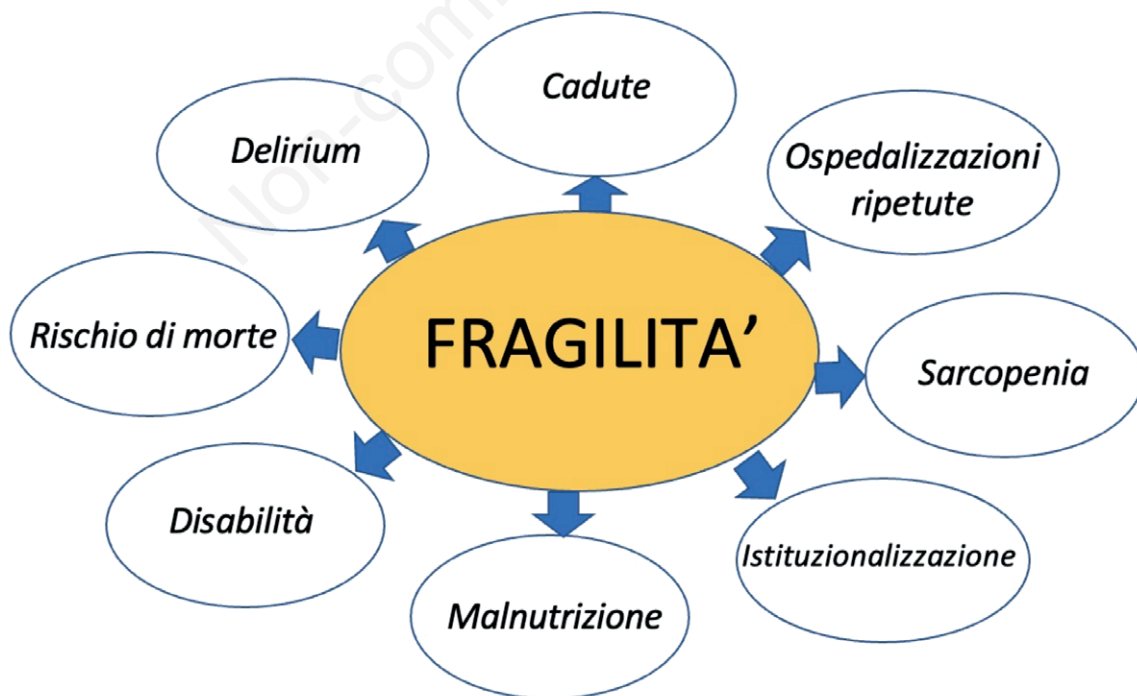
quei pazienti fragili che più probabilmente beneficeranno della terapia anticoagulante orale riducendo attivamente il rischio di emorragia.<sup>10</sup>

L'approccio alla valutazione del paziente fragile risulta pertanto complesso e deve essere guidato da parametri oggettivi e strumenti clinici: i) nel paziente terminale e pre-terminale occorre considerare se la terapia può realmente modificare l'esito clinico finale. In tal senso l'adozione di scale di fragilità clinica (es. *frailty scale* di Rockwood) può coadiuvare l'inquadramento del paziente (Figura 3); ii) risulta utile la valutazione del rischio di cadute al fine di adottare strategie comportamentali adeguate (es. cautela nei cambi posturali, valutare iter riabilitativi, modificare il setting abitativo); sottolineiamo come i pazienti con episodi di caduta siano, peraltro, maggiormente esposti ad aumentato rischio assoluto in termini di mortalità e emorragia intracranica in corso di terapia anticoagulante orale come evidenziato da analisi post-hoc degli studi ARISTOTLE<sup>11</sup> e ENGAGE AF-TIMI<sup>12</sup> e che il beneficio clinico netto a favore di apixaban ed edoxaban nei confronti di warfarin sia conservato in questa sottopopolazione; iii) occorre valutare la sospensione di concomitante terapia con antiaggreganti e l'introduzione di inibitori di pompa protonica (PPI) in pazienti ad elevato rischio emorragico, nonché l'eradicazione di *Helicobacter pylori* qualora sia un'infezione nota,<sup>10,13</sup> iv) è necessario controllare la presenza di interazioni farmacocinetiche con altri far-

maci e ridurre il numero di terapie domiciliari, con particolare attenzione ai farmaci psicotropi e alle terapie che possano contribuire all'ipotensione ortostatica; l'analisi post-hoc dello studio ARISTOTLE ha evidenziato un trend lineare di incremento di mortalità nei pazienti in terapia rispettivamente con 0-5, 6-8 e più di 8 farmaci, pur dimostrando ugual profilo di sicurezza ed efficacia di apixaban rispetto a warfarin;<sup>14</sup> v) è auspicabile facilitare la compliance e aderenza terapeutica del paziente (es. monosomministrazione vs bisomministrazione giornaliera e/o coinvolgimento dei care-giver nell'educazione terapeutica).

Il paziente fragile necessita, infine, di un adeguato follow-up clinico e di monitoraggio degli esami ematici per rivalutare periodicamente l'adeguatezza della prescrizione fornita poiché il deterioramento delle capacità cognitive residue, il declino della funzionalità renale o del peso corporeo o la comparsa di complicanze trombotiche/emorragiche impongono la rivalutazione dell'indicazione alla terapia anticoagulante orale (Figura 4).<sup>10</sup>

Altri aspetti intimamente associati al concetto di fragilità sono costituiti dal basso peso corporeo, dalla presenza di insufficienza renale cronica (IRC) e dalla presenza di anemia (subacuta e cronica). Tali condizioni modificano l'approccio alla terapia anticoagulante ma condizionano marcatamente anche il decorso clinico e prognostico del paziente fragile e sono pertanto meritevoli di trattazione specifica.



**Figura 2.** La fragilità come elemento centrale dello stato di salute del paziente anziano. (Adattato da Harnish P, Clift E, Lewis L, Cooper C *Epidemiology of sarcopenia and frailty. Frail Sarcop-Onset Dev Clin Chall Intech Open* 2017).

## Basso peso corporeo

La gestione della terapia anticoagulante nel paziente con basso peso corporeo rappresenta un ambito critico, all'interno del quale le linee guida spesso non consentono di dirimere i dubbi. In primo luogo, i criteri utilizzati nelle raccomandazioni e negli studi clinici relativi ai DOAC per definire i pazienti con basso peso corporeo sono contrastanti e la definizione viene declinata talora secondo un BMI <18,5 kg/m talora secondo un cut-off di peso corporeo inferiore a 50 o 60 kg. I dati relativi a questo sottogruppo di pazienti derivanti dagli studi clinici sono peraltro limitati a casistiche poco numerose.

La complessità del paziente di basso peso corporeo è da ricondurre a due aspetti principali.










Da un punto di vista farmacocinetico il basso peso corporeo si può associare a riduzione del volume di di-

stribuzione dei farmaci, con impatto contrario rispetto a quanto ipotizzabile nel paziente obeso.<sup>15</sup> Il volume di distribuzione differisce notevolmente tra i vari DOAC (es., 21 L per apixaban, 107 L per edoxaban) suggerendo specifiche peculiarità chimiche e farmacocinetiche di ogni anticoagulante diretto.

Inoltre, la filtrazione glomerulare calcolata secondo le formule MDRD e Cockcroft può essere sovrastimata in relazione alla scarsa massa muscolare e pertanto associarsi ad un non previsto aumento della concentrazione plasmatica del farmaco.

Una condizione di ipoprotidemia potrebbe risultare, infine, in modifiche in termini di proteine plasmatiche in grado di legare i farmaci e di efficacia finale della terapia anticoagulante.

I dati derivanti dai trials randomizzati dei DOAC riportano generalmente un incremento delle concentrazioni medie massime ( $C_{max}$ ) dei farmaci ri-

CLINICAL FRAILITY SCALE		
	<b>1</b>	<b>VERY FIT</b> People who are robust, active, energetic and motivated. They tend to exercise regularly and are among the fittest for their age.
	<b>2</b>	<b>FIT</b> People who have <b>no active disease symptoms</b> but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active <b>occasionally</b> , e.g., seasonally.
	<b>3</b>	<b>MANAGING WELL</b> People whose <b>medical problems are well controlled</b> , even if occasionally symptomatic, but often are <b>not regularly active</b> beyond routine walking.
	<b>4</b>	<b>LIVING WITH VERY MILD FRAILITY</b> Previously "vulnerable," this category marks early transition from complete independence. While <b>not dependent</b> on others for daily help, often <b>symptoms limit activities</b> . A common complaint is being "slowed up" and/or being tired during the day.
	<b>5</b>	<b>LIVING WITH MILD FRAILITY</b> People who often have <b>more evident slowing</b> , and need help with <b>high order instrumental activities of daily living</b> (finances, transportation, heavy housework). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation, medications and begins to restrict light housework.
	<b>6</b>	<b>LIVING WITH MODERATE FRAILITY</b> People who need help with <b>all outside activities and with keeping house</b> . Inside, they often have problems with stairs and need <b>help with bathing</b> and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.
	<b>7</b>	<b>LIVING WITH SEVERE FRAILITY</b> <b>Completely dependent for personal care</b> , from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~6 months).
	<b>8</b>	<b>LIVING WITH VERY SEVERE FRAILITY</b> Completely dependent for personal care and approaching end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.
	<b>9</b>	<b>TERMINALLY ILL</b> Approaching the end of life. This category applies to people with a <b>life expectancy &lt;6 months</b> , who are <b>not otherwise living with severe frailty</b> . (Many terminally ill people can still exercise until very close to death.)

SCORING FRAILITY IN PEOPLE WITH DEMENTIA	
The degree of frailty generally corresponds to the degree of dementia. Common <b>symptoms in mild dementia</b> include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.	In <b>moderate dementia</b> , recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting. In <b>severe dementia</b> , they cannot do personal care without help. In <b>very severe dementia</b> they are often bedfast. Many are virtually mute.


	<b>DALHOUSIE UNIVERSITY</b>	Clinical Frailty Scale ©2005–2020 Rockwood, Version 2.0 (EN). All rights reserved. For permission: <a href="http://www.geriatricmedicineresearch.ca">www.geriatricmedicineresearch.ca</a> Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489–495.
---	-----------------------------	--

Figura 3. La scala di fragilità clinica di Rockwood: tra le scale ideate per riconoscere e quantificare la fragilità è di particolare interesse la Clinical Frailty Scale (CFS), strumento di screening sviluppato originariamente presso l'università di Dalhousie; questa scala si basa sul giudizio del clinico e mostra 9 fenotipi diversi, che variano dal paziente estremamente "fit" al paziente con malattia terminale e aspettativa di vita inferiore ai 6 mesi, passando per stadi intermedi di crescente fragilità coincidenti con una progressiva perdita delle autonomie. (Adattato da Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ, 2005; 173.5: 489-495. Con permesso).

spetto a pazienti normopeso, pur con variabilità da farmaco a farmaco la cui analisi va oltre gli scopi di questa analisi.<sup>16-20</sup>

In secondo luogo, la presenza di basso peso corporeo nel paziente anziano spesso rappresenta un epifenomeno di una condizione di fragilità secondaria a inappetenza, cachessia neoplastica o correlabile a patologie croniche avanzate. Questa considerazione avvalorata il dato di aumento degli eventi emorragici osservati in pazienti con basso peso rispetto a pazienti normopeso.<sup>21</sup>

La guida pratica EHRA 2021<sup>22</sup> evidenzia come i DOAC mantengano un profilo di efficacia e sicurezza favorevole rispetto a warfarin nei pazienti con peso inferiore a 60 kg; i farmaci da preferire in questo ambito sono edoxaban ed apixaban, rispettando le indicazioni alla riduzione posologica come fornite in scheda tecnica.

In caso di peso marcatamente inferiore a 50 kg occorre valutare se sussista l'indicazione a terapia anticoagulante orale: in tale caso si può valutare di iniziare

la terapia con warfarin o, in pazienti già in terapia con DOAC, eseguire misurazioni delle concentrazioni plasmatiche dell'anticoagulante orale. È mandatorio effettuare un monitoraggio clinico e laboratoristico più stretto per verificare l'adeguatezza della terapia.

### Insufficienza renale cronica

La stretta correlazione tra FA ed IRC si articola su un piano epidemiologico quanto clinico: studi di popolazione indicano che 1 paziente su 3 affetto da IRC in fase dialitica e un paziente su cinque affetto da malattia severa non terminale possa sviluppare FA, con prevalenza preponderante dopo i 60 anni.<sup>23</sup> D'altra parte, lo sviluppo di fibrillazione atriale si associa in maniera significativa ad aumentato rischio di declino della funzione renale.<sup>24</sup>

In termini di stratificazione del rischio tromboembolico ed emorragico lo score di rischio del tromboembolismo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc non prende in considerazione

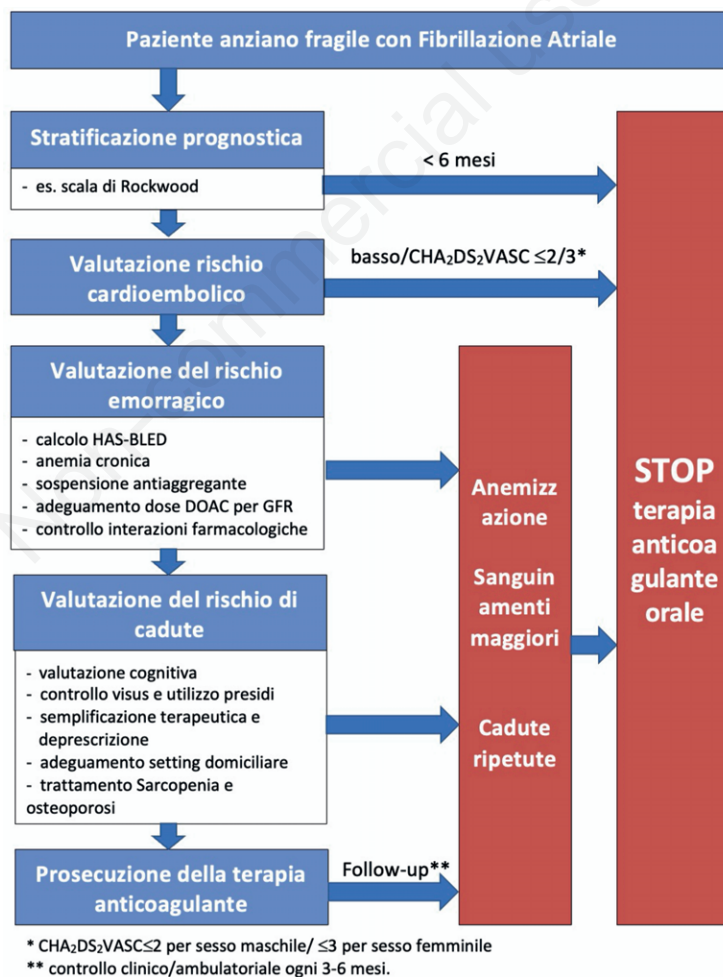


Figura 4. Algoritmo di trattamento e follow up del paziente anziano fragile: la scelta di iniziare e proseguire la terapia anticoagulante orale nel paziente anziano fragile passa attraverso diversi snodi decisionali che necessitano una rivalutazione periodica.

il declino di tasso di filtrazione glomerulare (GFR) quale fattore protrombotico. Al contempo gli scores di rischio emorragico (HAS-BLED, ATRIA, HEMORR<sub>2</sub>HAGES) valutano la riduzione del filtrato glomerulare come fattore predisponente per diatesi emorragica ma senza declinazione del rischio in relazione ai gradi di avanzamento della patologia renale.<sup>25</sup>

Infine, benché la malattia renale cronica non sia compresa in nessuna delle definizioni di fragilità essa ne costituisce un aspetto integrante: la prevalenza della fragilità è stata riportata in oltre il 60% dei pazienti con IRC in fase terminale ed appare indipendentemente correlata, inoltre, ad aumentato rischio di mortalità ed ospedalizzazione in ogni stadio della malattia renale cronica.<sup>26</sup>

Se fino all'ingresso dei DOAC sulla scena clinica l'unica terapia opzionabile era costituita dagli anti-vitamina K, attualmente la disponibilità dei DOAC e i dati in sottogruppi di pazienti con IRC III rende possibile il loro utilizzo fino a valori di GFR >15 mL/min. I singoli trial registrativi hanno incluso un numero limitato di pazienti con GFR <50 mL/min (IRC moderata), tuttavia, i risultati della metanalisi eseguite in questa sottopopolazione su oltre 6000 pazienti complessivi hanno definito simile profilo di efficacia e sicurezza di tutti i DOAC rispetto a warfarin. Il solo apixaban ha presentato riduzione del rischio di emorragie maggiori rispetto a warfarin indipendentemente alla necessità dell'utilizzo della dose ridotta.<sup>27</sup>

Al momento attuale non esistono raccomandazioni o linee guida dirimenti sull'uso di anticoagulanti orali in pazienti con IRC terminale. La scelta del clinico di scoagulare a tempo indeterminato pazienti con FA e insufficienza renale avanzata risulta spesso un dilemma da scacchista, in cui l'internista si deve destreggiare in assenza di evidenze univoche.

Analizzando in particolare i dati disponibili relativi all'uso di warfarin, una metanalisi di Randhawa condotta su 15 studi comprendenti oltre 47.400 pazienti fibrillanti con IRC terminale e dialisi non ha evidenziato netto beneficio in termini di strategia terapeutica e paragonabile incidenza di stroke ischemico nei pazienti in terapia con warfarin rispetto ai pazienti non anticoagulati (7,7 vs 7,1%) a costo di un aumentato rischio di stroke emorragico e paragonabile incidenza di complicanze emorragiche maggiori (16,1 vs 15%).<sup>28</sup>

Per quanto riguarda l'utilizzo di anticoagulanti diretti, i dati disponibili provengono perlopiù da studi retrospettivi e metanalisi e forniscono conclusioni contrastanti.

Negli ultimi anni sono stati intrapresi alcuni trials, tra cui alcuni tuttora in corso. Nel 2019 sono stati resi noti i risultati preliminari dello studio randomizzato open-label RENAL-AF (apixaban 5 mg o 2,5 bid vs warfarin), da cui non sono emerse differenze tra apixaban 5 mg bid e warfarin in termini di sanguinamenti ri-

levanti non maggiori e ictus. Lo studio è tuttavia terminato anticipatamente per scarso arruolamento di pazienti; da sottolineare inoltre il basso TTR (44%) dei pazienti in TAO, con maggioranza dei pazienti pertanto in range subterapeutico. Resta ancora da definire il ruolo di Apixaban 2,5 mg bid in termini di riduzione del rischio emorragico.<sup>29</sup>

Le linee guida ESC 2020 non forniscono indicazioni nette né in senso favorevole che sfavorevole ad una terapia anticoagulante, prediligendo un approccio mirato al singolo caso, nel caso di indicazione all'anticoagulazione prevedono la possibilità di utilizzare un DOAC (antidécimo a dosaggio ridotto) nella sola fase severa non terminale.<sup>30</sup>

La più recente posizione della Società Americana di Cardiologia (ACC/AHA) del 2019 suggerisce l'utilizzo di warfarin o alternativamente apixaban in pazienti con GFR <15 mL/min.<sup>31</sup> Le linee guida canadesi del 2020 danno indicazione all'utilizzo di warfarin in pazienti con filtrato 15-30 mL/min ma non ai pazienti già in dialisi, per i quali è sconsigliata una strategia di anticoagulazione.<sup>32</sup>

## Anemia

Il ruolo dell'anemia nelle malattie cardiovascolari, in particolare nello scompenso cardiaco, è stato recentemente caratterizzato;<sup>33</sup> in particolare l'impatto della correzione dell'anemia sideropenica nei pazienti con scompenso cardiaco a livello di riduzione della sintomatologia, ospedalizzazione e della mortalità è stato definito e tale trattamento è divenuto parte della pratica clinica; al contrario, nonostante l'elevata prevalenza di anemia e FA nella popolazione anziana molto poco si conosce riguardo all'impatto prognostico di anemia e sideropenia nei paziente con FA.<sup>33</sup>

L'anemia, in particolare moderata severa, nei pazienti con FA appare correlata con l'aumento di mortalità per tutte le principali cause di morte;<sup>34</sup> resta incerto se l'anemia rappresenti una causa diretta di aumentata mortalità od un semplice marker di comorbidità ed/od aumentata fragilità;<sup>34,35</sup> studi specifici sono necessari per definire se l'identificazione e la correzione dell'anemia, in particolare, se legata a fattori modificabili, porti ad un miglioramento dei *outcome* (es. ospedalizzazione, mortalità) dei pazienti con FA.<sup>33</sup>

Ad oggi l'anemia non viene considerata nelle linee guida EHRA e nelle altre Linee Guida Internazionali pur essendo previsto il controllo dell'emocromo al momento dell'inizio della terapia anticoagulante orale e durante il follow up del paziente indipendentemente dal verificarsi di episodi di emorragia clinicamente rilevante.

In caso di comparsa di anemia in corso di trattamento gli autori consigliano: i) di definire la causa dell'anemia senza interrompere la terapia anticoagulante

orale in assenza di emorragia in atto; ii) di rivalutare la scelta terapeutica iniziale (tipo e dosaggio del DOAC) e di agire su tutte le cause potenzialmente correggibili es. co-somministrazione di antiaggreganti e/o FANS, rivalutazione del rischio di interazioni farmaci concomitanti, introduzione di PPI; iii) di eseguire il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche (Cp) a valle (e a picco) in casi selezionati (es, pesi estremi, farmaci concomitanti, dubbia compliance); iv) di non *switchare* ad antagonista della vitamina K tranne in casi particolari.

## Conclusioni

La condizione di fragilità clinica non comporta indiscutibilmente astensione dalla prescrizione di terapia anticoagulante orale nel setting della fibrillazione atriale. La compresenza di fibrillazione e criteri di fragilità aumenta, infatti, non solo il rischio emorragico ma anche il rischio di eventi embolici e la mortalità. La scelta di scoagulare il paziente fragile è complessa e deve articolarsi su una serie di criteri clinici ed assistenziali per definire correttamente il rischio ischemico e minimizzare il rischio emorragico. La scelta terapeutica va quindi modellata sulle caratteristiche cliniche che tengano in stretta considerazione il peso corporeo e la funzionalità renale del singolo paziente e va fornito un percorso assistenziale di follow-up clinico e laboratoristico per verificare la persistenza di condizioni cliniche adeguate alla prosecuzione della terapia.

## Bibliografia

- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213.
- Giugliano RP. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in older and frail patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl* 2022;Suppl A:A1-A10.
- Schäfer A, Flierl U, Berliner D, Bauersachs J. Anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in elderly patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020;34:555-68.
- Ko F, Walston JD. What are the special needs of patients with frailty. In: *Evidence-based practice of palliative medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013. pp. 371-375.
- Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *Sci World J* 2001;323-6.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-57.
- Oqab Z, Pournazari P, Sheldon RS. What is the impact of frailty on prescription of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *J Atrial Fibrill* 2018;10:6.
- Wilkinson C, Todd O, Clegg A, et al. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2019;48:196-203.
- Munir MB, Hlavacek P, Keshishian A, et al. Oral anticoagulant underutilization among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the United States Medicare database. *J Interv Card Electrophysiol* 2022;1-12.
- Hori H, Fukuchi T, Sugawara H. Anticoagulant therapy for frail patients with atrial fibrillation. *Intern Med* 2021;60:495-506.
- Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, et al. Clinical outcomes and history of fall in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation: insights from the AR-ISTOTLE trial. *Am J Med* 2018;131:269-75.
- Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling: ENGAGE AF-TIMI 48 analysis. *J Am Coll Cardiol* 2018;68:1169-78.
- Baty V. Helicobacter pylori infection management in elderly patients with oral anticoagulation. *Am J Med* 2018;131:e221.
- Sanghai SR, Liu W, Wang W, et al. Prevalence of frailty and associations with oral anticoagulant prescribing in atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2022;37:730-6.
- Mocini D, Di Fusco SA, Mocini E, et al. Direct oral anticoagulants in patients with obesity and atrial fibrillation: position paper of Italian National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO). *J Clin Med* 2021;10:4185.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Giugliano RP. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
- Yin OQ, Tetsuya K, Miller R. Edoxaban population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1339-51.
- Reilly PA, Lehr T, Haertter S; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY trial (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8.
- Houston DS, Zarychanski R, Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Me* 2009;31:2671.
- Barba R, Marco J, Martin-Alvarez H, et al. The influence of extreme body weight on clinical outcome of patients with venous thromboembolism: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thrombos Haemost* 2005;3:856-62.
- Steffel J, Collins R, Antz, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *EP Europ* 2021;23:1612-76.
- Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int* 2012;81:469-76.
- Chen TH, Chu YC, Ou SM, et al. Associations of atrial fibrillation with renal function decline in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2022;108:438-44.
- Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kid-

- ney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol* 2019;42:774-82.
26. Nixon AC, Bampouras, TM, Pendleton N, et al. Frailty and chronic kidney disease: current evidence and continuing uncertainties. *Clin Kidney J* 2018;11:236-45.
  27. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, et al. Novel oral anti-coagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Canad J Cardiol* 2014;30:888-97.
  28. Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, et al. Association between use of warfarin for atrial fibrillation and outcomes among patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e202175-e202175.
  29. Pokorney SD, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Renal hemodialysis patients allocated apixaban versus warfarin in atrial fibrillation (RENAL-AF). Presentation at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, 16.
  30. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
  31. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104-32.
  32. Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, et al.; Atrial Fibrillation Guidelines Committee. 2018 focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Canad J Cardiol* 2018;34:1371-92.
  33. Hanna-Rivero N, Tu SJ, Elliott AD, et al. Anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2022;22:1-11.
  34. An Y, Ogawa H, Esato M, et al.; AF Registry Investigators. Cardiovascular events and mortality in patients with atrial fibrillation and anemia (from the Fushimi AF Registry). *Am J Cardiol* 2020;134:74-82.
  35. Tu SJ, Hanna-Rivero N, Elliott AD, et al. Associations of anemia with stroke, bleeding, and mortality in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;32:686-94.



## LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

## STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.  
*Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
  - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
  - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
  - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

**NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.**

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

## BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
  - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
  - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
  - c. Medline List of Journal Titles ([ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J\\_Medline.txt](ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt));
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

*Articolo standard su Rivista*

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

*Proceedings*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

*Articoli i cui autori sono Organizzazioni*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

*Libri*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. *The genetic basis of human cancer*. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

## MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

*Monografie*

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento al Dr. Michele Meschi (e-mail: [mmeschi@ausl.pr.it](mailto:mmeschi@ausl.pr.it)) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

Il Dr. Meschi raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini redatti secondo le presenti linee guida*).

#### Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: [paola.granata@pagepress.org](mailto:paola.granata@pagepress.org)

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

#### NOTA PER GLI AUTORI

*I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>) e della rivista ufficiale.*

*Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM ([www.italjmed.org](http://www.italjmed.org)) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.*

#### STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager  
[paola.granata@pagepress.org](mailto:paola.granata@pagepress.org)

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

#### PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications  
via A. Cavagna Sangiuliani 5  
27100 Pavia, Italy  
T. +39.0382.1549020  
F. +39.0382.1727454



[www.pagepress.org](http://www.pagepress.org)  
[info@pagepress.org](mailto:info@pagepress.org)

#### QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

<https://www.italjmed.org/index.php/ijm/quad>

Pubblicato: marzo 2023.



Non-commercial use only