

Terapia anticoagulante orale in paziente con CHA₂DS₂-VASc score 1

Stefania Cherubini, Andrea Ciolli

UOC Cardiologia, Ospedale S. Pertini, Roma

Introduzione

Gli studi controllati sui nuovi anticoagulanti orali (NOAC) nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) hanno incluso soprattutto pazienti a elevato rischio di ictus, fornendo solide evidenze sui vantaggi della terapia anticoagulante con tali farmaci nei pazienti di sesso maschile con punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 e di sesso femminile con punteggio ≥ 3 . Sebbene le stime del rischio di ictus nei pazienti con punteggi inferiori (1 per gli uomini, 2 per le donne) provengano prevalentemente da studi condotti in pazienti non in trattamento con NOAC, in molti di questi soggetti la terapia anticoagulante sembra comunque in grado di assicurare un beneficio clinico. Le attuali linee guida raccomandano quindi la terapia anticoagulante orale nei pazienti con CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 negli

uomini e ≥ 2 nelle donne. Il ricorso a questa terapia deve tuttavia essere preso in considerazione ponderando attentamente la riduzione attesa del rischio di ictus, il rischio di sanguinamento e le preferenze del paziente [1].

Per quanto riguarda il rischio di sanguinamento, è opportuno tenere presente che alcuni fattori di rischio trombotico inclusi nel calcolo del punteggio CHA₂DS₂-VASc possono comportare anche un aumentato rischio di sanguinamento (per es. ipertensione, età ≥ 65 anni, pregresso ictus), e vengono quindi inclusi nel punteggio HAS-BLED, impiegato per valutare il profilo emorragico del paziente. Le attuali linee guida, in presenza di un punteggio HAS-BLED elevato, raccomandano di non sospendere la terapia anticoagulante ma di intervenire per correggere i fattori di rischio per sanguinamento modificabili [1].

Per quanto riguarda la gestione della terapia anticoagulante in atto in previsione di interventi chirurgici o procedure invasive che possono aumentare il rischio di sanguinamento nei pazienti con FA, le caratteristiche del paziente (funzione renale, età, storia di emorragie, terapie concomitanti) e il tipo di intervento vanno presi in considerazione per decidere quando interrompere e riprendere la terapia con NOAC [2].

Indirizzo per la corrispondenza:

Stefania Cherubini
e-mail: stefycardio@gmail.com

Accettato: 23/10/2018 – Pubblicato online: 06/11/2018

© 2018 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

Tabella 1. Punteggio CHA₂DS₂-VAsc (**C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge >75 anni, **D**iabetes, **S**troke, **V**ascular disease, **A**ge 65-74 anni, **S**ex category) nel paziente in esame. IM; infarto miocardico; VS, ventricolo sinistro

CHA ₂ DS ₂ -VAsc	Punteggio
Insufficienza cardiaca congestizia/disfunzione VS	1
<i>I</i> ipertensione	1
Età ≥75 anni	2
Diabete mellito	1
Precedente ictus/attacco ischemico transitorio/tromboembolismo	2
Malattia vascolare (precedente IM, arteriopatia periferica o placche aortiche)	1
Età 65-74 anni	1
Genere (femminile)	1
Punteggio massimo	9

Tabella 2. Punteggio HAS-BLED (**H**ypertension, **A**bnormal renal and liver function, **S**troke, **B**leeding tendency/predisposition, **L**abile INR, **E**lderly, **D**rugs or alcohol) nel paziente in esame. INR, international normalized ratio; PAS, pressione arteriosa sistolica

HAS-BLED	Punteggio
<i>I</i> ipertensione (PAS >160 mmHg)	1
<i>A</i> lterata funzionalità renale ed epatica (1 punto ciascuna)	1 o 2
Ictus	1
Tendenza/predisposizione al sanguinamento	1
Valori di INR non costanti (se in terapia con warfarin)	1
Anzianità (es. età >65 anni)	1
Farmaci o alcool (1 punto ciascuno)	1 o 2
Punteggio massimo	8

Situazione clinica iniziale

Paziente di 62 anni (peso 77 kg, PA 150/90 mmHg, FC 75 bpm, creatinina sierica 1,1 mg/dl, creatinina clearance 55 ml/min), affetto da ipertensione arteriosa di 2° grado in trattamento da 15 anni (irbesartan + amlodipina), ipercolesterolemia in trattamento da 5 anni (atorvastatina), fibrillazione atriale non valvolare (FANV) parossistica (3 episodi negli ultimi 2 anni), in terapia con acido acetilsalicilico (ASA).

Approccio terapeutico

Considerando il quadro clinico del paziente (ipertensione, FANV parossistica, insufficienza renale lieve), rischio trombotico ed emorragico risultavano equivalenti sulla base dei punteggi CHA₂DS₂-VAsc (=1) [Tabella 1] e HAS-BLED (=2) [Tabella 2].

Veniva iniziata quindi una terapia anticoagulante (dabigatran 150 mg bid), sospendendo ASA e condividendo la scelta con il paziente, che tuttavia sollevava una serie di obiezioni:

- perplessità sulla necessità di iniziare una terapia con anticoagulanti orali in quanto al momento della visita era in ritmo sinusale, le recidive di FA erano sporadiche e non aveva avuto eventi ischemici in corso di terapia con ASA;
- dubbi sulla scelta di un nuovo anticoagulante orale anziché di un farmaco con maggiore esperienza di uso (warfarin, dicumarolici);
- timore di emorragie maggiori;
- perplessità su eventuale intervento chirurgico.

Veniva inoltre impostata una terapia antiaritmica con flecainide, non essendo indicata l'ablazione data l'assenza di sintomatologia.

In occasione di un intervento chirurgico programmato di protesi d'anca (intervento ad alto rischio emorragico), il trattamento con dabigatran veniva sospeso 3 giorni prima, senza necessità di *bridging* con eparina a basso peso molecolare.

Il paziente riprendeva la terapia con dabigatran dopo 72 ore dall'intervento, senza sviluppare nessuna complicanza tromboembolica né emorragica; era pertanto soddisfatto della scelta terapeutica effettuata dal cardiologo, apprezzando la maneggevolezza, l'efficacia terapeutica e la sicurezza del farmaco.

Discussione

La sostituzione di ASA con dabigatran è stata effettuata in accordo con quanto previsto dalle linee guida dell'*European Society of Cardiology* (ESC) per la prevenzione dell'ictus in presenza di FA, che per un paziente maschio con punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 1$ raccomandano la terapia anticoagulante (livello IIaB), preferenzialmente con NOAC rispetto agli antagonisti della vitamina K (AVK) [livello IA], mentre escludono l'impiego della monoterapia antiaggregante [livello III (*harm*) A] (**Figura 1**) [1].

È necessario inoltre considerare le caratteristiche individuali del paziente nell'impostare la terapia anticoagulante: all'interno della categoria CHA_2DS_2-VASc score 1 esistono pazienti con un rischio inferiore

per i quali non è raccomandata alcuna terapia (sesso femminile, età <65 anni), e altri in cui il rischio è più elevato e per i quali è raccomandata la terapia anticoagulante orale (presenza di disfunzione renale, clearance della creatinina <60 ml/min) [3].

Per quanto riguarda il dosaggio ottimale, l'impiego di dabigatran 150 mg è pienamente giustificato in questo paziente, considerando il basso rischio emorragico (punteggio HAS-BLED = 2), che non richiede un compromesso tra efficacia e sicurezza, ma impone invece di assicurare al paziente la massima efficacia (considerando anche la drastica riduzione delle emorragie intracraniche osservata con i NOAC). Il dosaggio pieno può essere utilizzato con tranquillità grazie anche alla possibilità di ricorrere all'antidoto in caso di sanguinamento.

Per quanto riguarda la gestione della terapia anticoagulante con NOAC in previsione dell'intervento chirurgico, pur trattandosi, secondo la classificazione proposta dall'*European Heart Rythm Association* (EHRA), di un intervento ad alto rischio emorragico (chirurgia ortopedica maggiore), la *bridging therapy* non è necessaria nei pazienti in trattamento con NOAC, grazie alla prevedibile riduzione dell'effetto dopo l'assunzione dell'ultima dose di NOAC, che permette una facile gestione perioperatoria [2]. Considerando il basso profilo trombotico del paziente e la presenza di disfunzione renale, la sospensione di dabigatran 3 giorni prima dell'intervento è in accordo con le attuali raccomandazioni per la gestione della terapia con dabigatran prima di un intervento/procedura elettivi, riassunte nella **Tabella 3** [4].

Per quanto riguarda la ripresa della terapia dopo l'intervento, le raccomandazioni EHRA prevedono quanto segue [2]:

- per procedure con emostasi immediata e completa, i NOAC possono essere ripresi 6-8 ore dopo l'intervento;
- per molti interventi chirurgici tuttavia, la somministrazione della dose piena entro 48-72 ore dopo la procedura può essere associata a un rischio di sanguinamento che supera il rischio cardioembolico;

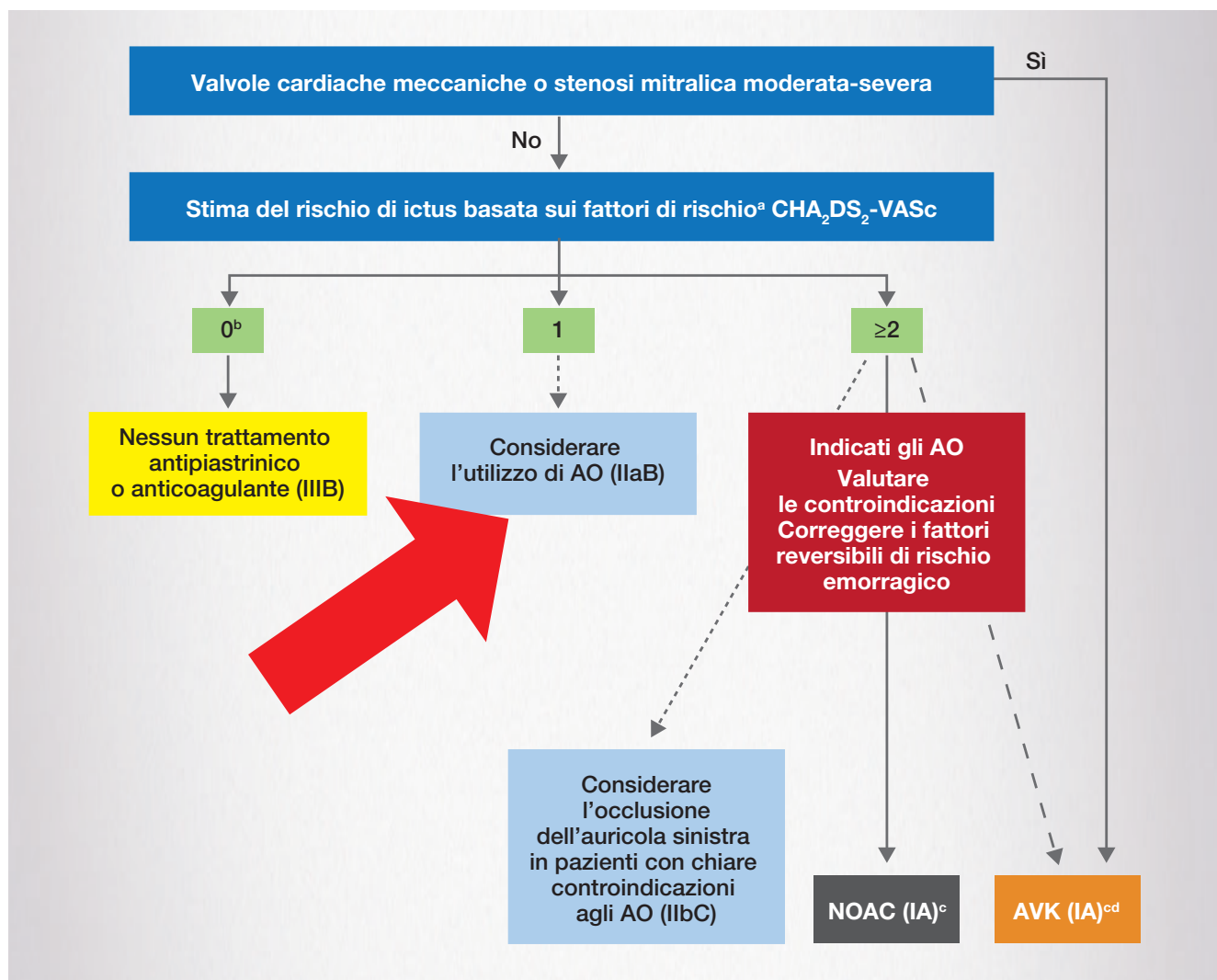


Figura 1. Prevenzione dell'ictus in presenza di fibrillazione atriale (modificata da [1]). AO, anticoagulanti orali; NOAC, nuovi anticoagulanti orali; AVK, antagonisti della vitamina K. ^a Vedi Tabella 1. Insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete, precedente ictus/TIA/embolia, vasculopatia, età 65-74 anni, genere femminile. ^b Donne senza altri fattori di rischio per l'ictus. ^c IIaB per donne con 1 solo fattore di rischio addizionale di ictus. ^d IB per pazienti con valvole cardiache meccaniche o stenosi mitralica.

- per procedure associate a immobilizzazione è appropriato iniziare una dose tromboprolattica (es. 0,5 mg/kg/die) di enoxaparina o intermedia (1 mg/kg/die) di eparina a basso peso molecolare 6-8 ore dopo l'intervento, una volta stabilita l'emostasi, mentre l'anticoagulazione terapeutica con i NOAC può essere ripresa 48-72 ore dopo la fine dell'intervento.

La terapia pertanto deve essere ripresa prima pos-

sibile, a condizione che la situazione clinica lo permetta e che sia presente un'adeguata emostasi.

Conclusioni

In presenza di un rischio trombotico ed emorragico sostanzialmente simili, la terapia anticoagulante con NOAC, da preferire a quella con AVK secondo le attuali linee guida, può essere attuata con il do-

Tabella 3. Tempi di assunzione dell'ultima dose di anticoagulante prima di un intervento chirurgico elettivo (modificata da [4]).

	Dabigatran		Apixaban-Edoxaban-Rivaroxaban	
	Nessun grave rischio di sanguinamento e/o possibile adeguata emostasi locale: intervento a livello minimo (cioè ≥ 12 o 24 ore dopo l'ultima somministrazione)			
	Basso rischio	Alto rischio	Basso rischio	Alto rischio
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 ore	≥ 48 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore
CrCl 50-80 ml/min	≥ 36 ore	≥ 72 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore
CrCl 30-50 ml/min ^a	≥ 48 ore	≥ 96 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore
CrCl 15-30 ml/min ^a	Non indicato	Non indicato	≥ 36 ore	≥ 48 ore
CrCl < 15 ml/min	Nessuna indicazione ufficiale per l'uso			
Non è necessario il bridging preoperatorio a LMWH/UFH				
I valori in azzurro si discostano dalla regola ferma di ≥ 24 ore basso rischio, ≥ 48 ore alto rischio. Basso rischio: con una bassa frequenza di sanguinamento e/o minore impatto di un sanguinamento; alto rischio: con un'alta frequenza di sanguinamento e/o forte impatto clinico. ^a Molti pazienti potrebbero essere in terapia con una dose più bassa di dabigatran (110 mg bid) o apixaban (2,5 mg bid), o dover assumere una dose più bassa di rivaroxaban (15 mg uid) o edoxaban (30 mg uid). CrCl, creatinina clearance; LMWH, eparina a basso peso molecolare; UFH, eparina non frazionata.				

saggio pieno di dabigatran (150 mg/die), allo scopo di garantire al paziente la massima protezione dal rischio di ictus, senza esporlo a un eccessivo rischio di sanguinamento (molto basso con tutti i NOAC rispetto agli AVK), comunque rapidamente gestibile grazie alla disponibilità dell'antidoto.

In caso di intervento chirurgico elettivo, la terapia con NOAC può essere sospesa per pochi giorni prima dell'intervento e ripresa appena possibile, senza dover ricorrere all'eparina, con indubbi vantaggi in termini di gestione clinica e compliance del paziente.

Disclosure

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie a un grant non condizionante di Boehringer Ingelheim.

La dott.ssa S. Cherubini e il dott. Andrea Ciolli dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893-962.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013 May;15(5):625-51.
3. Raviele A, Disertori M, Alboni P et al. Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013. G Ital Cardiol 2013;14(3):215-40.
4. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. Eur Heart J 2017 Jul 14;38(27):2137-49.