

Terapia anticoagulante in paziente con pregressa emorragia cerebrale

Mario Crisci

Cardiologia Interventistica, AORN dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli

Introduzione

Ciascuno dei nuovi anticoagulanti orali (NOAC) oggi disponibili è stato confrontato con warfarin sia in termini di efficacia sia di sicurezza, nell'ambito di studi randomizzati e controllati per la prevenzione degli eventi tromboembolici in pazienti con fibrillazione atriale (FA) non valvolare (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF). I risultati di questi studi hanno contribuito all'approvazione dei NOAC per la prevenzione dell'ictus e dell'embolismo sistemico nei pazienti con FA. Numerose linee guida (europee, americane, canadesi) raccomandano l'utilizzo preferenziale dei NOAC rispetto a warfarin nei pazienti con FA, in base alle evidenze a supporto della loro efficacia sovrapponibile a quella di warfarin, ma associata a un profilo di sicurezza migliore per effetto di una minore incidenza di emorragie intracraniche (**Figura 1**) [1].

In particolare, per quanto riguarda dabigatran, i risultati dello studio RE-LY hanno mostrato che entrambi i dosaggi (110 e 150 mg bid) sono statisticamente non-inferiori a warfarin in termini di riduzione dell'incidenza di ictus ed embolismo sistemico. Inoltre, dabigatran 150 mg è risultato più efficace rispetto a warfarin nel prevenire l'ictus e l'embolismo sistemico (RR 0,66; IC 95% 0,53-0,82; $p < 0,001$), oltre che nel ridurre i sanguinamenti pericolosi per la vita (RR 0,81; IC 95% 0,66-0,99; $p = 0,04$) e intracranici (RR 0,40; IC 95% 0,27-0,40; $p < 0,001$), e dabigatran 110 mg bid è risultato più efficace nel ridurre i sanguinamenti maggiori (RR 0,80; IC 95% 0,69-0,93; $p = 0,003$), oltre che pericolosi per la vita (RR 0,68; IC 95% 0,55-0,83; $p < 0,001$) e intracranici (RR 0,31; IC 95% 0,2-0,47; $p < 0,001$) [2].

Situazione clinica iniziale

Paziente di 76 anni, obeso, con alterata glicemia a digiuno, affetto da ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica cronica [sottoposto ad angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA) complessa su tronco comune nel 2012].

Poco tempo dopo un episodio di emorragia cerebrale, il paziente contattava il medico di fiducia per l'insorgenza di cefalea e riscontro di ripetuti picchi pressori.

Indirizzo per la corrispondenza:

Mario Crisci

e-mail: mario.crisci@hotmail.it

Accettato: 25/07/2018 – Pubblicato online: 05/11/2018

© 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/

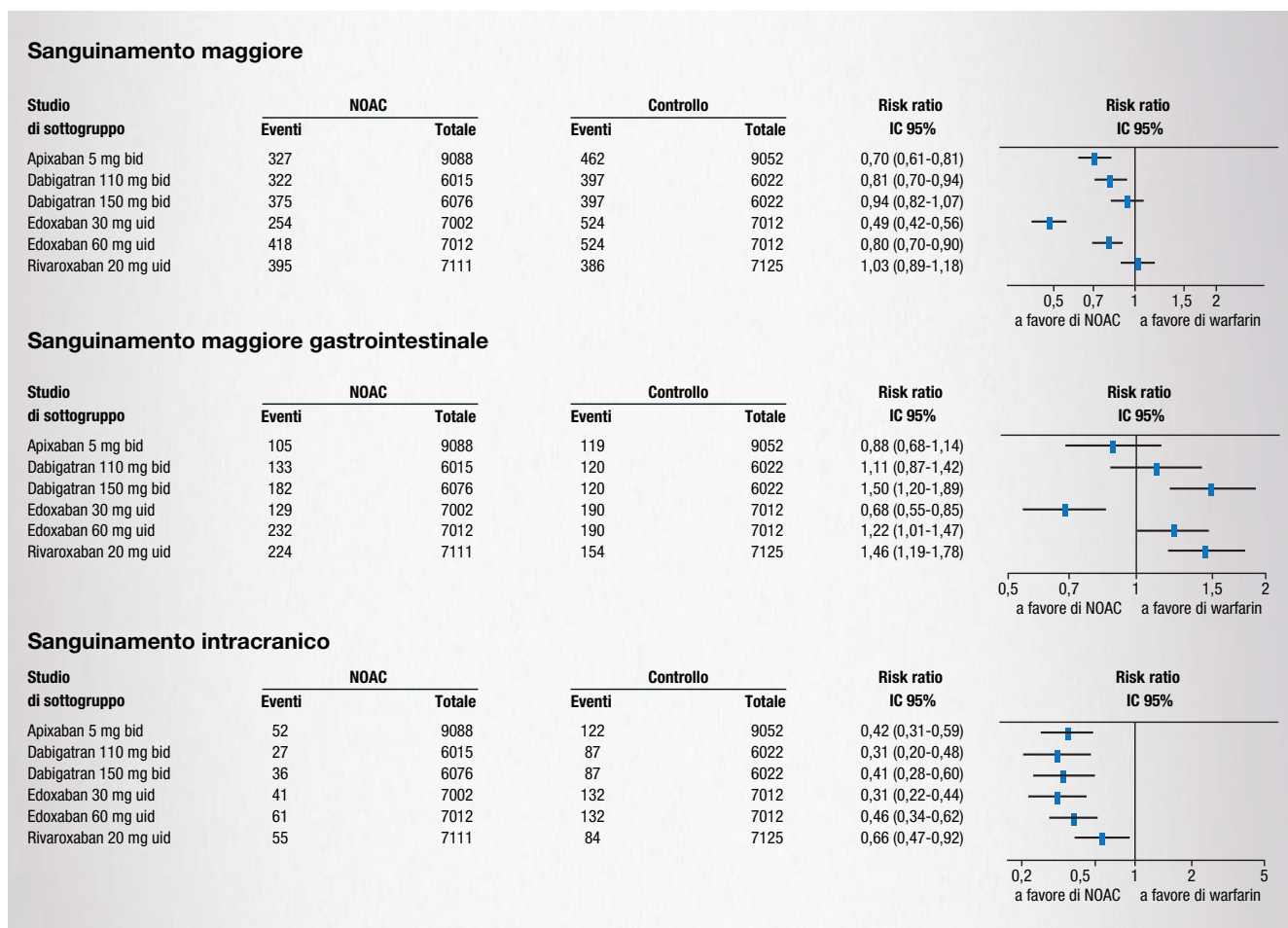


Figura 1. Eventi emorragici nei trial di confronto tra nuovi anticoagulanti orali (NOAC) e warfarin (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF) (modificata da [1]). bid, 2 volte/die; uid, 1 volta/die

All'arrivo al domicilio, il paziente risultava eupnoico, asintomatico per angor e/o dispnea. La pressione arteriosa (PA) era 200/105 mmHg e all'anamnesi risultavano precedenti rialzi pressori.

L'ECG evidenziava ritmo sinusale con frequenza 80 bpm, intervallo PR nei limiti, emiblocco anteriore sinistro (EAS) e anomalie aspecifiche del recupero ventricolare.

L'ecocardiogramma risultava nella norma eccettuata una lieve ipertrofia ventricolare da ipertensione arteriosa.

La terapia antipertensiva veniva ottimizzata con la somministrazione di ACE-inibitore/calcio antagonista, nebivololo e clonidina.

Dopo un anno il paziente giungeva al Pronto Soc-

corso per un attacco ischemico transitorio (TIA). All'eco dei tronchi sovraortici (TSA) l'ateromasia carotidea non risultava significativa. L'ECG Holter mostrava assenza di eventi aritmici maggiori e la PA era ben controllata dalla terapia farmacologica. Veniva confermata la terapia con acido acetilsalicilico (ASA) in atto.

Dopo 2 anni, un nuovo accesso in Pronto Soccorso per colecistite acuta: il paziente, fibrillante ma asintomatico per palpitazioni, veniva sottoposto a *rate control* (con ripristino del ritmo sinusale) e anticoagulazione con enoxaparina (8000 UI × 2), lasciando invariata la terapia con ASA. Veniva dimesso con l'indicazione a eseguire una valutazione cardiologica ai fini di un'eventuale terapia anticoagulante.

Approccio terapeutico

Il paziente presentava un elevatissimo rischio tromboembolico (punteggio CHA₂DS₂-VASc 7) [Figura 2], ma anche un alto profilo di rischio emor-

ragico, calcolato secondo le linee guida della *European Society of Cardiology* (ESC), in base ai fattori di rischio modificabili e non modificabili di sanguinamento (il paziente aveva 6 fattori di rischio) [Figura 3] [3].

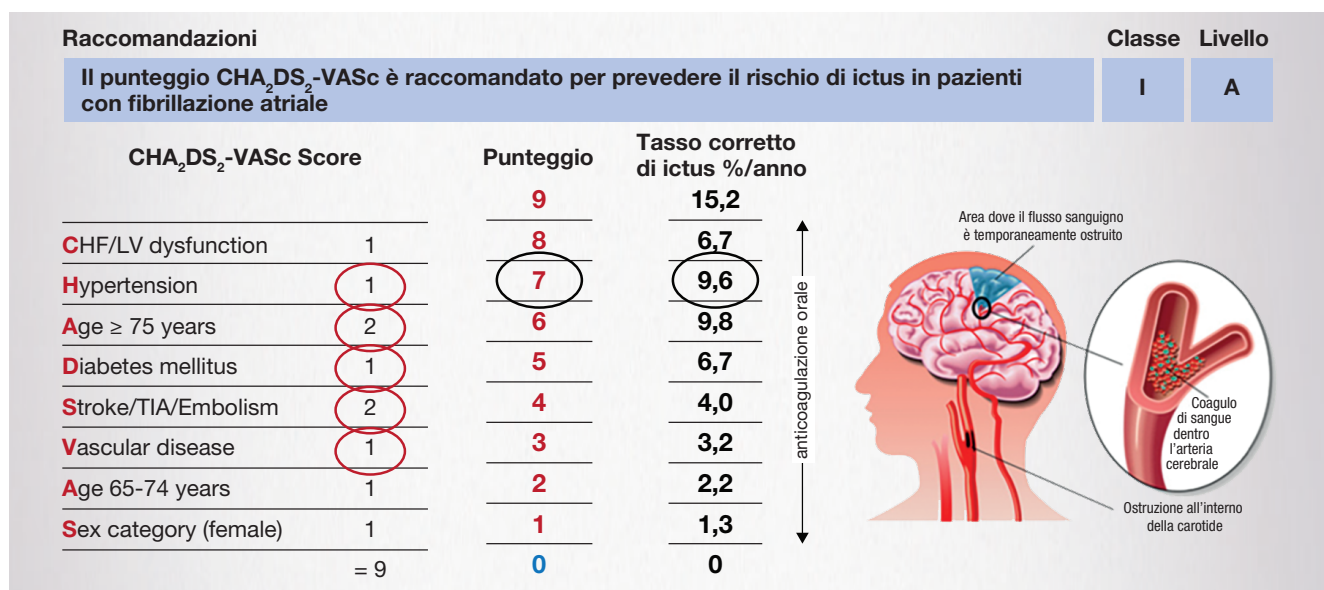


Figura 2. Stratificazione del rischio tromboembolico secondo le linee guida della *European Society of Cardiology* (ESC). Si evidenziano i fattori di rischio presentati dal paziente con i rispettivi punteggi per un totale CHA₂DS₂-VASc di 7 (modificata da [3]). CHF, insufficienza cardiaca cronica; LV, ventricolo sinistro; TIA attacco ischemico transitorio

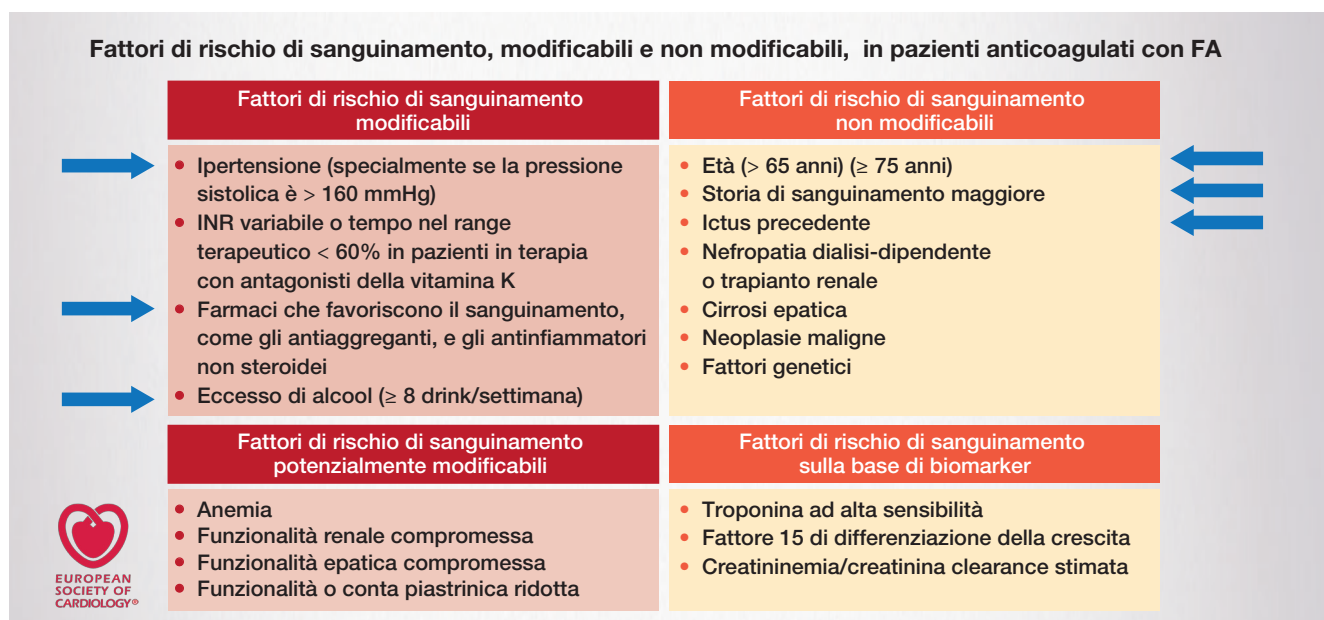


Figura 3. Stratificazione del rischio emorragico secondo le linee guida della *European Society of Cardiology* (ESC) (modificata da [3]). FA, fibrillazione atriale

In assenza di una chiara indicazione alla terapia anticoagulante e considerando l'elevato rischio emorragico del paziente, si iniziava il trattamento con NOAC: in particolare si optava per dabigatran 110 mg × 2/die, sulla base della maggiore sicurezza dimostrata *versus* warfarin in termini di frequenza di sanguinamenti maggiori [1]. Si proseguiva la terapia con ASA già in atto.

Discussione

Il caso descritto rappresenta un tipico esempio di impiego non ottimale dei NOAC nella pratica clinica: sebbene la scelta finale di dabigatran 110 mg bid sia in linea con le raccomandazioni delle linee guida e con le evidenze della letteratura, la scelta precedente di somministrare enoxaparina è inadeguata a causa della presenza di FA che rende l'impiego del farmaco *off-label* per assenza di dati clinici di efficacia in questa tipologia di pazienti. Inoltre, il trattamento con eparina è discutibile anche nel caso in cui sia stato scelto per la profilassi tromboembolica in vista di un possibile intervento chirurgico (in relazione alla colecistite), infatti la guida pratica dei NOAC suggerisce di non effettuare il *bridging* con eparina prima di

un intervento chirurgico in un paziente in trattamento con NOAC per la loro breve emivita e il rapido onset/offset di azione [4]. Ciononostante, la copertura con enoxaparina in attesa di ottimizzare la terapia anticoagulante è molto comune nella pratica clinica. Sulla base dei risultati dello studio RE-LY, l'impiego di dabigatran 110 mg bid ha consentito di proteggere questo paziente a elevato rischio trombotico ed emorragico dallo sviluppo di ictus ed embolismo sistemico (al pari di warfarin) [Figura 4], così come dal rischio di sanguinamenti maggiori (in misura più efficace rispetto a warfarin) [Tabella 1] [2].

Conclusioni

La non inferiorità in termini di eventi tromboembolici e la superiorità in termini di sanguinamenti maggiori, dimostrate in confronto a warfarin nell'ambito dello studio RE-LY, rendono dabigatran 110 mg × 2/die una scelta adatta nella pratica clinica per i pazienti a elevato rischio sia trombotico sia emorragico, nei quali la terapia con NOAC, raccomandata dalle linee guida attuali, dovrebbe essere iniziata il più presto possibile, preferendola alle altre terapie anticoagulanti disponibili.

Figura 4. Rischio cumulativo di ictus o embolismo sistemico (endpoint primario) in base al gruppo di trattamento (modificata da [2]).

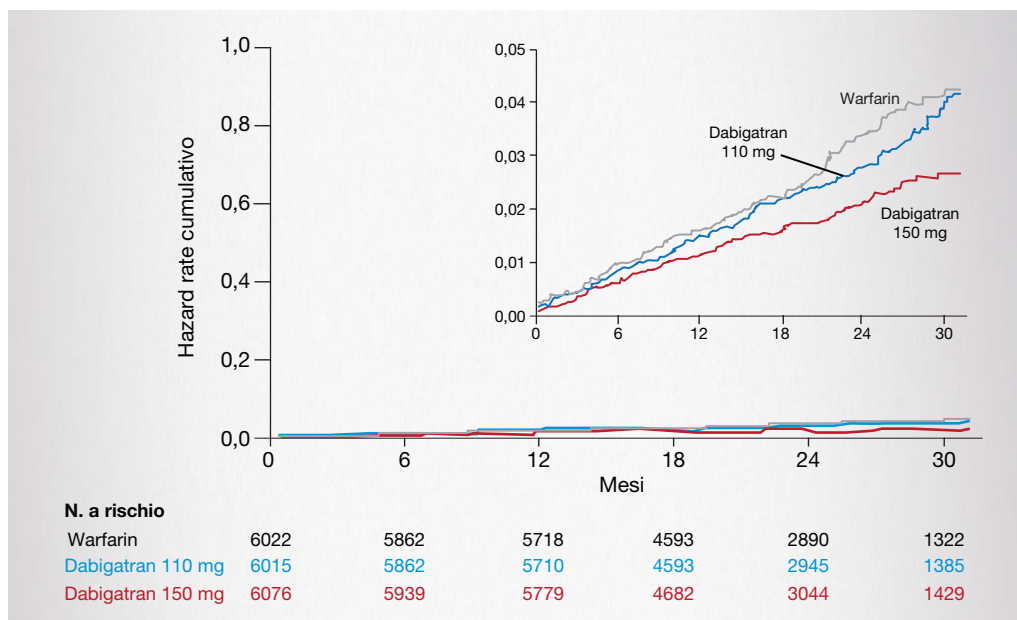


Tabella 1. Endpoint di sicurezza in base al trattamento (modificata da [2]).

Evento	Dabigatran 110 mg		Dabigatran 150 mg		Warfarin		Dabigatran 110 mg vs warfarin		Dabigatran 150 mg vs warfarin	
	N. paz.	%/anno	N. paz.	%/anno	N. paz.	%/anno	Rischio relativo (IC95%)	P	Rischio relativo (IC95%)	P
Sanguinamento maggiore pericoloso per la vita	322	2,71	375	3,11	397	3,36	0,80 (0,69-0,93)	0,003	0,93 (0,81-1,07)	0,31
non pericoloso per la vita	145	1,22	175	1,45	212	1,80	0,68 (0,55-0,83)	<0,001	0,81 (0,66-0,99)	0,04
gastrointestinale†	198	1,66	226	1,88	208	1,76	0,94 (0,78-1,15)	0,56	1,07 (0,9-1,29)	0,47
	133	1,12	182	1,51	120	1,02	1,10 (0,86-1,41)	0,43	1,50 (1,19-1,89)	<0,001
Sanguinamento minore	1566	13,16	1787	14,84	1931	16,37	0,79 (0,74-0,84)	<0,001	0,91 (0,85-0,97)	0,005
Sanguinamento maggiore o minore	1740	14,62	1977	16,42	2142	18,15	0,78 (0,74-0,83)	<0,001	0,91 (0,86-0,97)	0,002
Sanguinamento intracranico	27	0,23	36	0,30	87	0,74	0,31 (0,20-0,47)	<0,001	0,40 (0,27-0,60)	<0,001
Sanguinamento extracranico	299	2,51	342	2,84	315	2,67	0,94 (0,80-1,10)	0,45	1,07 (0,92-1,25)	0,38
Beneficio clinico netto‡	844	7,09	832	6,91	901	7,64	0,92 (0,84-1,02)	0,10	0,91 (0,82-1,00)	0,04

†Il sanguinamento gastrointestinale poteva essere pericoloso o non pericoloso per la vita. ‡Il beneficio clinico netto comprendeva: ictus, embolismo sistemico, embolia polmonare, infarto miocardico, morte o sanguinamento maggiore.

Disclosure

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

Il dott. Mario Crisci dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Chan NC, Paikin JS, Hirsch J et al. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of

study results and conclusions *Thromb Haemost* 2014;111:798-807.

2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
3. 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.
4. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. 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. <http://www.amge.it/wp/wpcontent/uploads/2018/03/NOACS.pdf>