

# Dabigatran no stop

**Gianluca Manzo**

*Responsabile Laboratorio Elettrofisiologia-Elettrostimolazione, PO Umberto I, Nocera Inferiore (Salerno)*

## Introduzione

L'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale (FA) rappresenta un'importante opzione terapeutica per i pazienti con FA nei quali è opportuno ottenere un controllo del ritmo. Poiché la procedura è associata di per sé al rischio di eventi tromboembolici e sanguinamento (complicanze periprocedurali potenzialmente letali, incluso l'ictus, si verificano in circa il 2% dei pazienti e complicanze gravi in circa il 5%), la scelta di tale opzione deve essere fatta prendendo in considerazione tutte le alternative possibili, gli esiti stimati, i rischi e le preferenze del paziente. La principale indicazione per l'ablazione della FA è la presenza di sintomatologia, non controllata dalla terapia medica per mancanza di efficacia o scarsa tollerabilità. La possibilità di sospendere la terapia anticoagulante dopo il ripristino del ritmo non rappresenta invece un'indicazione all'intervento di ablazione, in quanto nella maggior parte dei pazienti con un elevato rischio di ictus gli anticoagulanti devono essere continuati dopo la procedura [1].

La terapia anticoagulante sistemica prima, durante

e dopo la procedura è importante per ridurre il rischio di eventi periprocedurali cerebrovascolari: la terapia ininterrotta con antagonisti della vitamina K (VKA) si associa a un minore rischio di sanguinamenti periprocedurali e ictus rispetto all'interruzione dei VKA e al *bridging* con eparina a basso peso molecolare. Analogamente, l'anticoagulazione ininterrotta con i nuovi anticoagulanti orali (NOAC) sembrerebbe essere altrettanto vantaggiosa, essendo raccomandata dal documento di consenso HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE (*Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología*) come strategia preferenziale in questo contesto clinico [1].

Tra i vari NOAC, dabigatran, grazie al profilo favorevole di efficacia e sicurezza, simile o superiore a quello di warfarin nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA, può rappresentare una valida alternativa per garantire un'adeguata protezione del paziente durante la procedura di ablazione, come confermato dal minore numero di complicanze emorragiche osservate nell'ambito dello studio RE-CIRCUIT nei pazienti in terapia anticoagulante ininterrotta con dabigatran durante ablazione per FA rispetto a quella con warfarin [2].

## Situazione clinica iniziale

La paziente, 73 anni, affetta da ipertensione e dislipidemia, senza precedenti cardiovascolari ischemi-

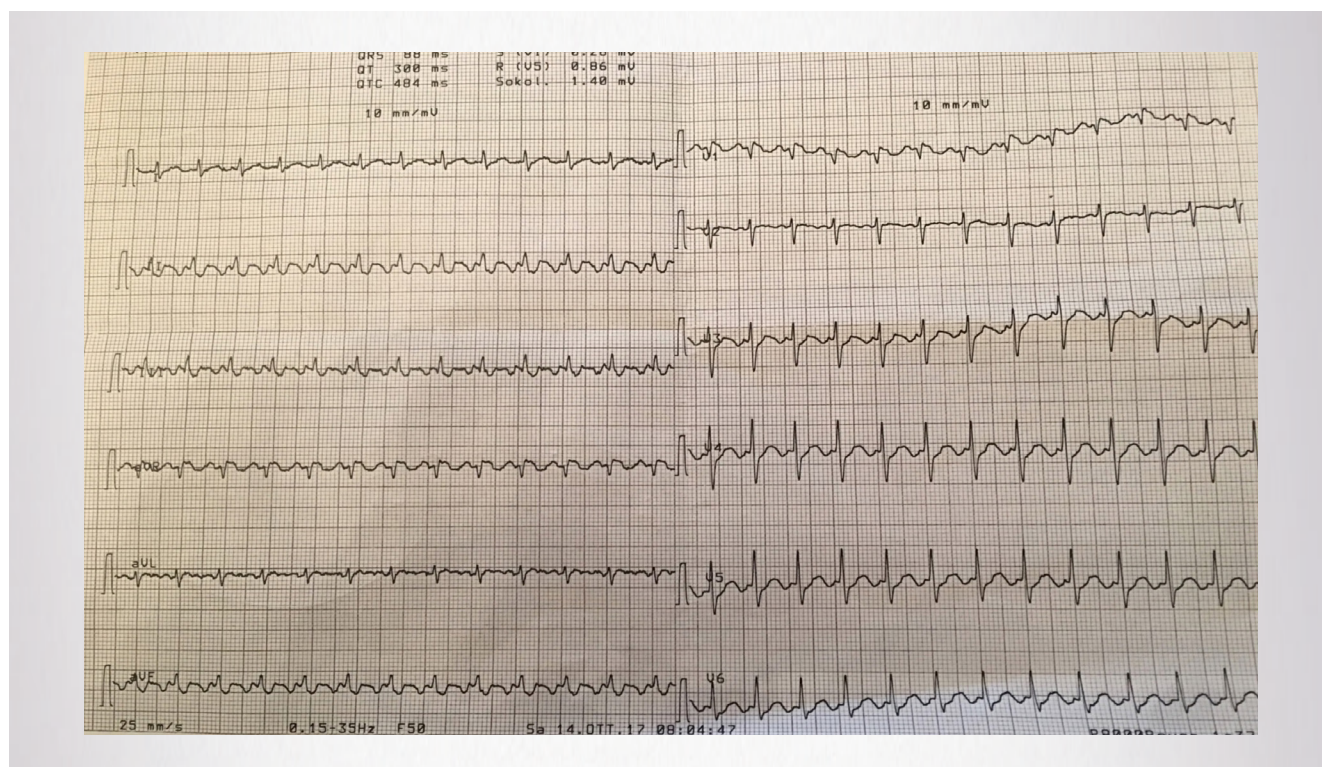
### Indirizzo per la corrispondenza:

Gianluca Manzo

e-mail: gianmanzo70@hotmail.com

Accettato: 20/07/2018 – Pubblicato online: 04/10/2018

© 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/](http://www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/)



**Figura 1.** Elettrocardiogramma al momento del ricovero che evidenzia flutter atriale.

ci, con pregresso episodio di FA cardiovertito con antiaritmici di classe 1C e da allora in trattamento con flecainide 1 cpr  $\times$  2 e dabigatran 150 mg  $\times$  2, giungeva all'osservazione per flutter atriale tipico comune sintomatico, nonostante la terapia antiaritmica (**Figura 1**).

L'esame ecocardiografico evidenziava ventricolo sinistro nei limiti per spessori e cinesi, camera destra nei limiti, pericardio e aorta integri; a livello dell'atrio sinistro, dilatazione iniziale (diametri 42  $\times$  58 mm); al color-doppler insufficienza mitralica lieve. L'ecocardiogramma trans-esofageo escludeva la presenza di trombi endocavitari. Gli esami ematochimici e l'Rx torace risultavano nei limiti.

### Approccio terapeutico

Si decideva di eseguire la procedura di ablazione in radiofrequenza senza sospendere dabigatran, che veniva assunto la mattina e la sera dell'esame.

Per una maggiore stabilità dei cateteri durante l'esame, si procedeva preventivamente alla cardioversione elettrica transtoracica 100J sincrono con ripristino del ritmo sinusale. L'esame elettrofisiologico endocavitario evidenziava l'attivazione bidirezionale dell'istmo cavo tricuspидale stimolando da catetere ablatore.

Dopo l'ablazione in radiofrequenza, stimolando sia da seno coronarico sia da elettrodi distali in atrio destro si evidenziava il blocco direzionale dell'istmo cavo tricuspидalico.

Per quanto riguarda i rilievi post-procedura, le sedi di puntura venosa (femorale destra e succlavia sinistra) non hanno evidenziato alcun tipo di alterazione fino alla dimissione e pertanto non si sono rese necessarie metodiche compressive o riposo forzato a letto. Gli esami ematochimici pre-dimissione hanno riscontrato valori stabili di emoglobina rispetto all'ingresso.

L'esecuzione dell'ablazione senza interruzione della terapia anticoagulante in corso di terapia con

dabigatran (in linea con le attuali raccomandazioni) [1] ha permesso alla paziente di mantenere la copertura anti-ischemica, senza esporla a rischi emorragici.

## Discussione

La principale preoccupazione durante la procedura di ablazione per FA senza interrompere la terapia con NOAC è il rischio di eventi emorragici, anche potenzialmente fatali, quali il tamponamento pericardico.

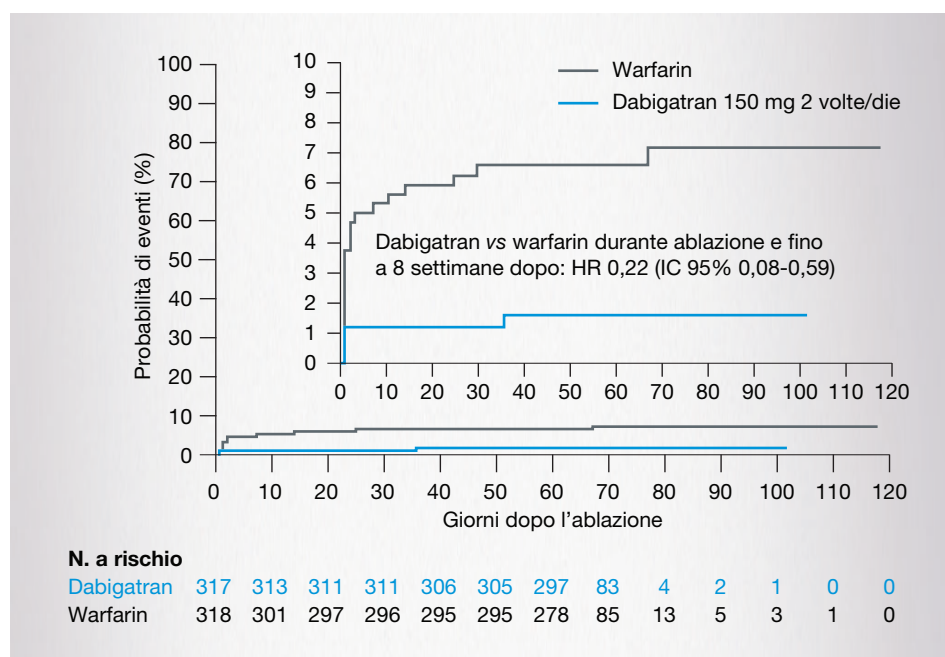
Lo studio RE-CIRCUIT, uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, con valutazione degli endpoint in cieco, ha confrontato la sicurezza e l'efficacia del trattamento ininterrotto con dabigatran, rispetto a warfarin, in pazienti con FA non valvolare sottoposti ad ablazione. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con dabigatran (150 mg 2 volte/die) o warfarin (INR 2-3); l'ablazione è stata eseguita dopo 4-8 settimane di terapia anticoagulante ininterrotta, che è stata portata avanti durante l'ablazione e per le 8 settimane successive. L'endpoint primario era l'incidenza di eventi emorra-

gici maggiori (MBE) durante la procedura e fino a 8 settimane dopo la stessa. Gli endpoint secondari includevano eventi tromboembolici e altri eventi emorragici [2].

Lo studio ha arruolato 704 pazienti in 104 centri (635 pazienti sono stati sottoposti ad ablazione). I risultati hanno dimostrato che l'incidenza di MBE durante e fino a 8 settimane dopo l'ablazione era significativamente inferiore nel braccio di pazienti in trattamento con dabigatran (1,6% vs 6,9% con una differenza assoluta di rischio pari a -5,3%, IC 95% da -8,4 a -2,2;  $p < 0,001$ ). I pazienti nei due gruppi di trattamento hanno fatto registrare un'incidenza simile di eventi di sanguinamento minore e nel braccio in trattamento con warfarin si è registrato un evento tromboembolico.

I risultati dello studio RE-CIRCUIT dimostrano quindi che nei pazienti sottoposti ad ablazione per FA, la terapia anticoagulante ininterrotta con dabigatran è associata a un numero minore di complicanze emorragiche rispetto a quella con warfarin (Figura 2), in particolare di sanguinamenti pericardici [2].

La riduzione degli eventi emorragici maggiori con dabigatran potrebbe derivare dal meccanismo d'azione più specifico del farmaco (inibizione diretta



**Figura 2.** Studio RE-CIRCUIT: tempo al primo sanguinamento maggiore (modificata da [2]). HR, hazard ratio.

della trombina anziché ridotta produzione di vari fattori della coagulazione) e dalla sua più breve emivita rispetto a warfarin. Un altro potenziale vantaggio associato all'uso peri-procedurale di dabigatran è la disponibilità di idarucizumab, antidoto specifico in grado di annullare l'effetto anticoagulante in modo immediato e completo [2].

In linea con i risultati dello studio RE-CIRCUIT, il documento di consenso HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE recentemente pubblicato raccomanda la terapia anticoagulante ininterrotta con NOAC come strategia preferenziale nei pazienti con FA sottoposti ad ablazione [1].

### Disclosure

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

Il dott. G. Manzo dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

### Conclusioni

In linea con il profilo di sicurezza emerso da tutti i trial con dabigatran, i risultati dello studio RE-CIRCUIT supportano l'impiego preferenziale della terapia ininterrotta con dabigatran rispetto a warfarin nei pazienti con FA sottoposti ad ablazione: come dimostrato dal caso clinico in esame, la somministrazione ininterrotta di dabigatran (in linea con le attuali raccomandazioni) unisce alla maggiore semplicità di gestione della terapia anticoagulante un controllo migliore del rischio emorragico associato alla procedura, con indubbi vantaggi in termini di risultato clinico.

### Bibliografia

1. Calkins H, Gerhard Hindricks G, Cappato R et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017 Oct;14(10):e275-e444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012
2. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017 Apr 27;376(17):1627-36.