



# P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

[www.patientandcvr.com](http://www.patientandcvr.com)

Anno XI - N. 2, 2019

ISSN 2039-8360

1

La genetica portabile  
e il futuro della pratica clinica

2

Anticoagulazione e sicurezza nel paziente anziano:  
evidenze dal mondo reale

3

Applicazioni cliniche del Dutch Lipid Score  
e stima del rischio nei pazienti affetti da  
Ipercolesterolemia Familiare eterozigote

4

Misurazione domiciliare della  
pressione arteriosa:  
uno "strumento terapeutico"?

5

Edoxaban in Italia: dati di sicurezza  
dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza  
per l'anno 2018



La genetica portabile e il futuro della pratica clinica <i>Claudio Borghi</i>	4
Anticoagulazione e sicurezza nel paziente anziano: evidenze dal mondo reale <i>Alberto Conti, Lorenzo Ghiadoni</i>	7
Applicazioni cliniche del Dutch Lipid Score e stima del rischio nei pazienti affetti da Ipercolesterolemia Familiare eterozigote <i>Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci</i>	15
Misurazione domiciliare della pressoria arteriosa: uno "strumento terapeutico"? <i>Giovambattista Desideri, Claudio Borghi</i>	19
Edoxaban in Italia: dati di sicurezza dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza per l'anno 2018 <i>Giuseppe Camporese, Paolo Simioni, Enrico Bernardi</i>	25

### Editore

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano  
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004  
E-mail: [redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)  
[www.patientandcvr.com](http://www.patientandcvr.com)  
[www.edizionisinergie.com](http://www.edizionisinergie.com)

**Direttore responsabile** Mauro Rissa

**Direttore scientifico** Claudio Borghi

**Comitato scientifico** Ettore Ambrosioni  
Vittorio Costa  
Ada Dormi  
Claudio Ferri  
Guido Grassi  
Giuseppe Mancia  
Dario Manfellotto  
Enzo Manzato  
Simone Mininni  
Maria Grazia Modena  
Maria Lorenza Muiesan  
Roberto Pontremoli  
Giuseppe Rosano  
Enrico Strocchi  
Stefano Taddei  
Bruno Trimarco  
Paolo Verdecchia  
Augusto Zaninelli

### Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

### Redazione scientifica

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

### Segreteria di redazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
[redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)

### Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

### Stampa

Galli Thierry Stampa S.r.l.  
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

### Tiratura

10.500 copie

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

*Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.*

*L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.*

*Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.*

Copyright ©2019 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

# La genetica portabile e il futuro della pratica clinica

Claudio Borghi  
Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna

La scoperta della possibilità di conoscere in dettaglio il genoma umano ha pervaso la ricerca nel corso degli ultimi 20 anni derivandone una serie innumerevole di informazioni molte delle quali di natura puramente speculativa e di limitata utilità in termini di ricaduta pratica. La utopia di partenza che ipotizzava la possibilità di una lettura finalizzata del genoma stesso per identificare i geni responsabili di malattie specifiche, si è rivelata valida nel caso di malattie monogeniche, ma molto meno efficace nella identificazione di quelle condizioni che prevedono un profilo genetico più complesso come sono la maggior parte di quelle che si definiscono "malattie croniche degenerative".

La ipertensione arteriosa, il diabete, le dislipidemie pure in presenza di entità genetiche identificabili non sono riconoscibili in mutazioni identificabili e correggibili nella grande popolazione, pur generando informazioni assai rilevanti nello sviluppo di alcune scelte terapeutiche. In particolare, la idea che la identificazione di un gene mutato possa essere corretta con un meccanismo di "riparazione" ad hoc si applica oggi ad un numero limitato di condizioni patologiche che non presentano una prevalenza rilevante nella popolazione generale.

Tuttavia, ciò non significa che la genetica sia priva di una ricaduta pratica attuale e se ci si astraie della potenzialità applicativa degli aspetti scientificamente più avanzati, si può comunque comprendere come alcune applicazioni della indagine genetica abbiano contribuito a fornire elementi di ordine pratico in grado di indirizzare o identificare aspetti terapeutici che sono parte integrante della pratica clinica di ogni giorno. In particolare, le applicazioni pratiche della indagine genetica sono in grado di attribuire o sottrarre significato ad elementi di natura patogenetica o prognostica, di fornire elementi di classificazione discriminativa

all'interno di popolazioni apparentemente omogenee e di indirizzare l'impiego di specifiche soluzioni terapeutiche a soggetti nei quali le stesse presentano una maggiore probabilità di successo.

Per quanto riguarda il primo aspetto l'esempio più evidente della genetica portabile sono le procedure di **randomizzazione mendeliana** che si basano sulla identificazione nella popolazione generale di soggetti portatori di mutazioni geniche spontanee che si traducono nell'eccesso o nel difetto di alcuni aspetti fenotipici di potenziale rilevanza in termini clinici. Attraverso le procedure di randomizzazione mendeliana è possibile identificare soggetti ad esempio con valori pressori più elevati o più ridotti, o con livelli modificati di varie sub-frazioni lipidiche (es. LDL-C, HDL-C, TG) o metaboliche (es. livelli di glicemia o uricemia) e verificare se i portatori di tali mutazioni hanno caratteristiche cliniche corrispondenti agli effetti presunti delle mutazioni genetiche di cui sono portatori.

Questo approccio ha dimostrato ad esempio come la persistenza geneticamente indotta di una certa riduzione dei valori pressori condizioni una minore incidenza di eventi cardiovascolari maggiori anche in confronto a soggetti che raggiungano lo stesso livello di controllo pressorio in risposta alla terapia farmacologica antiipertensiva. In ambito lipidico gli studi di randomizzazione mendeliana hanno dimostrato come il riscontro geneticamente prevedibile di livelli di LDL-C più ridotti conseguenti ad una mutazione favorevole dei recettori per le LDL determini una prevenzione cardiovascolare di entità comparabile rispetto a quella che può essere acquisita attraverso l'impiego di statine con eguale capacità di controllo lipidico. In ambito lipidologico inoltre, il ricorso alla valutazione dell'impatto di mutazioni genetiche spontanee ha permesso di ridefinire il ruolo dei livelli plasmatici di trigliceridi a lungo subor-

dinati all’impatto clinico di LDL e HDL-C e che invece oggi sembrano giocare un ruolo primario escludendo invece quello solo presunto del colesterolo cosiddetto “buono”. In particolare, alcuni studi basati soprattutto su soggetti portatori di varianti genetiche favorevoli che coinvolgono il funzionamento della lipoprotein-lipasi (LPL), hanno dimostrato nei soggetti stessi livelli più ridotti di trigliceridemia associati ad una minore incidenza di eventi cardiovascolari suggerendo la importanza di tale frazione lipidica e del suo controllo nell’ambito della prevenzione cardiovascolare.

Tutto ciò ha importanti implicazioni per la riduzione del cosiddetto “rischio cardiovascolare residuo” che è responsabile di una rilevante incidenza di eventi cardiovascolari nella popolazione anche nei soggetti che presentano livelli adeguati di colesterolo LDL. Per contro, lo stesso approccio genetico ha permesso di concludere per una probabile sopravvalutazione dei livelli di colesterolo HDL che sulla base dei risultati degli studi di randomizzazione mendeliana non appaiono correlati ad un eccesso o ad una prevenzione di eventi cardiovascolari e rappresentano probabilmente un fenomeno di accompagnamento della iper-trigliceridemia che presenta un rapporto inverso con i ridotti livelli di HDL-colesterolo. Contemporaneamente i risultati ottenuti sulla base della osservazione genetica hanno condotto ad una rivalutazione della terapia attuale di riduzione dei livelli di TG (fibrati, PUFA-3) ed allo sviluppo di nuove strategie indirizzate ad bersagli genetici coinvolto nel controllo dei livelli plasmatici di TG e del rischio cardiovascolare ad essi correlato (Figura 1). Tutto ciò ha evidenti ricadute pratiche in termini di strategie del controllo lipidico, con un aumento della

attenzione verso i TG ed una minore rilevanza degli interventi finalizzati all’incremento delle concentrazioni di HDL-colesterolo a dimostrazione di come le applicazioni pratiche della genetica possano risultare rilevanti nella pratica clinica giornaliera anche in assenza di una applicazione diretta delle metodologie che la caratterizzano.

Un secondo aspetto della genetica di potenziale rilevanza clinica, ma di applicazione oggi più complessa (ma certamente non altrettanto in un prossimo futuro) è quello dei cosiddetti **score genetici**. Tale approccio prevede la valutazione combinata della presenza nel genoma di un determinato soggetto di una serie di varianti geniche correlate con specifiche condizioni cliniche o con le loro complicanze. L’impiego di score genetici prevede la identificazione nell’intero genoma di mutazioni correlate singolarmente con una certa condizione, ma dotate, come entità isolate, di uno scarso potere discriminante. Il superamento di tale limitazione passa attraverso la valutazione combinata di quante di tali varianti sono presenti nello stesso soggetto e della costruzione di uno score basato sulla correlazione tra numero delle stesse e probabilità di malattia.

Un esempio importante della applicazione degli score genetici, riguarda la storia naturale del paradigma delle condizioni poligeniche, ossia la ipertensione arteriosa. Lo studio della genetica di tale condizione ha permesso di identificare numerose varianti geniche in grado di spiegare solo un modesto aumento della pressione arteriosa (pochi mmHg), ma l’insieme di tali varianti in uno score dedicato ha permesso la costruzione di una correlazione lineare con il rischio di sviluppare ipertensione ed alcune delle sue complicanze

#### Area di ricerca genica su farmaci e Trigliceridi

Rivista	Autore	Farmaco	Target	Obiettivo
N Engl J Med, 2015	Gaudet D et al	Antisense Oligonucleotide vs.mRNA <b>(ISIS 304801)</b>	APOC3	Livelli TG (U)
N Engl J Med,2017	Dewey FE et al	Human Monoclonal Antibody- <b>Evinacumab</b>	ANGPTL3	Livelli TG (U,A) Malattia ATS (A)
N Engl J Med, 2017	Graham MJ et al	Antisense Oligonucleotide vs. mRNA	ANGPTL3	Livelli TG (U,A) Malattia ATS (A) LDL-C (A) TG Epatici (A) INS-SENS (A)

Tabella 1

cardiovascolari più comuni. Oggi la costruzione di tali strumenti prognostici è ancora condizionato alla disponibilità della tecnologia, ma lo sviluppo di quest'ultima in modo sempre più accessibile dovrebbe fornire alla clinica uno strumento di pratica e rapida applicazione che potrebbe cambiare la faccia delle strategie di prevenzione e l'utilizzo corretto ed adeguato delle risorse disponibili che oggi sono impiegate in modo più generalizzato con una ricaduta forzosamente limitata.

Quindi, oggi abbiamo evidenze innegabili del fatto che la evoluzione della genetica può coinvolgere in maniera diretta la pratica clinica giornaliera.

Molti degli elementi emersi in ambito sperimentale si sono tradotti oggi in informazioni di utilità pratica che

permettono un'approccio clinico più corretto, un impiego più razionale della terapia e la corretta identificazione dei reali determinanti del rischio cardiovascolare spesso ingiustamente discriminati o sopravvalutati dalla statistica tradizionale. In poche parole, il sogno primigenio della genetica come disciplina capace di una identificazione puntiforme delle caratteristiche cliniche di ogni singolo soggetto non si è ancora concretizzato e forse tutto ciò non avverrà, ma la integrazione delle conoscenze genetiche con la variabilità individuale ha prodotto ad oggi risultati di tutto rispetto che rendono l'approccio genetico come uno strumento assai rilevante per una individualizzazione accessibile della medicina personalizzata.

# Anticoagulazione e sicurezza nel paziente anziano: evidenze dal mondo reale

Alberto Conti<sup>1</sup>, Lorenzo Ghiadoni<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento Emergenza, Azienda Sanitaria Locale, Nord-Ovest, Toscana

<sup>2</sup> Dipartimento Emergenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Nord-Ovest, Toscana

L'efficacia e la sicurezza dimostrata dai DOAC nei trial clinici randomizzati ha incoraggiato l'utilizzo di queste molecole anche in popolazioni considerate particolarmente a rischio, come i pazienti anziani

## Introduzione

### Considerazioni generali

I trial clinici randomizzati di fase III hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza degli Anticoagulanti Orali ad Azione Diretta (DOAC) nell'ambito della prevenzione dell'ictus in pazienti affetti da Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) e nel trattamento e profilassi secondaria del Tromboembolismo Venoso (TEV) (1–8). L'ampia diffusione di questa nuova strategia terapeutica, estesa ad una popolazione di pazienti non selezionata e più eterogenea rispetto a quanto previsto dai rigidi protocolli degli studi controllati randomizzati, rende necessaria l'acquisizione di informazioni aggiuntive per la valutazione del profilo di rischio/beneficio nel mondo reale (9–10). Il vantaggio legato alla riduzione degli eventi emorragici della terapia con DOAC rispetto alla terapia con antagonisti della vitamina K (AVK) ha infatti incoraggiato l'utilizzo di queste molecole anche nei sottogruppi di pazienti considerati particolarmente a rischio, come i pazienti anziani (11). La presente analisi è stata condotta al fine di valutare la reale incidenza di sanguinamenti maggiori in pazienti in terapia anticoagulante, con particolare riguardo ai pazienti di età  $\geq 75$  anni.

### Anticoagulazione nei pazienti anziani

L'aumento dell'età rappresenta un fattore di rischio maggiore per TEV, tanto che i soggetti di età  $>70$  anni manifestano un rischio di trombosi venosa profonda o embolia polmonare aumentato da 18 a 28 volte rispetto a pazienti di età compresa tra 20-29 anni (12). Con l'aumentare dell'età aumenta, in maniera direttamente proporzionale, anche la prevalenza della fibrillazione atriale (FA) (13), passando da 1,5-2% della popolazione generale al 10% nei pazienti con età  $>75$  anni, con un aumento del rischio di ictus cerebrale ischemico (14). Da considerare che, indipendentemente dalla presenza della terapia anticoagulante, sia il rischio ischemico che il rischio emorragico aumentano all'aumentare dell'età, e che, in assenza di terapia anticoagulante, il rischio trombotico supera il rischio emorragico (15). È stato dimostrato come, anche nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento, l'anticoagulazione si associ sempre ad un marcato miglioramento della sopravvivenza libera da eventi maggiori quali morte, ictus ischemico o sanguinamento intracranico (16). Tuttavia, l'aumento del rischio emorragico osservato con gli AVK ha ingenerato un atteggiamento estremamente cauto nell'anticoagulazione del paziente anziano. In ef-

Anche nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento l'anticoagulazione si associa ad un marcato miglioramento della sopravvivenza libera da eventi maggiori.

fetti, se l'efficacia degli AVK è conservata indipendentemente dall'età, nei pazienti di età >75 anni l'incidenza di eventi emorragici aumenta fino al 5% per anno (17) e gli AVK sono tra i farmaci più spesso responsabili di eventi avversi negli anziani (18). Il sanguinamento associato a warfarin è infatti una delle principali cause di ospedalizzazione associata ad evento avverso nei pazienti di età ≥ 75 anni o in politerapia (19). I DOAC hanno dimostrato di esporre i pazienti anziani ad un minor rischio emorragico cerebrale rispetto agli AVK. Questo dato è fondamentale dal momento che le emorragie cerebrali sono più comuni tra le persone di età avanzata e rappresentano la causa di circa il 90% dei decessi per sanguinamento, con elevati tassi di disabilità tra i sopravvissuti (20).

Sulla base dei risultati dei trial clinici randomizzati non è appropriato confrontare direttamente le diverse molecole ed i dati di mondo reale diventano quindi preziosi per ottenere informazioni aggiuntive (21-22). Lavori di rilievo clinico sono stati pubblicati al fine di analizzare il profilo delle singole molecole in considerazione del variare dell'età dei pazienti. Una metanalisi che ha preso in esame i quattro trial registrativi condotti sulla FANV, ha evidenziato come nei pazienti anziani tutti i DOAC abbiano confermato il proprio profilo di efficacia mentre, considerando i sanguinamenti maggiori, soltanto edoxaban e apixaban abbiano ridotto in maniera significativa gli eventi anche nella popolazione anziana, con beneficio clinico netto ben evidente (15).

Dobbiamo comunque considerare che il soggetto anziano presenta problematiche maggiori rispetto al giovane nella gestione di una qualsiasi terapia; le comorbidità e la polifarmacoterapia comportano un aumento del rischio di interazioni farmacologiche e riducono l'aderenza alla terapia, rendendo il soggetto più fragile nei confronti degli eventuali eventi avversi (21). Per la scelta del farmaco anticoagulante da utilizzare diventa quindi importate la valutazione di questi diversi aspetti.

Edoxaban e apixaban hanno dimostrato di ridurre in maniera significativa gli eventi emorragici maggiori anche nella popolazione anziana.

I DOAC hanno dimostrato di esporre la popolazione anziana ad un minor rischio emorragico cerebrale rispetto agli AVK.

## Metodi

L'analisi è stata condotta, secondo il modello della survey, nell'ambito del Distretto Sanitario Nord Ovest della Toscana, un'area geografica che conta 197.722 abitanti. È stato considerato come centro di riferimento il Pronto Soccorso (PS) dell'Ospedale Apuane di Massa che, dal 2015 al 2018, ha registrato un totale di 302.687 accessi, di cui 5.195 per evento di sanguinamento di recente insorgenza.

Dopo Propensity Score Matching ed escludendo i sanguinamenti considerati minori, sono stati analizzati 1.919 eventi di emorragia maggiore. Sono stati quindi identificati i pazienti in terapia anticoagulante ed estrapolati i dati per valutare l'incidenza degli eventi emorragici maggiori, attenendosi in modo particolare la popolazione di età ≥ 75 anni. Relativamente al trattamento anticoagulante, nei 4 anni della survey, sono state registrate, per unità paziente, 15.267 prescrizioni di warfarin e 10399 di DOAC.

La disponibilità di utilizzo di questi ultimi è stata diversa in considerazione del tempo di commercializzazione delle singole molecole: 4 anni per dabigatran e rivaroxaban, 3 per apixaban, 2 per edoxaban.

## Disegno dello studio

In questa analisi osservazionale monocentrica sono stati inclusi tutti i pazienti con età ≥ 18 anni che tra il 2015 ed il 2018 hanno fatto accesso in PS per un sanguinamento di recente insorgenza indipendentemente dal trattamento in atto, dalla sede, e dalla gravità. È stata eseguita la valutazione di sottogruppi specifici con stratificazione dei pazienti per età ≥ o < 75 anni, secondo terapie in corso. Il follow up è stato eseguito mediante rivalutazione degli eventuali nuovi accessi in PS o contatto telefonico. Tutti i dati anagrafici e clinici sono stati inseriti in una apposita cartella clinica e tutti gli eventi avversi sono stati segnalati, riportando tempo e modalità di insorgenza. Il protocollo è stato approvato dal comitato etico di dipartimento e tutti i pazienti hanno fornito il proprio consenso informato. Lo studio è stato condotto secondo quanto previsto dalla Good Clinical Practice ed in accordo con i principi della Dichiarazione di Helsinki.

### **Raccolta dei dati e gestione dei pazienti**

Le comorbidità ed i trattamenti farmacologici in atto al momento dell'arruolamento sono stati riferiti dai pazienti e confermati dopo revisione dei referti clinici prodotti. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame obiettivo, elettrocardiogramma (ECG) ed esami ematochimici.

La gestione dei pazienti e l'approccio terapeutico sono stati lasciati alla discrezione del medico in servizio; in base all'evoluzione del quadro clinico, è stata valutata la necessità di eseguire ulteriori indagini strumentali, di mantenere il paziente in osservazione o di procedere alla dimissione. Sono state effettuate analisi di sottogruppo tenendo conto delle caratteristiche cliniche dei pazienti, della sede del sanguinamento e della terapia antitrombotica in atto.

Il numero dei pazienti in terapia anticoagulante orale nel territorio di riferimento è stato indicato dal Dipartimento di Farmacia responsabile del Distretto Nord Ovest della Toscana. I dati sono stati derivati dalle prescrizioni associate alla distribuzione dei farmaci, indipendentemente dall'origine del prescrittore. Le informazioni sono state verificate mediante identificazione e riconoscimento dei pazienti attraverso codice fiscale o tessera sanitaria.

Il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score è stato calcolato tenendo conto della presenza di scompenso cardiaco congestizio (+1), ipertensione (+1), età ≥75 anni (+2), diabete mellito (+1), stroke (+2), malattia vascolare (+1), età compresa tra 65-74 anni (+1), sesso femminile (+1) (22).

I sanguinamenti maggiori sono stati definiti in accordo con i criteri della Società Internazionale di Emostasi e Trombosi (ISTH): sanguinamenti fatali e/o sanguinamenti sintomatici in organi o aree critiche (intracranici, intra-spinali, intraoculari con compromissioni della vista, retroperitoneali, pericardici, intra-articolari, intramuscolari con sindrome compartimentale) e/o sanguinamenti che abbiano determinato una diminuzione dei valori di Emoglobina di 2g/dl e/o abbiano richiesto la trasfusione di almeno due unità di sangue intero o globuli rossi (23). Nello studio sono stati registrati sia i sanguinamenti subcongiuntivali che intraoculari ma sono stati considerati maggiori solo in presenza di compromissione della vista e/o della retina. Sono stati definiti minori tutti i sanguinamenti privi dei criteri considerati per caratterizzare i maggiori.

Rispetto alla terapia anticoagulante, i dati riguardano i DOAC, quali dabigatran (150 mg bid o 110 mg bid), rivaroxaban (20 mg qd o 15 mg qd), apixaban (5 mg bid o 2.5 mg bid) ed edoxaban (60 mg qd o 30 mg qd) e, per gli antagonisti della vitamina K, il warfarin.

In questa analisi real life è stato confermato che i pazienti in trattamento con DOAC hanno avuto una minore incidenza di emorragia (4,7%) rispetto ai pazienti in terapia con warfarin (15,5%).

### **Endpoint**

L'analisi ha considerato come endpoint l'incidenza degli eventi emorragici maggiori e la mortalità a 30 giorni nella coorte di pazienti con età ≥ 75 anni in terapia con anti-coagulante.

### **Analisi statistica**

In considerazione delle differenze cliniche rilevate al basale tra i pazienti che si sono presentati con sanguinamento maggiore o minore, è stato usato il Propensity Score Matching per rendere omogenee le popolazioni analizzate in termini di emorragia maggiore rispetto a possibili variabili confondenti. Il Propensity Score Matching è stato ottenuto mediante il software SPSS, utilizzando la regressione logistica ed il nearest-neighbor matching. Le variabili incluse nel modello sono state età, sesso, ipertensione, ipercolesterolemia, diabete mellito, fumo, malattia vascolare ischemica nota, scompenso cardiaco congestizio, malattia renale cronica evidenti in anamnesi. I dati sono stati riportati come numeri assoluti e percentuali per le variabili categoriche e come media ± deviazione standard (DS) per le variabili continue.

Il confronto statistico delle caratteristiche cliniche e demografiche è stato condotto utilizzando il test  $\chi^2$ . Il chi-quadro, con eventuale correzione di Yates, o il test di Fischer, sono stati utilizzati per il confronto delle variabili categoriche. Il t-test di Student è stato utilizzato per paragonare i valori medi delle variabili continue con distribuzione normale, mentre il test U di Mann-Whitney per confrontare variabili continue con distribuzione non-normale. Un valore a due code di  $p < 0.05$  è stato considerato indicativo di significatività statistica.

### **Risultati**

Sono stati analizzati 1.919 eventi di emorragia maggiore. Il 59% degli eventi si è verificato in pazienti con età ≥ 75 anni (età media  $84 \pm 6$ ) ed il 41% in pazienti con età < 75 anni (età media  $57 \pm 15$ ). Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti, stratificati per età, sono riportate in Tabella 1.

Tra gli eventi emorragici, 959 (50%) sono stati sanguina-

### Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti stratificati per età

	Totale n=1919	Età ≥ 75 anni n=1127	Età < 75 anni n=792	p value
Età media (anni±DS)	72,8±17	84±6	57±15	<0,0001
Sesso femminile (n;%)	872 (45,4)	562 (49,9)	310 (39,1)	<0,0001
Iperensione (n;%)	959 (50)	690 (61,2)	269 (34)	<0,0001
Diabete Mellito (n;%)	386 (20,1)	255 (22,6)	131 (16,5)	0,0001
Ipercolesterolemia (n;%)	352 (18,3)	255 (22,6)	97 (12,2)	<0,0001
Fumo (n;%)	68 (3,5)	21 (1,9)	47 (5,9)	<0,0001
Stroke/TIA (n;%)	238 (12,4)	196 (17,4)	42 (5,3)	<0,0001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc > 2 (n;%)	1380 (71,9)	1084 (96,2)	296 (37,4)	<0,0001
Malattia vascolare ischemica (n;%)	463 (24,1)	341 (30,3)	122 (15,4)	<0,0001
Malattia renale (n;%)	93 (4,8)	74 (6,6)	19 (2,4)	<0,0001
BPCO (n;%)	195 (10,2)	148 (13,1)	47 (5,9)	<0,0001
Fibrillazione Atriale (n;%)	291 (15,2)	242 (21,5)	49 (6,2)	<0,0001
Embolia Polmonare (n;%)	46 (2,4)	35 (3,1)	11 (1,4)	0,015
Scopenso cardiaco congestizio (n;%)	112 (5,8)	91 (8,1)	21 (1,7)	<0,001
Cancro (n;%)	261 (13,6)	174 (15,4)	87 (11)	0,005

Tabella 1

### Sede dei sanguinamenti maggiori in pazienti stratificati per età

	Totale n=1919	Età ≥ 75 anni n=1127	Età < 75 anni n=792	p value
Emorragia cerebrale (n; %)	959 (50)	612 (54,3)	347 (43,8)	<0,0001
Ematoma cerebrale (n; %)	517 (27)	328 (29,1)	189 (23,9)	0,0126
Ematoma subdurale (n; %)	246 (13)	181 (16,1)	65 (8,2)	<0,0001
Emorragia Subaracnoidea (n; %)	196 (10)	103 (9,1)	93 (11,7)	0,0755
Emorragia Gastrointestinale (n; %)	476 (25)	301 (26,7)	175 (22,1)	0,0245
Tratto superiore (n; %)	236 (12)	136 (12,1)	100 (12,6)	0,7669
Tratto inferiore (n; %)	240 (12,5)	165 (14,6)	75 (9,5)	0,0010
Ematuria (n; %)	151 (7,9)	104 (9,2)	47 (5,9)	0,011
Emottisi (n; %)	76 (3,9)	38 (3,3)	38 (4,8)	0,145
Epistassi (n; %)	36 (1,9)	33 (2,9)	3 (4,5)	0,0001
Traumi muscolo-scheletrici (n; %)	127 (6,6)	31 (2,8)	96 (12,1)	<0,0001
Ginecologici (n; %)	57 (2,9)	6 (0,5)	51 (6,4)	<0,0001
Oculari (n; %)	2 (0,1)	0 (0)	2 (0,3)	0,332

Tabella 2

Edoxaban ha registrato, in termini assoluti, il minor numero di accessi in PS per sanguinamento maggiore.

Nella popolazione di pazienti di età  $\geq 75$  anni edoxaban è stato associato al minor numero di sanguinamenti maggiori.

menti intracranici, 476 (25%) sanguinamenti gastrointestinali, 36 (2%) fenomeni di epistassi e 76 (4%) emottisi. Gli altri sanguinamenti sono stati di natura ginecologica, oculare o associati a trauma (Tabella 2.).

Valutando l'incidenza dei sanguinamenti maggiori, in considerazione della presenza di una terapia antitrombotica, sono stati registrati 439 eventi in corso di terapia anticoagulante e 597 in presenza di terapia antiaggregante. Dei 439 eventi in terapia anticoagulante 169 si sono verificati in pazienti in terapia con eparina a basso peso molecolare e 279 in pazienti in terapia con anticoagulanti orali. Analizzando questi ultimi è stato evidenziato un aumento statisticamente significativo di eventi nel braccio warfarin rispetto al braccio DOAC (213 con warfarin versus 66 con DOAC;  $p < 0,0001$ ). Rispetto alla sede del sanguinamento, nei pazienti in trattamento con DOAC, tra gli eventi maggiori, sono state riportate 22 emorragie gastrointestinali (10 per dabigatran, 6 per rivaroxaban, 5 per apixaban, 1 per edoxaban) e 36 emorragie cerebrali (14 per dabigatran, 12 per rivaroxaban, 9 per apixaban, 1 per edoxaban). In Tabella 3 vengono riportati i tassi di eventi relativi alle singole molecole in rapporto alla distribuzione dei farmaci sul territorio.

#### Pazienti di età $\geq 75$ anni

Nello studio sono stati analizzati 1.127 sanguinamenti maggiori occorsi in pazienti di età  $\geq 75$  anni (Figura 1); rispetto alla popolazione di età  $< 75$  anni, questi presentavano una maggiore incidenza di FA (21,5% vs 6,2%;  $p < 0,0001$ ), di embolia polmonare (3,1% vs 1,4%;

$p < 0,015$ ) e di fattori di rischio cardiovascolare (Tabella 1). Il 96,2% dei pazienti con età  $\geq 75$  anni presentava un  $CHA_2DS_2-VASc > 2$  rispetto al 37,4% della popolazione più giovane ( $p < 0,0001$ ).

Analizzando la sede degli eventi emorragici, sono stati riportati 612 sanguinamenti intracranici in pazienti di età  $\geq 75$  anni e 347 in pazienti di età  $< 75$  anni ( $p < 0,0001$ ); 301 sanguinamenti gastrointestinali in pazienti di età  $\geq 75$  anni e 175 in pazienti di età  $< 75$  anni ( $p < 0,02$ ); 33 fenomeni di epistassi in pazienti di età  $\geq 75$  anni e 3 in pazienti di età  $< 75$  anni ( $p < 0,0001$ ) (Figura 2).

Rispetto alla terapia anticoagulante, sono stati registrati 353 eventi emorragici maggiori in pazienti di età  $\geq 75$  anni e 86 in pazienti di età  $< 75$  anni ( $p < 0,0001$ ). (Tabella 4). In considerazione della diversa terapia anticoagulante, nei pazienti anziani sono stati registrati 175 eventi maggiori in warfarin versus 53 eventi in DOAC ( $p < 0,0001$ ); l'incidenza di sanguinamento maggiore all'interno del gruppo DOAC ha mostrato differenze statisticamente significative ( $p = 0,0042$ ) (Tabella 5). Quando le molecole sono state confrontate tra di loro i risultati sono stati i seguenti: 3 eventi in edoxaban versus 21 in dabigatran ( $p = 0,0005$ ), 16 in rivaroxaban ( $p = 0,0057$ ) e 13 in apixaban ( $p = 0,02439$ ); 13 eventi in apixaban vs 21 dabigatran ( $p = 0,2264$ ), 16 in rivaroxaban ( $p = 0,7086$ ); 16 eventi in rivaroxaban vs 21 in dabigatran ( $p = 0,5073$ ).

La mortalità a breve termine (30 giorni) è risultata essere 6.8% ( $n = 77$ ) nei pazienti con età  $\geq 75$  anni rispetto a 2.5% ( $n = 20$ ) nei pazienti con età  $< 75$  anni ( $p < 0,0001$ ).

Il computo dei giorni di sopravvivenza ha dimostrato una

#### Incidenza sanguinamenti maggiori in pazienti in terapia con DOAC nel territorio di riferimento

Farmaco su territorio n=10399	Sanguinamento maggiore		Sanguinamento cerebrale		Sanguinamento gastrointestinale	
	Totale eventi	Tasso eventi	Totale eventi	Tasso eventi	Totale eventi	Tasso eventi
Dabigatran (n=3373)	26	0,77	14	0,42	10	0,30
Rivaroxaban (n=4046)	21	0,52	12	0,30	6	0,15
Apixaban (n=2141)	15	0,70	9	0,42	5	0,23
Edoxaban (n=839)	4	0,48	1	0,12	1	0,12

Tabella 3

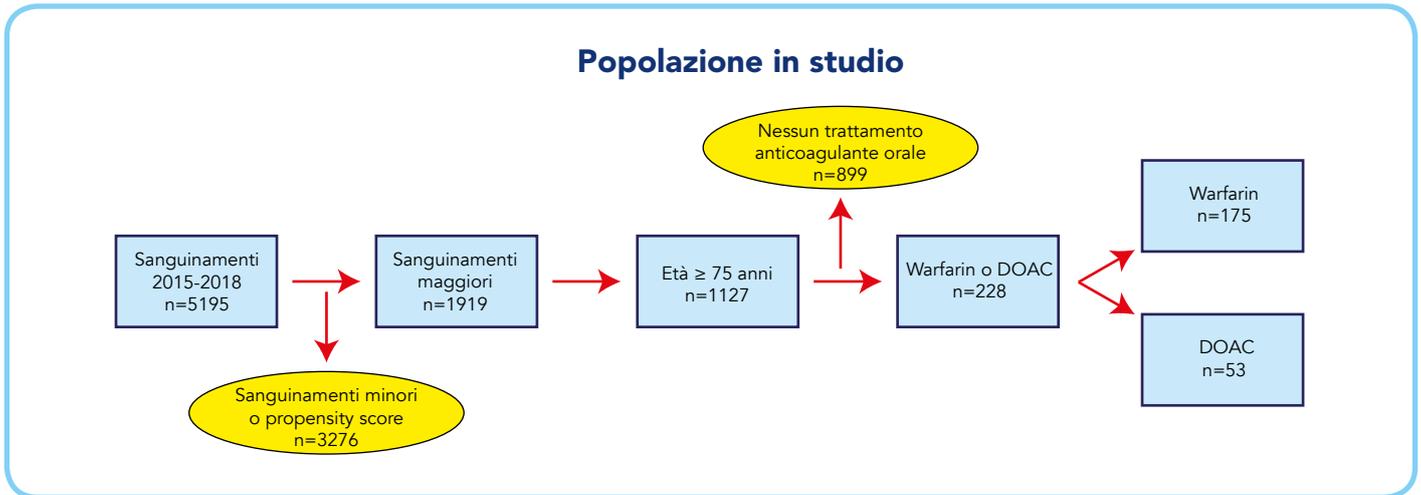


Figura 1

significatività statistica tra pazienti con età  $\geq 75$  anni versus pazienti con età  $< 75$  anni ( $4.4 \pm 1,6$  giorni nei pazienti con età  $\geq 75$  anni vs  $6.6 \pm 0,7$  nei pazienti con età  $< 75$  anni;  $p < 0,0001$ ).

#### Discussione

La presente analisi è stata condotta con lo scopo di valutare l'incidenza dei sanguinamenti maggiori in corso di terapia anticoagulante in una coorte di pazienti con età avanzata ( $\geq 75$  anni). I dati si riferiscono agli accessi rilevati in PS durante un periodo di osservazione di 4 anni, prendendo come riferimento il Distretto Sanitario Nord-Ovest

della Toscana. È stato utilizzato il Propensity Score Matching per rendere omogenea la popolazione analizzata rispetto all'evento emorragico maggiore. Dal numero di accessi per eventi emorragici ( $n=5.195$ ) sono stati esclusi gli eventi minori. Nei pazienti con età  $\geq 75$  anni l'emorragia maggiore e la morte a breve termine sono risultate una volta e mezzo e quattro volte quella dei pazienti con età inferiore a 75 anni. In particolare, i pazienti in trattamento con DOAC hanno dimostrato una minore incidenza di emorragia (4,7%) rispetto ai pazienti in terapia con warfarin (15,5%);  $p < 0,0001$ . Edoxaban ha presentato il numero minore in termini assoluti di accessi in pronto soccorso per emorragia maggiore (0,2%) e dabigatran il più elevato (1,9%), in assenza di differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la mortalità a breve termine. Lo stesso trend è emerso tenendo conto della diversa disponibilità dei farmaci sul territorio laddove, per raggiungere una significatività statistica, sarebbe stato necessario un campione più numeroso. I trial clinici hanno dimostrato la non inferiorità dei DOAC rispetto al warfarin nel prevenire lo stroke e l'embolismo sistemico con riduzione del rischio di emorragia cerebrale, in assenza di differenze tra i singoli DOAC (24). Numerosi lavori riportano un inaspettato incremento dell'emorragia gastrointestinale, soprattutto in pazienti con età  $\geq 75$  anni (25). Il Registro Danese ha rilevato che il rischio annuale di sanguinamento era pari al 3% per apixaban, 2,4% per dabigatran,

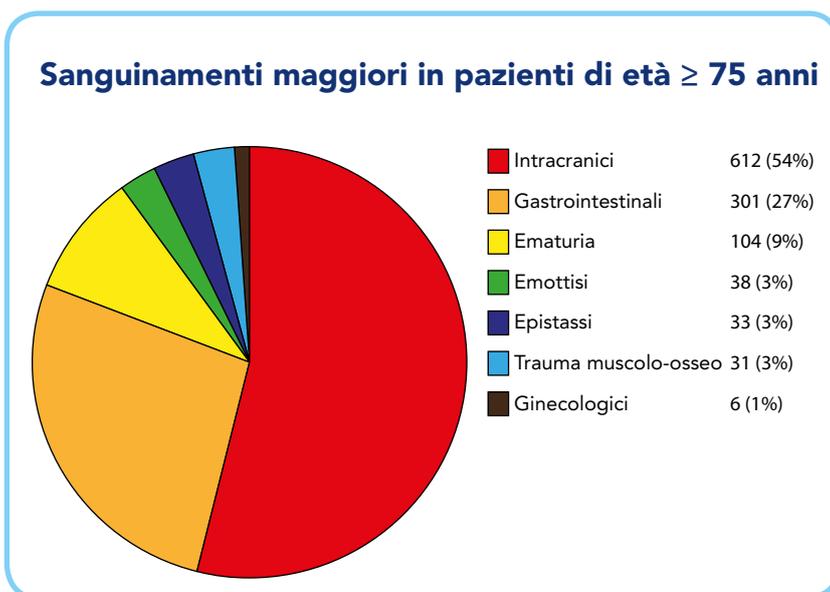


Figura 2

5% per warfarin e 5.3% per rivaroxaban (26). La letteratura riguardante le survey di real life svolge un ruolo esplorativo addizionale per la valutazione del rischio di sanguinamento in relazione ai singoli anticoagulanti orali. Anche se i DOAC hanno dimostrato un profilo di sicurezza migliore rispetto agli AVK, ulteriori trial di confronto diretto e/o studi di survey multicentrici sono necessari per valutare la reale incidenza di sanguinamenti maggiori nella real life e l'eventuale differenza, se esiste, tra i singoli DOAC.

#### Limiti della survey

Questa analisi monocentrica può non essere considerata rappresentativa della popolazione in generale.

Lo studio è stato sviluppato per valutare l'incidenza del sanguinamento nella popolazione di una comunità afferente ad un unico distretto ospedaliero in Toscana e non è stata effettuata un'analisi sui pazienti stratificati per diverse fasce di età, ma solo in pazienti con età  $\geq$  o  $<$  di 75 anni. La metodologia usata non è scevra dal rischio

Questa analisi di mondo reale condotta su un'ampia popolazione di pazienti con accesso al PS per un evento emorragico, conferma come i pazienti in trattamento con DOAC mostrino una bassa incidenza di sanguinamenti maggiori rispetto ai pazienti in trattamento con warfarin. Nella casistica considerata, tra tutti i DOAC, edoxaban ha dimostrato il minor numero di eventi di sanguinamento maggiore nella popolazione di pazienti di età  $\geq$  75 anni.

di non aver raccolto tutti gli eventi verificatisi in pazienti in terapia anticoagulante residenti nel territorio di riferimento. In considerazione della diversa epoca di commercializzazione dei quattro DOAC, la distribuzione della prescrizione delle singole molecole sul territorio non è stata omogenea. L'analisi di un campione più numeroso e bilanciato sarebbe utile per confermare i risultati.

#### Incidenza dei sanguinamenti maggiori in considerazione della terapia in atto

	Totale n=1919	Età $\geq$ 75 anni n=1127	Età $<$ 75 anni n=792	p value
Anticoagulanti (n;%)	439 (22,9)	353 (31,3)	86 (10,9)	<0,0001
Warfarin (n;%)	213 (11,1)	175 (15,5)	38 (4,8)	<0,0001
DOAC (n;%)	66 (3,4)	53 (4,7)	13 (1,6)	<0,0001
Antiaggreganti (n;%)	597 (31,1)	442 (39,2)	155 (19,6)	<0,0001
Aspirina (n;%)	454 (23,7)	325 (28,8)	129 (16,3)	<0,0001
Anticoagulanti + antiaggreganti (n;%)	58 (13,9)	41 (16,5)	17 (10,1)	0,063
Nessun trattamento (n;%)	980 (51,1)	402 (35,7)	578 (73,0)	<0,0001

Tabella 4

#### Incidenza dei sanguinamenti maggiori in pazienti in terapia con warfarin o DOAC stratificati per età

	Emorragia maggiore			p value	
	Età $\geq$ 75 n=1127	Età $<$ 75 n=792	p value	Età $\geq$ 75	Età $<$ 75
Warfarin (n;%)	175 (15,5)	38 (4,8)	<0,0001	<0,0001	0,0006
DOAC (n;%)	53 (4,7)	13 (1,6)	<0,0001		
Dabigatran (n;%)	21 (1,9)	5 (0,6)	0,026	0,0042	0,2681
Rivaroxaban (n;%)	16 (1,4)	5 (0,6)	0,121		
Apixaban (n;%)	13 (1,2)	2 (0,3)	0,033		
Edoxaban (n;%)	3 (0,2)	1 (0,1)	0,647		

Tabella 5

## Conclusioni

I dati derivanti da questa analisi di mondo reale condotta su un'ampia popolazione di pazienti caratterizzata da presentazione al PS per un evento emorragico, confermano come, in corso di terapia anticoagulante, i pazienti in trattamento con DOAC mostrino una bassa incidenza di sanguinamenti maggiori rispetto ai pazienti in trattamento con warfarin. I dati sono maggiormente consistenti per la popolazione con età  $\geq 75$  anni, dove è comunque presente un aumentato rischio tromboembolico ed emorragico. Nella casistica considerata, tra tutti i DOAC, edoxaban ha dimostrato il minor numero di eventi di sanguinamento maggiore nella popolazione di pazienti di età  $\geq 75$  anni.

## Bibliografia

- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
- Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15
- Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010;363(19):1877
- Mahajan R. Real world data: Additional source for making clinical decisions. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015 Aug;5(2):82
- Nallamothu BK, Hayward RA, Bates ER. Beyond the randomized clinical trial: the role of effectiveness studies in evaluating cardiovascular therapies. *Circulation.* 2008 Sep 16;118(12):1294-303
- Vogel T, Geny B, Kaltenbach G, Lang PO. Anticoagulation in atrial fibrillation in the elderly: the geriatrician point of view with a focus on the direct oral anticoagulants]. *Rev Med Interne.* 2015;36(1):22-30. French
- Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med.* 2004;164(20):2260-5
- Heeringa J, van der Kuip dA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime 2. risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *eur Heart J* 2006;27:949-53
- Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held c, Hylek eM, Lopes Rd,Oldgren J, Siegbahn A, Stewart RA, White Hd, Granger cB, Wallentin L, ARIStOtLe and StABILItY Investigators. the ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation.*eur Heart J* 2016;37:1582-1590
- Kato et al. Ageing Research Reviews (2019) 49; 115-124
- Andreotti F. et al. *Eur. Heart J.* (2015) 36; 3238-3249
- Pengo V, Legnani c, noventa F, Palareti G. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception cohort Study. *Thromb Haemost.* 2001;85(3):418-22
- Hajjar eR, Hanlon Jt, Artz MB et al. Adverse drug reaction risk factors in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2003;1(2):82-9
- Salvi F, et al. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf.* 2012;35(Suppl 1):29-45
- Fang Mc, chang Y, Hylek eM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Annals of internal medicine.* 2004; 141:745-752
- Leiss W., Méan M., Limacher A., et al. Polypharmacy is Associated with an Increased Risk of Bleeding in Elderly Patients with Venous Thromboembolism. *J Gen Intern Med.* 2014; 30(1):17-24
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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; 237:263-272.
- Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010 Jan;8(1):202-4.
- 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(9921): 955-962.
- Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa Ettl. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;145:105-12
- Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GYH. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2016 Jun 16;353:i3189.18.

# Applicazioni cliniche del Dutch Lipid Score e stima del rischio nei pazienti affetti da Ipercolesterolemia Familiare eterozigote

Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna*

L'ipercolesterolemia Familiare eterozigote è una condizione genetica, autosomica dominante, derivata da mutazioni del DNA ed è associata ad aumento massivo dei livelli di colesterolemia LDL con un importante aumento del rischio di malattie cardiovascolari. In Europa la diagnosi si pone usualmente con l'applicazione del Dutch Lipid Score.

L'ipercolesterolemia Familiare eterozigote è una condizione genetica, autosomica dominante, derivata da diverse possibili mutazioni del DNA associate ad aumento massivo dei livelli di colesterolemia LDL dall'età giovane-adulta e con un importante aumento del rischio di malattie cardiovascolari. La sua frequenza varia nei vari Paesi da 1/200 a 1/500 in popolazione generale, quindi è altamente prevalente (1). Tuttavia ad oggi si stima che sia una patologia potenzialmente severa, altamente sottodiagnosticata e sottotrattata (2).

L'ipercolesterolemia Familiare eterozigote è nella maggior parte dei casi causata da mutazioni (in eterozigosi) con perdita di funzione nel gene LDLR, da mutazioni (in eterozigosi) nel gene APOB che alterano il dominio di legame dell'apolipoproteina B con il recettore LDL, o da mutazioni, (in eterozigosi) con guadagno di funzione nel gene PCSK9 (3).

Da un punto di vista clinico, in Europa la diagnosi si pone usualmente con l'applicazione di uno score validato in prima battuta in Olanda (dove lo screening dell'ipercolesterolemia familiare è strutturato da decenni sulla popolazione generale): il Dutch Lipid Score (Tabella 1) (4). Questo Score è altamente affidabile, ma richiede un'applicazione corretta. In primis, è necessario applicarlo dopo aver escluso cause secondarie di ipercolesterolemia (Tabella 2). È da notare che le cause comuni di ipercolesterolemia (dieta non corretta, impiego di corticosteroidi a basso dosaggio o a giorni alterni, tiazidici) non possono mascherare facilmente una diagnosi di Ipercolesterolemia Familiare eterozigote, perché il loro impatto è relativamente scarso. Il Dutch Lipid Score si basa su 5 punti nodali: storia familiare, storia clinica, esame fisico, valori di LDL-Colesterolo pre-terapia e diagnosi genetica. Lo Score è apparentemente semplice, ma la

Il Dutch Lipid Score si basa su 5 punti nodali: storia familiare, storia clinica, esame fisico, valori di LDL-Colesterolo pre-terapia e diagnosi genetica.

diagnosi di Xantoma tendineo e Arco corneale non sono sempre semplici da riconoscere ad occhio nudo, specie da colleghi non allenati. L'interpretazione del concetto di patologia cardiovascolare precoce sta diventando complessa, perché spesso i pazienti giovani hanno parenti di primo grado che hanno avuto eventi in età leggermente superiore a quanto previsto dallo Score, ma essendo sotto trattamento preventivo (che in teoria avrebbe dovuto allontanare/prevenire l'evento). Ricordiamo inoltre di considerare sottostime della colesterolemia LDL, qualora questa venga calcolata con la formula di Friedewald e la trigliceridemia si avvicini al valore soglia di 400 mg/dl. La diagnosi è certa per Score >8, probabile per Score compreso fra 6 e 8, possibile per Score compreso fra 3 e 5 ed improbabile per score inferiori a 3 (5).

Il riconoscimento precoce dell'Ipercolesterolemia Familiare eterozigote è essenziale in quanto il rischio di complicanze cardiovascolari (o di loro recidive!) in questi soggetti è da 3 a 10 volte superiore rispetto a quello dei un soggetto normocolesterolemico, in primi per la precocità dell'esposizione ad un fattore di rischio maggiore, ed in seconda battuta per i livelli dello stesso, usualmente molto maggiori rispetto a quelli dei pazienti affetti da ipercolesterolemia poligenica.

In un recente studio inglese è stato osservato che in prevenzione primaria i soggetti affetti da Ipercolesterolemia Familiare eterozigote rispetto ai non affetti hanno un rischio di sviluppare coronaropatie 10 volte superiore e di TIA/stroke quasi 7 volte maggiore su 13 anni di osservazione (6). Ma cosa condiziona il rischio dei pazienti affetti da Ipercolesterolemia Familiare eterozigote? Esattamente gli stessi fattori che condizionano il rischio della popolazione generale! (Tabella 3) (7).

Il paziente affetto da Ipercolesterolemia Familiare eterozigote dovrebbe essere gestito a priori come se fosse un paziente ad alto rischio cardiovascolare e quindi ottenere una riduzione della colesterolemia LDL inferiore ad almeno 100 mg/dl (se non inferiore a 70 mg/dl, in prevenzione secondaria) o almeno una riduzione del 50% rispetto al basale, con tutti i mezzi terapeutici disponibili, privilegiando statine ad alta efficacia associate ad ezetimibe (8). Considerando i valori basali di colesterolo-

### Dutch Lipid Score per il riconoscimento clinico dei pazienti affetti da Ipercolesterolemia Familiare eterozigote

	Punti
<b>STORIA FAMILIARE</b>	
Parenti di primo grado con coronaropatia prematura (55 anni negli uomini, <60 anni nelle donne)	1
Parenti di primo grado con colesterolo $\geq 310$ mg/dL (o >95° percentile del Paese)	1
Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale	2
Bambini $\geq 230$ mg/dL (o >95° percentile del Paese)	2
<b>STORIA CLINICA</b>	
Soggetto con coronaropatia prematura (<55 anni negli uomini, <60 anni nelle donne)	2
Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (<55 anni negli uomini, <60 anni nelle donne)	1
<b>ESAME FISICO</b>	
Xantoma tendineo	6
Arco corneale in un soggetto con età <45 anni	4
<b>RISULTATI BIOCHIMICI (COLESTEROLO LDL)</b>	
>325 mg/dL	8
251-325 mg/dL	6
191-250 mg/dL	3
155-190 mg/dL	1
<b>DIAGNOSI GENETICA</b> (Mutazione causative nota nei geni)	
	<b>8</b>

Tabella 1

### Cause di ipercolesterolemia secondaria da escludere e/o gestire prima di applicare il Dutch Lipid Score

- Ipotiroidismo scompensato (causa più frequente)
- Anoressia nervosa (prime fasi)
- Sindrome nefrosica
- Ittero ostruttivo
- Cirrosi biliare primitiva
- Cause iatrogene (progestinici, ciclosporina, tacrolimus)

Tabella 2

lemia LDL, usualmente molto elevati in questi pazienti, ed i target terapeutici particolarmente ambiziosi, questi pazienti possono ottenere un vantaggio significativo dall'impiego di ezetimibe associato ad atorvastatina 20-80 mg o rosuvastatina 10-40 mg, trattamenti fortemente sotto utilizzati in Italia (9).

Quanto questo approccio non sia sufficiente a targettizzare il paziente (specie in prevenzione secondaria) o non sia ben tollerato, hanno piena indicazione gli inibitori della "Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9" (PCSK9) (10,11), farmaci estremamente efficaci ed usualmente molto ben tollerati.

#### Bibliografia

1. Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, Galicia-Garcia U, Ostolaza H, Martin C. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 1;19(11). pii: E3426. doi: 10.3390/ijms19113426.
2. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration, Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, Stevens CAT, Akram A, Freiburger T, Hovingh GK, Kastelein JJP, Mata P, Raal FJ, Santos RD, Soran H, Watts GF, Abifadel M, Aguilar-Salinas CA, Al-Khnifsawi M, AlKindi FA, Alnouri F, Alonso R, Al-Rasadi K, Al-Sarraf A, Ashavaid TF, Binder CJ, Bogsrud MP, Bourbon M, Bruckert E, Chlebus K, Corral P, Descamps O, Durst R, Ezhov M, Fras Z, Genest J, Groselj U, Harada-Shiba M, Kayikcioglu M, Lalic K, Lam CSP, Latkovskis G, Laufs U, Liberopoulos E, Lin J, Maher V, Majano N, Marais AD, März W, Mirrakhimov E, Miserez AR, Mitchenko O, Nawawi HM, Nordestgaard BG, Paragh G, Petrulioniene Z, Pojskic B, Postadzhyan A, Reda A, Reiner Ž, Sadoh WE, Sahebkar A, Shehab A, Shek AB, Stoll M, Su TC, Subramaniam T, Susekov AV, Symeonides P, Tilney M, Tomlinson B, Truong TH, Tselepis AD, Tybjærg-Hansen A, Vázquez-Cárdenas A, Viigimaa M, Vohnout B, Widén E, Yamashita S, Banach M, Gaita D, Jiang L, Nilsson L, Santos LE, Schunkert H, Tokgözoğlu L, Car J, Catapano AL, Ray KK; EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) Investigators. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis.* 2018;277:234-255. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051.
3. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis

#### Fattori condizionanti il rischio cardiovascolare dei pazienti affetti da Ipercolesterolemia Familiare eterozigote

- Sesso maschile
- Precocità della slatentizzazione dell'ipercolesterolemia
- Esposizione al fumo di sigaretta
- Dislipidemia aterogena (alti trigliceridi e/o basso HDL)
- Iperlipoproteinemia (a)
- Sindrome Metabolica/Diabete di tipo 2
- Danno d'organo precoce

Tabella 3

- and treatment. *J Clin Invest.* 2003; 111: 1795-1803.
4. Alonso R, Perez de Isla L, Muñoz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL, Mata P. Familial Hypercholesterolaemia Diagnosis and Management. *Eur Cardiol.* 2018;13(1):14-20. doi: 10.15420/ecr.2018:10:2.
5. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Dec 7;3:17093. doi: 10.1038/nrdp.2017.93.
6. Iyen B, Qureshi N, Kai J, Akyea RK, Leonardi-Bee J, Roderick P, Humphries SE, Weng S. Risk of cardiovascular disease outcomes in primary care subjects with familial hypercholesterolaemia: A cohort study. *Atherosclerosis.* 2019;287:8-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.017.
7. Sarraju A, Knowles JW. Genetic Testing and Risk Scores: Impact on Familial Hypercholesterolemia. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:5. doi: 10.3389/fcvm.2019.00005.
8. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis.* 2018;277:483-492. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859.
9. Arca M, Ansell D, Aversa M, Fanelli F, Goryca K, Iorga ŞR, Maggioni AP, Paizis G, Tomic R, Catapano AL. Statin utilization and lipid goal attainment in high or very-high cardiovascular risk patients: Insights from Italian general practice. *Atherosclerosis.* 2018;271:120-127. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.024.
10. Colletti A, Derosa G, Cicero AF. Retargeting the management of hypercholesterolemia - focus on evolocumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1365-76. doi: 10.2147/TCRM.S116679.
11. Bove M, Cicero AFG, Borghi C. Emerging drugs for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2019;24(1):63-69. doi: 10.1080/14728214.2019.1591372.

Misurazione  
a **360°**

Facile  
da **INDOSSARE**

Sempre  
**CONNESSO**



VIVI UN PASSO  
**AVANTI**

**LA TUA SALUTE,  
NELLE TUE MANI**

# M7 Intelli IT

Misura la pressione, dove e quando vuoi.



# Misurazione domiciliare della pressoria arteriosa: uno "strumento terapeutico"?

Giovambattista Desideri<sup>1</sup>, Claudio Borghi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila

<sup>2</sup> Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna

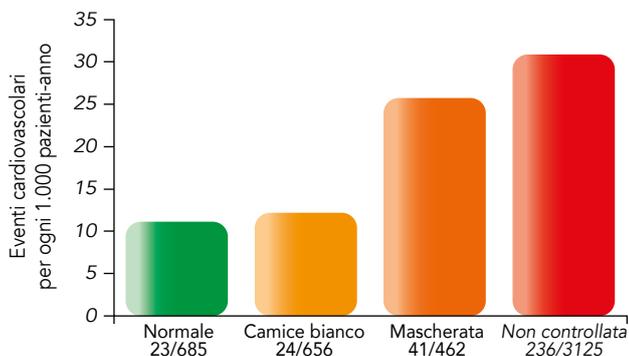
L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa è utile per una migliore caratterizzazione diagnostica dell'ipertensione arteriosa ed è al tempo stesso efficace nel migliorare l'aderenza terapeutica.

L'aggettivazione "terapeutico" (dal greco θεραπευτικός, derivato di θεραπεύω «curare») definisce qualcosa che «..è relativo alla terapia, che ha per finalità la terapia». Un'indagine strumentale – ad esempio un esame radiografico o una analisi di laboratorio – è generalmente funzionale alla terapia ma non può essere definita uno strumento terapeutico. Tuttavia, nel momento in cui l'indagine strumentale finisce per influenzare favorevolmente il successo terapeutico sia in termini di scelte di trattamento sia, soprattutto, in termini di coinvolgimento del paziente nel progetto assistenziale allora l'aggettivazione "terapeutico" appare certamente appropriata. È questo il caso dell'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa, utile per una migliore caratterizzazione diagnostica dell'ipertensione arteriosa ed al tempo stesso efficace nel migliorare l'aderenza terapeutica. La tematica è di grande attualità in quanto l'ipertensione arteriosa rappresenta oggi più che mai un problema di salute pubblica di proporzioni globali in ragione della sua elevata prevalenza e dell'enorme impatto sulle malattie cardiovascolari. Nel mondo circa 1 miliardo di persone sono affette da ipertensione arteriosa, numeri peraltro in continua ascesa. L'ipertensione non adeguatamente controllata, quando addirittura non trattata, rappresenta ancora oggi il principale determinante di

rischio delle malattie cardiovascolari. L'attuale disponibilità di trattamenti per controllare virtualmente ogni forma di ipertensione arteriosa impone la necessità di concentrare gli sforzi soprattutto sul migliore coinvolgimento del paziente nella gestione della propria condizione ipertensiva. A questo riguardo appare significativa la crescente attenzione che la letteratura scientifica sta rivolgendo agli utenti finali delle campagne di lotta all'ipertensione arteriosa, i pazienti, a cui vengono spesso dedicate specifiche "patient pages" che enfatizzano l'importanza dell'ipertensione arteriosa e del controllo della pressione arteriosa anche e soprattutto al di fuori dello studio medico: "controlla la tua pressione a casa; se sei iperteso, sapere come controllare la tua pressione è utile ed importante" sono i messaggi che sempre più spesso si leggono nelle pagine delle riviste scientifiche. Invero, la misurazione domiciliare della pressione arteriosa si va sempre di più configurando come uno "strumento terapeutico". L'attualità della tematica è stata discussa recentemente in occasione dell'edizione 2019 del congresso Attualità in Terapia Cardiovascolare, che si è svolto a Bologna nei giorni 7-8 giugno, nel corso del quale un panel esperti di prevenzione cardiovascolare, insieme a medici di medicina generale e specialisti di varie discipline intervenuti al congresso, hanno analizzato da

### Prognosi cardiovascolare in pazienti con ipertensione mascherata. I numeri sottostanti le legende per le singole colonne indicano numero di eventi/numerosità del campione

4939 pazienti ipertesi trattati e seguiti con un follow-up medio di 3.2 anni



modificata da: Bobrie G, et al. JAMA. 2004;291:1342-1349

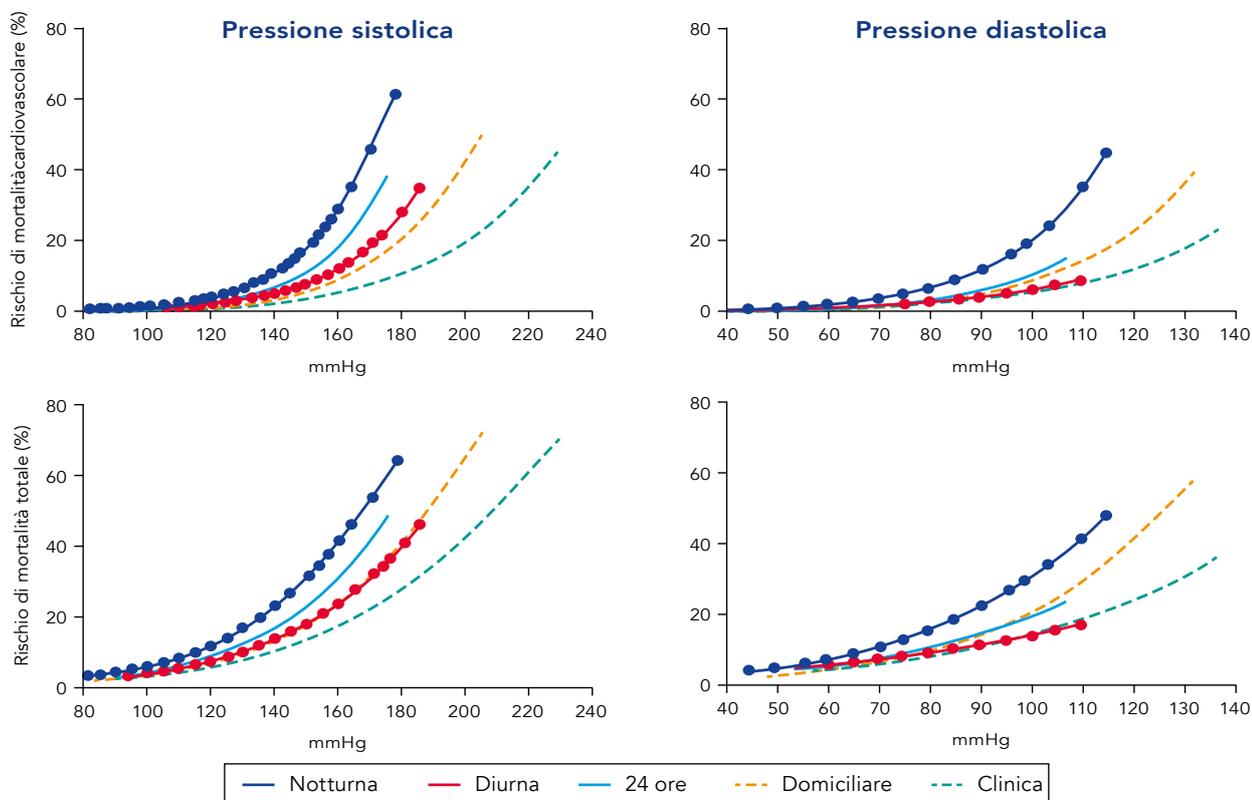
Figura 1

diverse angolazioni “il ruolo dell’automisurazione pressoria nel paziente cronico; uno strumento per l’aderenza e la persistenza” focalizzando la discussione su una serie di quesiti che sostanzialmente riflettono l’attenzione attuale della letteratura scientifica sull’argomento.

### Quali sono i vantaggi più importanti che possono derivare da un uso diffuso dell’automisurazione della pressione arteriosa?

Una misurazione accurata della pressione arteriosa è un prerequisito fondamentale per una gestione corretta dell’ipertensione, indipendentemente dalla tecnica impiegata. Un primo vantaggio derivante dall’uso del monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa è rappresentato proprio dalla possibilità di ottenere una stima accurata della pressione del paziente e di basare le decisioni terapeutiche su più misurazioni, ottenute in giorni diversi ed in orari di-

### Valore prognostico della pressione rilevata in ambito clinico, domiciliare ed ambulatoria nella popolazione generale



modificata da: Bobrie G, et al. JAMA. 2004;291:1342-1349

Figura 2

La misurazione domiciliare della pressione arteriosa consente una migliore classificazione dell'ipertensione, con identificazione dei casi di ipertensione da "camice bianco" e "mascherata". Questo aspetto appare di non trascurabile rilevanza in quanto ai diversi "fenotipi" pressori identificabili con l'uso combinato dell'automisurazione pressoria e della misurazione in ambito clinico competono diversi profili di rischio cardiovascolare.

Il diretto riscontro da parte del paziente di valori pressori non adeguatamente controllati rappresenta un momento di sensibilizzazione e di responsabilizzazione nei confronti della propria condizione di iperteso mentre la verifica di una adeguata risposta al trattamento antipertensivo, farmacologico o non farmacologico che sia, rappresenta un elemento di incoraggiamento a seguire le indicazioni terapeutiche ricevute.

versi e non condizionate dal possibile "effetto camice bianco". La possibilità di ottenere misurazioni ripetute consente anche di stimare la variabilità pressoria nel tempo (tra giorni, settimane, mesi).

La misurazione domiciliare della pressione arteriosa consente, inoltre, una migliore classificazione dell'ipertensione, con identificazione dei casi di ipertensione da "camice bianco" e "mascherata". Questo aspetto appare di non trascurabile rilevanza in quanto ai diversi "fenotipi" pressori identificabili con l'uso combinato dell'automisurazione pressoria e della misurazione in ambito clinico – vera normotensione (normale pressione clinica e automisurata), ipertensione sostenuta (aumento sia della pressione clinica che di quella automisurata), ipertensione da camice bianco (aumento della pressione clinica ma non di quella automisurata) ed ipertensione mascherata (aumento della pressione automisurata ma non di quella clinica) – competono diversi profili di rischio cardiovascolare (Figura 1).

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa, inoltre, mostra una migliore capacità predittiva del rischio di eventi cardiovascolari rispetto alla misurazione clinica (Figura 2). L'attuale disponibilità di strumenti non costosi, assai semplici da usare e che garantiscono una elevata riproducibilità delle misurazioni pressorie sono ulteriori elementi a favore di un uso sempre più diffuso dell'automisurazione della pressione arteriosa. I moderni dispositivi, peraltro, consentono di memorizzare i dati rilevati e di scongiurare, quindi, ogni eventuale tentativo di autoindulgenza del paziente nella trascrizione dei valori misurati, prevedendo spesso la possibilità di una loro teletrasmissione al medico agevolando, quindi, l'interazione medico-paziente a tutto vantaggio dell'aderenza terapeutica.

### **L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa per servire da implementare l'aderenza al trattamento antipertensivo?**

Una aderenza ottimale è di importanza strategica nella gestione delle problematiche cliniche croniche, ipertensione in primis. L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa rappresenta un prezioso strumento per il coinvolgimento del paziente e la sua fidelizzazione nei riguardi del progetto terapeutico. Il diretto riscontro da parte del paziente di valori pressori non adeguatamente controllati rappresenta un momento di sensibilizzazione e di responsabilizzazione nei confronti della propria condizione di iperteso mentre la verifica di una adeguata risposta al trattamento antipertensivo, farmacologico o non farmacologico che sia, rappresenta un elemento di incoraggiamento a seguire le indicazioni terapeutiche ricevute.

La disponibilità di misurazioni pressorie ripetute rappresenta un elemento di condivisione/concordanza medico-paziente senza dubbio utile per ridurre una eventuale inerzia terapeutica da parte del medico e per implementare l'aderenza da parte del paziente, a tutto vantaggio del controllo della pressione arteriosa (Figura 3). Quanto sopra esposto rende ragione di come l'automisurazione pressoria, favorendo l'aderenza terapeutica e, quindi, il controllo pressorio, sia evidentemente uno "strumento terapeutico cost-effective" in quanto ha tutte le potenzialità per favorire il contenimento dei costi assistenziali.

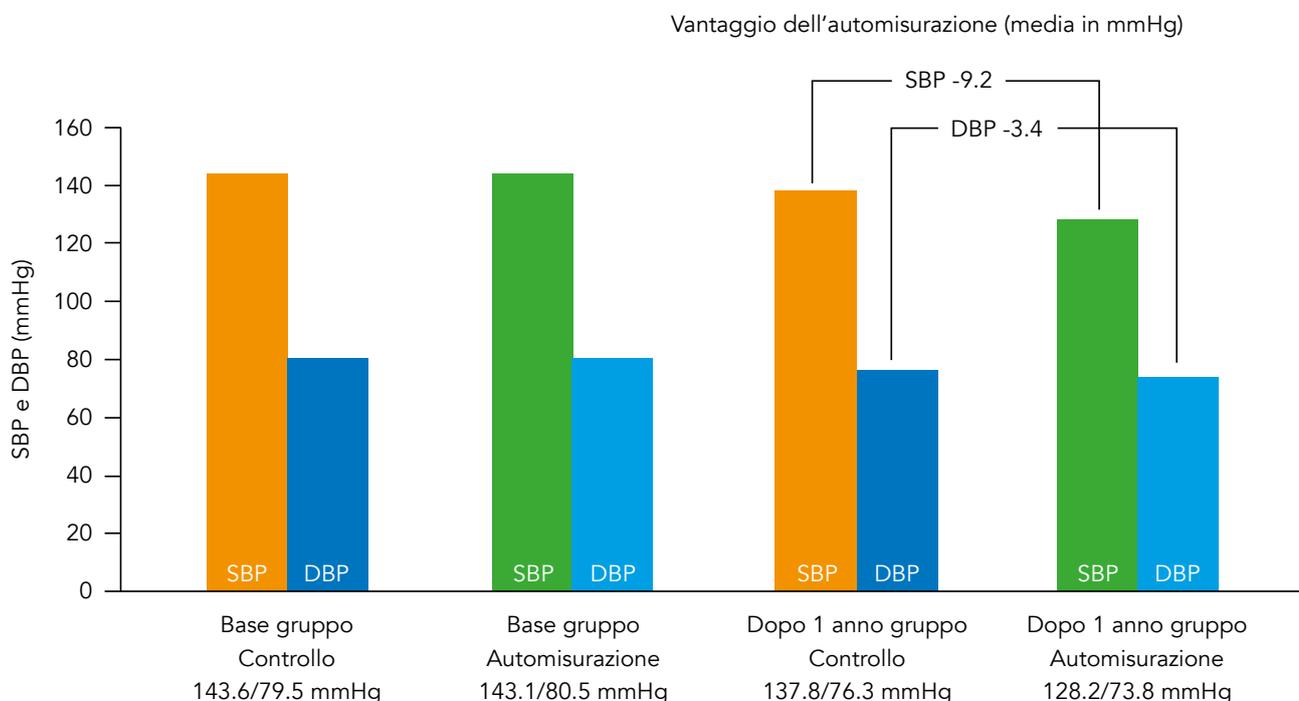
### **Quali sono le maggiori criticità nell'uso dell'automisurazione della pressione arteriosa?**

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa appare come una manovra semplice, ripetibile, affidabile ed utile nel governo complessivo del paziente con ipertensione arteriosa, senza rilevanti criticità di utilizzo. Un minimo di addestramento da parte del paziente

è quanto basta per evitare i pochi errori metodologici in cui si può incorrere nel misurare la pressione arteriosa. Il posizionamento non adeguato del bracciale rappresenta uno degli errori metodologici più spesso compiuti dal paziente. Mediamente 1 paziente su 3 non posiziona correttamente la zona rilevatrice del bracciale rispetto all'arteria omerale. Il malposizionamento di un manicotto convenzionale, causato da una sua semplice rotazione rispetto alla posizione dell'arteria, determina una significativa sovrastima dei valori pressori rispetto al posizionamento corretto. Frequenti errori di sovrastima possono indurre il medico ad incrementare in modo inappropriato la terapia anti-ipertensiva, favorendo situazioni iatrogene di ipotensione. La variabilità dei risultati dovuta al malposizionamento del bracciale, inoltre, può ridurre l'interesse e la fiducia sia del paziente verso il suo misuratore, sia del medico verso i risultati delle misurazioni. Un altro errore non infrequente è rappre-

sentato dall'uso di bracciali di dimensioni non adeguate alla circonferenza del braccio del paziente. L'uso di camere d'aria troppo strette o troppo corte (sottodimensionamento) porta ad una sovrastima della pressione arteriosa mentre l'uso di camere d'aria troppo ampie o troppo lunghe (sovradimensionamento) può portare ad una sottostima dei valori pressori. Queste due importanti criticità metodologiche sono state recentemente superate dalla commercializzazione di nuovi dispositivi con bracciali in grado di garantire una più ampia superficie di contatto ed adeguatamente dimensionati per rilevare correttamente la pressione nella larga maggioranza dei pazienti, senza risentire in modo rilevante del posizionamento rispetto all'arteria brachiale. La possibilità di una scarsa attendibilità dei valori riferiti al medico (valori riportati in maniera non accurata, omissione di valori, aggiunta di valori non misurati) appare oggi superata dai moderni apparecchi che, come

### Migliore controllo pressorio sistolico (SBP) e diastolico (DBP) in pazienti ipertesi a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato che praticavano l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa



modificata da Bobrie G, et al. *J Hypertens* 2008;26:1715-25

Figura 3

già detto, possono memorizzare i valori pressori ed eventualmente trasmetterli direttamente al medico. Da ultimo, non appare inutile sottolineare come nel caso di soggetti particolarmente "attenti" al proprio stato di salute si potrebbe verificare una "nevroizzazione" da misure ripetute ma il problema appare sostanzialmente confinato a soggetti particolarmente ansiosi.

**L'uso di apparecchi non adeguatamente validati può essere un problema rilevante?**

La definizione di ipertensione arteriosa poggia sul riscontro di valori pressori al di sopra dei limiti di normalità, fissati a 140/90 per la misurazione clinica e a 135/85 per l'automisurazione domiciliare. Orbene, pur essendo ben evidente come l'ipertensione non sia solo una questione di millimetri di mercurio, è del pari evidente come una misurazione accurata dei valori pressori rappresenti necessariamente il punto di partenza per una gestione ottimale del paziente iperteso. L'uso di apparecchi validati appare, quindi, un requisito imprescindibile per poter sfruttare appieno i molteplici vantaggi derivanti dall'automisurazione della pressione arteriosa. Questo aspetto dovrebbe essere ben sottolineato al paziente che nell'acquisto dell'apparecchio può essere fuorviato da offerte particolarmente vantaggiose, soprattutto nel caso di acquisti online, dietro cui possono nascondersi apparecchi imprecisi o, comunque, non validati da rigidi protocolli internazionali.

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa offre indubbiamente molti vantaggi, tra cui la possibilità per il medico di definire scelte terapeutiche sulla scorta di quanto rilevato direttamente dal paziente, che è concretamente coinvolto nella gestione della propria condizione clinica in una logica assistenziale di "patient-centered care".

**Lo sfigmomanometro da polso può avere un suo campo di utilizzo?**

La misurazione pressoria deve essere effettuata nella pressochè totalità dei pazienti utilizzando apparecchi che rilevano la pressione a livello dell'arteria brachiale. L'unica eccezione è rappresentata da individui particolarmente obesi nei quali è ipotizzabile l'uso di manometri da polso, purchè validati. Assolutamente da evitare l'uso di apparecchi da dito o, peggio, delle varie app proposte per misurare la pressione arteriosa semplicemente premendo il polpastrello sullo schermo di uno smartphone.

**L'automisurazione della pressione arteriosa diventerà lo standard diagnostico nell'ipertensione arteriosa?**

Sia le linee guida europee che quelle americane opportunamente raccomandano l'uso dell'automisurazione della pressione arteriosa sia ai fini diagnostici – definizione della presenza di ipertensione arteriosa, di "ipertensione da camice bianco" o di "ipertensione mascherata" - che per monitorizzare risposta al trattamento (Figura 4). È interessante notare come l'automisurazione della pressione arteriosa rappresenti probabilmente il punto di confluenza di posizioni non perfettamente convergenti tra linee guida americane e linee guida europee in merito ai target pressori. Le linee guida americane, infatti, sembrano avere recepito in modo integrale le evidenze del *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT) che incoraggiano il raggiungimento di target pressori particolarmente ambiziosi, anche <120/80 mmHg, per massimizzare la resa protettiva del trattamento antipertensivo. Più prudentemente le linee guida europee segnalano per la prima volta una soglia minima di pressione arteriosa – posta a 120/70 mmHg – al di sotto della quale non

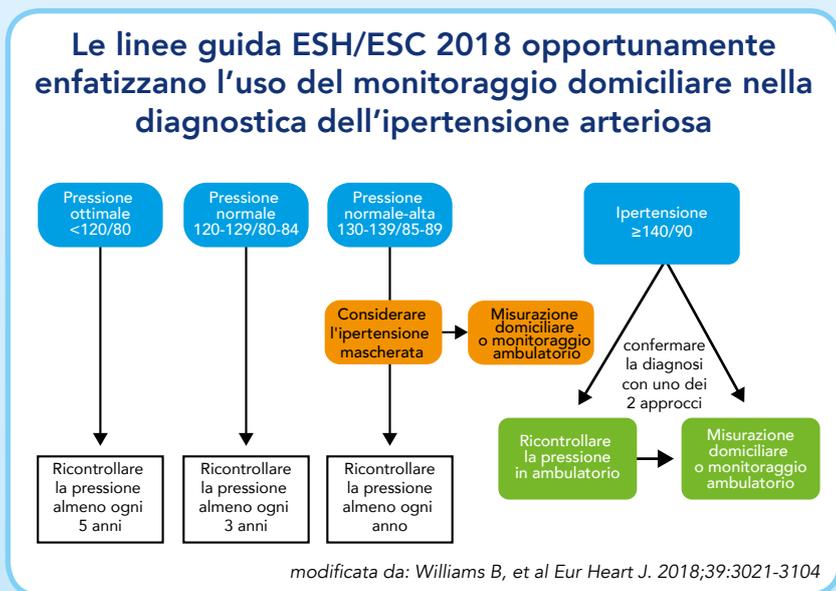


Figura 4

è consigliabile scendere, atteggiamento che evidentemente riflette il convincimento degli estensori delle linee guida di una non traslabilità immediata nella generalità dei pazienti ipertesi delle evidenze dello studio SPRINT. Non appare inutile sottolineare come lo studio SPRINT sia stato il primo studio di ampie dimensioni a prevedere che la pressione venisse nella maggioranza dei casi rilevata direttamente dal paziente in un contesto che sostanzialmente poteva replicare l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa. È evidente, quindi, che la valutazione della risposta al trattamento antipertensivo basato sull'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa si viene a configurare come lo strumento ideale per trasferire "a casa del paziente" iperteso le evidenze, prodotte dallo studio SPRINT, di una particolare efficacia protettiva dei bassi valori pressori automisurati.

#### **Quale ruolo può svolgere il farmacista nell'implementazione della gestione dell'ipertensione arteriosa?**

Le oltre 18.500 farmacie italiane rappresentano un vero e proprio "front office" del Sistema Sanitario Nazionale. È evidente, quindi, come il farmacista rappresenti un prezioso alleato di ogni campagna di implementazione del controllo della pressione arteriosa perché la farmacia è, e lo sarà sempre di più, il punto di incontro sanitario maggiormente capillarizzato sul territorio. In ragione di questa posizione strategica e delle sue specifiche competenze, il farmacista riveste un ruolo fondamentale nel fornire agli utenti preziosi consigli sui corretti stili di vita e sull'importanza di una osservanza scrupolosa delle prescrizioni terapeutiche per il trattamento dell'ipertensione e, più in generale, delle patologie croniche ricordando al paziente, soprattutto se anziano, di assumere i farmaci prescritti nei tempi e nei modi indicati dalla terapia, suggerendogli di annotare queste indicazioni e invitandolo a utilizzare i tanti strumenti che favoriscono l'aderenza.

Numerose evidenze scientifiche dimostrano in modo convincente come la compartecipazione del farmacista alla gestione dell'ipertensione arteriosa si traduca in concreti vantaggi in termini di controllo pressorio. La farmacia, peraltro, rappresenta la sede dove il paziente può anche apprendere le informazioni fondamentali sull'automisurazione della pressione arteriosa, sia direttamente dal farmacista che attraverso video tutorial e/o opuscoli informativi, e sperimentare direttamente la semplicità d'uso degli automisuratori della pressione arteriosa.

#### **Conclusioni**

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa offre indubbiamente molti vantaggi rispetto alla misurazione in ambiente clinico e può contribuire a migliorare notevolmente la gestione del paziente affetto da ipertensione arteriosa. Il suo uso nella pratica clinica è attualmente supportato da robuste evidenze scientifiche e reso più agevole dai progressi tecnologici che hanno reso accessibili a tutti strumenti semplici, affidabili e precisi che consentono di superare i più rilevanti errori metodologici rappresentati da malposizionamenti del bracciale e/o dall'uso di bracciali di dimensioni inadeguate. In una logica assistenziale di "patient-centered care", la definizione di scelte terapeutiche da parte del medico sulla scorta di quanto rilevato direttamente dal paziente, fattivamente coinvolto nella gestione della propria condizione clinica, rappresenta un chiaro esempio di quel "gioco di squadra" che ha le maggiori probabilità, mutuando il gergo calcistico, di "portare a casa il risultato".

#### **Bibliografia**

1. Fisher ND, Curfman G. Hypertension-A Public Health Challenge of Global Proportions. *JAMA*. 2018 Nov 6;320(17):1757-1759.
2. Qamar A, Braunwald E. Treatment of Hypertension: Addressing a Global Health Problem. *JAMA*. 2018 Nov 6;320(17):1751-1752.
3. Jill J. Checking Blood Pressure at Home. *JAMA* July 18, 2017 Volume 318, Number 3
4. Melville S, Burd JB. Monitoring Blood Pressure Outside of the Doctor's Office. *JAMA*. 2018;320(17):1830. doi:10.1001/jama.2018.11644
5. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):801-12.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324.
8. Margolis KL, Asche SE, Dehmer SP, et al. Long-term Outcomes of the Effects of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Among Adults With Uncontrolled Hypertension: Follow-up of a Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2018 Sep 7;1(5):e181617. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1617. PubMed PMID: 30646139; PubMed Central PMCID: PMC6324502.
9. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jul 3;310(1):46-56. doi: 10.1001/jama.2013.6549. PubMed PMID: 23821088; PubMed Central PMCID: PMC4311883.

# Edoxaban in Italia: dati di sicurezza dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza per l'anno 2018

Giuseppe Camporese<sup>1</sup>, Paolo Simioni<sup>2</sup>, Enrico Bernardi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> UOC di Angiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

<sup>2</sup> Medicina Generale, Malattie Trombotiche ed Emorragiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

<sup>3</sup> Dipartimento di Emergenza, Ospedale di Conegliano

Edoxaban è l'anticoagulante orale diretto che è stato studiato nel trial con la popolazione più ampia, in particolare con il maggior numero di pazienti con età  $\geq 75$  anni arruolati. La valutazione dei dati provenienti dal sistema RAM (AIFA) evidenzia tassi di eventi avversi emorragici con edoxaban assolutamente in linea con quelli degli altri DOACs con la rilevante eccezione dell'incidenza marcatamente più bassa di segnalazioni di eventi emorragici cerebrali all'interno della classe.

## INTRODUZIONE E CONSIDERAZIONI GENERALI

Edoxaban è un inibitore diretto del fattore X attivato sviluppato da Daiichi-Sankyo Pharmaceutical (Tokyo, Japan), approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e dall'European Medicines Agency (EMA) nel 2015, registrato per la prevenzione dell'ictus ischemico e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare (FANV), e per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP).

In generale, la dose raccomandata di edoxaban è di 60 mg al giorno, che deve essere dimezzata a 30 mg/die in caso di pazienti con peso  $\leq 60$  Kg, e/o con clearance della creatinina  $< 50$  ml/min (sia che queste condizioni siano presenti al momento della prima somministrazione, sia che si verifichino durante il trattamento), e/o in caso di contemporanea assunzione di inibitori della p-GP

(ciclosporina, dronedarone, eritromicina, chetoconazolo) (1). Nel caso del tromboembolismo venoso, il trattamento orale con edoxaban deve essere preceduto dalla somministrazione parenterale di eparina a basso peso molecolare (EBPM) o fondaparinux (FPX) per almeno 5 giorni (1,2). Queste indicazioni derivano dai risultati degli studi registrativi che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di edoxaban rispetto alla terapia standard a base di antagonisti della vitamina K (AVK) (3,4).

## LIMITI DEI TRIALS CLINICI RANDOMIZZATI E DATI DI "REAL-LIFE"

Al fine di contenere la spesa sanitaria, i soggetti competenti necessitano di informazioni attendibili e aggiornate sulle indicazioni, la sicurezza e l'efficacia di tutti i farmaci. I trial clinici randomizzati di fase III, disegnati per fornire alle Autorità Regolatorie Internazionali (es. FDA, EMA,

ecc.) le necessarie evidenze scientifiche sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci sperimentali, ai fini dell'approvazione, della successiva registrazione e dell'immissione in commercio, producono dati che normalmente non possono essere estesi alla popolazione generale, cioè "generalizzati"(5,6).

Per confermare sul lungo periodo e su popolazioni non selezionate i risultati degli studi registrativi, si rende quindi necessaria la raccolta di evidenze provenienti dal mondo reale (real-life, o real-world evidence, RWE).

La RWE è il prodotto di studi che utilizzano i dati provenienti da osservazioni della pratica clinica quotidiana e/o dalle esperienze riportate dai pazienti. Esistono diverse fonti di RWE (studi prospettici non-interventistici, registri prospettici, database retrospettivi, ecc.), la cui validità interna ed esterna può variare notevolmente a seconda del disegno.

Lo scenario reale di utilizzo di una terapia deve pertanto essere definito dall'insieme delle evidenze scaturite con le varie metodologie di studio (studi clinici randomizzati e dati di RWE). Molto spesso sono le stesse Autorità Regolatorie Internazionali che, nel programma di sviluppo di un farmaco, stimolano le Aziende Farmaceutiche ad eseguire, o addirittura commissionano, studi di sicurezza post-autorizzazione (PASS), che vengono iniziati immediatamente dopo l'approvazione e l'immissione in commercio di quel dato farmaco.

La RWE è oggi ritenuta praticamente indispensabile, in quanto in grado di:

- integrare le conoscenze derivanti dagli studi randomizzati, fornendo un'immagine più rappresentativa della pratica clinica quotidiana;
- confermare sul lungo termine i dati di efficacia e sicurezza emersi dagli studi registrativi e la validità delle loro osservazioni in popolazioni non selezionate;
- valutare l'aderenza e la *compliance* al trattamento, le tendenze prescrittive e la bontà delle analisi farmaco-economiche.

Edoxaban rappresenta, in linea temporale, l'ultimo degli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOACs) ad essere stato immesso sul mercato. I dati clinici disponibili per le altre molecole appartenenti alla classe dei DOACs, cioè dabigatran, apixaban e rivaroxaban, provengono sia dai rispettivi studi registrativi, sia da studi sul trattamento prolungato, sia, come nel caso di rivaroxaban, da PASS già pubblicati (per la FANV (7) e per il TEV)(8), o nel caso di apixaban, da PASS appena

Per confermare sul lungo periodo e su popolazioni non selezionate i risultati degli studi registrativi è necessaria la raccolta di evidenze provenienti dal mondo reale, cioè di dati provenienti da osservazioni della pratica clinica quotidiana e/o dalle esperienze riportate dai pazienti.

completati, ma non ancora pubblicati (EUPAS13180, EUPAS14786, EUPAS5177, EUPAS5184) (9-10).

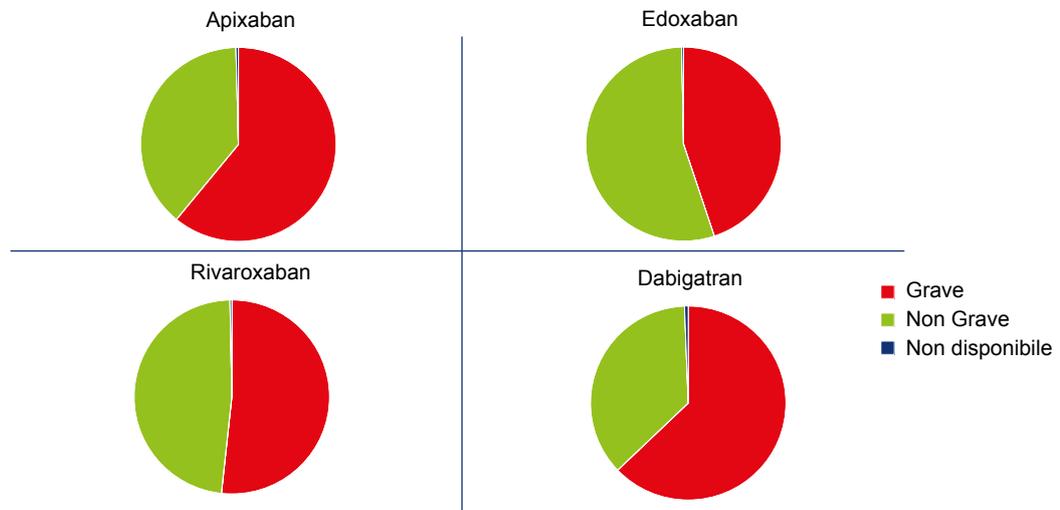
Daiichi-Sankyo ha attivato i PASS concordati con le Autorità Regolatorie, denominati ETNA-VTE (EUPAS15504)(11) per i pazienti con tromboembolismo venoso (TEVI), ed ETNA-AF (EUPAS8896) (12) per i pazienti con FANV, come parte integrante del Risk Management Plan del farmaco. Gli studi ETNA, i cui risultati definitivi saranno disponibili nel prossimo biennio, si propongono di ottenere dati real-life riguardo all'efficacia (incidenza di TEV ricorrente sintomatico, ictus ischemico, eventi embolici sistemici) e alla sicurezza (incidenza di sanguinamenti di qualsiasi entità e tipologia, eventi avversi farmaco-correlati, ospedalizzazione correlata ad eventi cardiovascolari, mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause) di edoxaban nel trattamento a lungo termine (18 mesi nell'ETNA-VTE, 4 anni nell'ETNA-AF) in pazienti non-selezionati.

## I DATI DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

L'AIFA rende disponibile al pubblico un sistema di accesso online ai dati delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a medicinali (ADR) effettuate dagli operatori sanitari, registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Il sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali) consente di accedere alle segnalazioni registrate a partire dal 2002, organizzate per anno di inserimento nella RNF e aggiornate con cadenza trimestrale (13).

Le informazioni ricavabili dal sistema RAM comprendono: numero totale di segnalazioni registrate nella RNF, suddivise per anno; numero e percentuale di segnalazioni per livello di gravità, per sesso e fascia di età; numero e percentuale di reazioni avverse aggregate per apparato o organo interessato; numero e percentuale di reazioni avverse aggregate in maniera più dettagliata (PT - Preferred Term) all'interno di ogni Classe Sistemica Organica.

### Rapporto segnalazioni eventi avversi gravi/non gravi (dati AIFA 2018)



Evento Avverso Grave: morte; pericolo di vita; ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione; evento rilevante da un punto di vista clinico; incapacità o inabilità permanente.

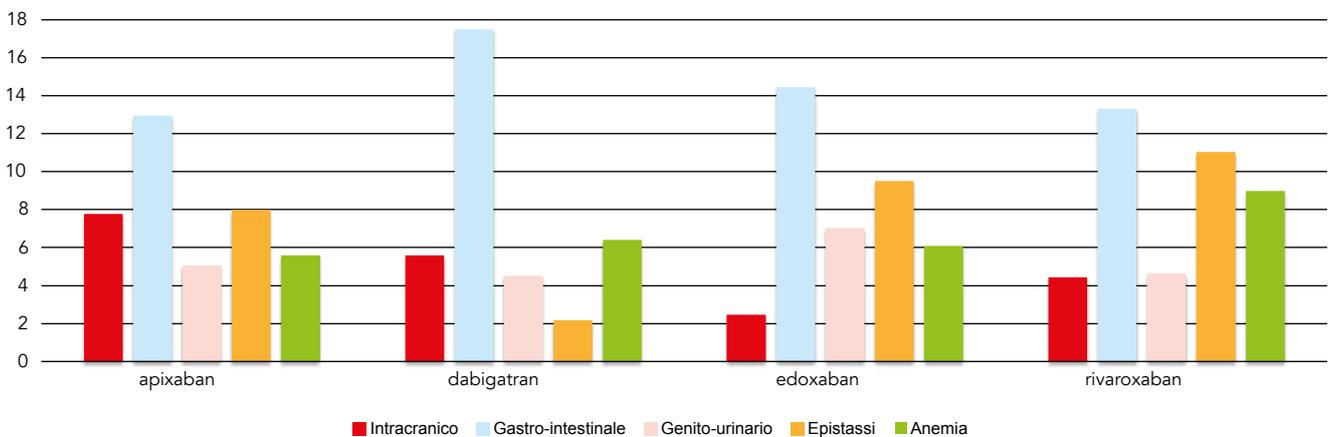
Figura 1

### Analisi comparativa dai dati del sistema RAM 2017-2018

La valutazione dei dati inseriti nel sistema RAM durante il 2017 evidenziava che, tra i DOACs edoxaban si associava alla minor percentuale di eventi gravi se-

gnalati e, nel dettaglio, se l'andamento percentuale degli eventi emorragici per sede era sostanzialmente sovrapponibile tra le varie molecole con un picco corrispondente al sistema gastro-intestinale ("effetto di classe"), edoxaban si associava al minor numero di

### Andamento percentuale delle reazioni avverse descritte come preferred term (dati AIFA 2018)



I dati si riferiscono alla percentuale di reazioni avverse incluse in ogni singola categoria di sanguinamento rispetto al totale delle reazioni avverse riportate per ogni singolo DOAC.

Figura 2

Edoxaban si associava alla minor percentuale di eventi gravi segnalati e la frequenza relativa di segnalazioni di emorragia intracranica è stata inferiore per edoxaban rispetto agli altri DOACs.

segnalazioni di emorragia intracranica, la più temuta tra le complicanze emorragiche. Lo stesso trend si è osservato anche per il 2018; in particolare, edoxaban si è dimostrato ancora associato alla minor percentuale di eventi gravi segnalati (Figura 1) e la frequenza relativa di segnalazioni di emorragia intracranica è stata inferiore per edoxaban rispetto agli altri DOACs, mentre nelle restanti sedi le emorragie sono distribuite in modo simile (Figura 2).

L'analisi delle segnalazioni di complicanze emorragi-

che relative ai diversi organi e apparati è stata condotta ponendo particolare attenzione nei confronti dei sanguinamenti a livello intracranico, gastrointestinale, genito-urinario, nasale (epistassi) e dei quadri di anemizzazione. Queste cinque categorie sono state identificate tenendo conto da un lato della frequenza delle segnalazioni, dall'altro dalla possibile gravità ad esse associate. Per ogni categoria sono stati considerati tutti i PT utilizzati per descrivere l'evento oggetto della segnalazione al fine di offrire un'analisi quanto più completa possibile (tabella 1). È importante notare che nel 2018 più dell'80% delle segnalazioni è stato attribuito alla popolazione con età  $\geq 65$  anni (Tabella 2), indice dell'importanza e della frequenza del trattamento con DOACs in questa fascia di età. Sfortunatamente, dal RAM non sono attualmente dispo-

**Preferred term utilizzati per descrivere le reazioni avverse considerate per la diverse categorie di sanguinamento**

Categoria	Preferred Term
Sanguinamento intracranico	emorragia cerebrale, emorragia subaracnoidea, emorragia intracranica, emorragia cerebellare, ematoma subdurale, emorragia talamo, emorragia intracranica traumatica, emorragia subdurale, ematoma extradurale, ematoma cerebrale, ematoma intracranico, ictus emorragico, microemorragia cerebrale, ematoma subaracnoideo
Sanguinamento gastro-intestinale	emorragia rettale, melena, emorragia gastrointestinale, ematemesi, ematochezia, emorragia gastrica, emorragia intestinale, emorragia ulcera gastrica, diverticolo intestinale emorragico, emorragia anale, emorragia dalla bocca, emorragia ulcera duodenale, emorragia gastroduodenale
Sanguinamento genito-urinario	ematuria, ematoma renale, ematoma perirenale, emorragia uretrale, emorragia vaginale, metrorragia, emorragia delle vie urinarie, menorragia, menometrorragia, emorragia genitale, emorragia urogenitale, emorragia della vescica
Anemia	anemia da carenza di ferro, anemia microcitica, anemia ipocromica, anemia da perdita di sangue, anemia macrocitica, anemia normocitica

Tabella 1

**Percentuale di segnalazioni per fascia d'età (dati AIFA 2018)**

	apixaban	dabigatran	edoxaban	rivaroxaban
$\geq 18 < 65$	6	8	8	10
$\geq 65$	86	79	86	85
Non disponibile	8	12	6	5

Tabella 2

Solo il 50% dei pazienti anziani (con età > 65 anni) riceve un'adeguata prevenzione con AVK o con i DOACs diretti, probabilmente per il timore di provocare complicanze emorragiche.

In una recente review, che ha analizzato efficacia e sicurezza dei quattro DOACs rispetto a warfarin sui pazienti anziani classificati in diverse fasce di età, è stato evidenziato che solo apixaban ed edoxaban hanno confermato la superiorità statistica rispetto al warfarin nell'end-point primario di sicurezza.

nibili informazioni più granulari, tale da permettere un'analisi per sottogruppi (es. età ≥ 85 aa, distribuzione degli eventi per il 30 mg ed il 60 mg, ecc.) che, tuttavia, potranno essere ricavate dall'analisi dei dati provenienti dai registri ETNA-AF ed ETNA-VTE.

#### **CONSIDERAZIONI SULLA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE NEL PAZIENTE ANZIANO (≥ 75 ANNI) E NEL PAZIENTE MOLTO ANZIANO (≥ 85 ANNI) CON FANV**

Sulla base dell'analisi presentata, che ha mostrato come la maggior parte delle segnalazioni di reazioni avverse riguardi pazienti con un'età > 65 anni, è importante fare alcune considerazioni sull'utilizzo della terapia anticoagulante orale nel paziente anziano.

L'aumento dell'età rappresenta un fattore di rischio maggiore per il TEV e correla, in maniera direttamente proporzionale, con l'aumento di prevalenza della FANV(14,15).

Al crescere dell'età, aumenta anche il rischio di ictus rispetto ai pazienti più giovani, situazione che trova riscontro nel CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, che assegna 2 punti ai pazienti con età ≥ 75 anni (16,17). Nonostante la terapia anticoagulante orale abbia inequivocabilmente dimostrato la sua efficacia nel prevenire l'ictus nei pazienti con FANV, alcuni studi hanno dimostrato che solo il 50% dei pazienti anziani (con età > 65 anni) riceve un'adeguata prevenzione con AVK o con i DOACs, condotta probabilmente dovuta al maggior timore di provocare complicanze emorragiche al crescere dell'età anagrafica e biologica dei pazienti da parte del medico prescrittore (18,19).

Uno dei punti chiave per una gestione ottimale del paziente anziano in terapia anticoagulante è l'accurata valutazione del rapporto rischio-beneficio (complicanze emboliche vs emorragiche). In generale, il rischio di ictus e il rischio di sanguinamento (spontaneo o provocato) aumentano all'aumentare dell'età, a prescindere dall'uso di farmaci anticoagulanti. Nei pazienti con FANV di età > 85 anni e > 90 anni che non ricevono terapia anticoagulante, il rischio di ictus eccede il rischio di sanguinamento del 2,1% (6,3% vs 4,2%) e del 3,8% (11,5% vs 7,7%), rispettivamente. Nei pazienti anticoagulati con AVK il rischio di sanguinamento aumenta molto più rapidamente con

l'aumentare dell'età rispetto a quanto aumenti il rischio di ictus (20-22). Tuttavia, l'assunzione della terapia anticoagulante produce un beneficio clinico netto (espresso come sopravvivenza libera da morte, ictus ischemico e emorragia intracranica) osservabile sia nei pazienti a più alto rischio tromboembolico (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≥ 3), sia nei pazienti a più alto rischio emorragico (HAS-BLED ≥ 3) (23).

Per più di 50 anni, gli AVK hanno rappresentato la migliore opzione terapeutica per la prevenzione delle complicanze emboliche arteriose nei pazienti con FANV, essendo in grado di ridurre gli eventi embolici del 64% rispetto al placebo e del 39% rispetto alla terapia antiaggregante piastrinica (24). Negli ultimi 10 anni, i DOACs hanno dimostrato di essere non-inferiori rispetto agli AVK per la prevenzione delle complicanze emboliche arteriose, garantendo, nel contempo, un rischio emorragico inferiore. Data l'assenza di confronti diretti fra i singoli DOACs e l'eterogeneità dei disegni dei vari trial registrativi, non è opportuno esprimere giudizi sulla loro efficacia relativa, ma è utile valutare il profilo di efficacia e sicurezza dei singoli farmaci al variare dell'età dei pazienti. Una recente review sui pazienti anziani ha riassunto le evidenze disponibili sull'efficacia e la sicurezza dei quattro DOACs, rispetto a warfarin, nelle diverse fasce di età dei pazienti arruolati nei diversi studi. Se da una parte in alcuno degli studi sui DOACs non è stata riportata nessuna interazione statisticamente significativa tra età e beneficio del trattamento per l'end-point primario di efficacia (Ictus), dall'altra, rispetto all'end-point primario di sicurezza, solo apixaban ed edoxaban hanno confermato la superiorità statistica rispetto al warfarin, anche nei pazienti anziani (25).

Bisogna considerare che comunque, rispetto alla popolazione generale, la gestione della terapia è più complessa quando si parla di paziente anziano per la presenza di comorbidità e poli-farmacoterapia ed il relativo rischio di interazioni farmacologiche ed eventi avversi ad esse correlati, nonchè di ridotta compliance al trattamento (26). L'età avanzata si associa inoltre a modificazioni fisiolo-

Nei pazienti di età  $\geq 75$  anni, edoxaban ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile e una riduzione significativa dei sanguinamenti maggiori rispetto al warfarin, sia nei pazienti che avevano indicazione a ridurre il dosaggio che nei pazienti che, in assenza di fattori di rischio, hanno ricevuto la dose piena.

giche quali la diminuzione della funzionalità renale e/o epatica che, nel contesto di una terapia anticoagulante, possono contribuire al manifestarsi di eventi emorragici. L'importanza dell'età avanzata nel rischio di sanguinamento è sottolineata dal fatto che, in diversi score utilizzati per la valutazione del rischio emorragico, essa viene sempre considerata ( $\geq 65$  anni per HAS-BLED e  $\geq 75$  anni per HEMORR2HAGES) (27,28). Quando si parla di popolazione anziana, diventano di particolare interesse le emorragie intracraniche che sono 2,5 volte più comuni tra le persone di età  $> 85$  anni e rappresentano la causa di quasi il 90% dei decessi per sanguinamento, oltre che di elevati tassi di disabilità tra i sopravvissuti (29). Nella scelta della terapia anticoagulante nel paziente va quindi tenuto conto di questi diversi aspetti al fine di minimizzare i rischi ed ottenere i massimi benefici.

#### **Edoxaban nel paziente anziano**

Lo studio ENGAGE AF-TIMI 48, che ha valutato l'efficacia di edoxaban nei confronti di warfarin in pazienti con FANV, ha previsto un'analisi pre-specificata (efficacia e sicurezza) per fasce d'età. L'età mediana della popolazione in studio era di 72 anni e nei pazienti trattati con warfarin l'anticoagulazione era stata ottimale, con un TTR  $> 65\%$  in tutti i gruppi, e addirittura più elevato nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani.

Si tenga conto che i pazienti  $\geq 75$  anni rappresentavano il 40,2% (n=8.474) della popolazione arruolata: il gruppo più numeroso non solo nell'ambito dello studio, ma anche tra tutti gli studi registrativi sulla FANV. I pazienti di età  $\geq 75$  anni avevano un'età media di 79 anni, erano più frequentemente di sesso femminile e

L'età di per sé non può essere un criterio per l'utilizzo delle dosi ridotte.

L'ENGAGE AF-TIMI 48 ha reclutato il maggior numero di pazienti con età  $\geq 85$  anni tra tutti gli studi registrativi sulla FANV: in questi pazienti il beneficio assoluto di edoxaban si è rivelato decisamente superiore rispetto a quello del warfarin.

presentavano dei punteggi CHADS<sub>2</sub> e HAS-BLED più alti, una funzionalità renale più compromessa e un peso corporeo più basso. Per questi motivi, la riduzione del dosaggio a 30 mg/die si era resa necessaria addirittura nel 41% di essi, rispetto al 25% della popolazione generale.

Nei pazienti di età  $\geq 75$  anni, edoxaban ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile a quella del warfarin (HR 0,83, 95%CI 0,67-1,04), provocando al contempo un numero significativamente minore (HR 0,83, 95%CI 0,70-0,99) di sanguinamenti maggiori rispetto a quest'ultimo.

È importante sottolineare come nei pazienti  $\geq 75$  anni in trattamento con edoxaban si sia osservata una sensibile riduzione dell'emorragia intracranica (HR 0,40, 95%CI 0,26-0,62), la più temuta tra le manifestazioni emorragiche, rispetto a quelli trattati con warfarin (20,30). I risultati sono stati consistenti non solo nei pazienti che hanno avuto indicazione all'utilizzo della dose ridotta 30 mg/die, ma anche per il restante 59% della popolazione considerata che, seppure anziana, in assenza di fattori di rischio, ha avuto indicazione all'utilizzo della dose piena di 60 mg/die. Questo a dimostrazione del fatto che l'età di per sé non può essere un criterio per l'utilizzo delle dosi ridotte.

#### **Edoxaban nel paziente molto anziano**

L'ENGAGE AF-TIMI 48 ha reclutato il maggior numero di pazienti con età  $\geq 85$  anni tra tutti gli studi registrativi sulla FANV (n=899, pari al 4,3% dei pazienti arruolati). Anche in questo sottogruppo, i dati di efficacia (HR 0,7, 95%CI 0,40-1,33) sono risultati sovrapponibili a quelli ottenuti nei pazienti trattati con il warfarin, mentre il profilo di sicurezza (HR 0,58, 95%CI 0,35-0,94) è risultato migliore per edoxaban. Considerando inoltre che in questi pazienti, indipendentemente dal trattamento ricevuto, il rischio di caduta era risultato significativamente aumentato, giungendo a rappresentare un fattore di rischio indipendente per il sanguinamento maggiore (HR 1,30, 95%CI 1,04-1,64) e per la mortalità

(HR 1,45, 95%CI 1,23-1,70), ben si comprende come nei soggetti con età  $\geq 85$  anni il beneficio assoluto di edoxaban si sia rivelato decisamente superiore rispetto a quello del warfarin l'incidenza di ictus ischemico non differiva tra pazienti a elevato rischio e quelli non a rischio di caduta (HR 1,16, 95%CI 0,89-1,51).

Siamo in attesa dei dati provenienti dai registri di raccolta dati *real-life* (ETNA-AF e il suo corrispettivo ETNA-VTE), di prossima pubblicazione, che ci forniranno a breve importanti informazioni più precise ed accurate su pazienti non selezionati di età  $\geq 75$  anni.

## CONCLUSIONI

Edoxaban è il DOAC di più recente acquisizione sul mercato italiano e la sua immissione in commercio è basata su studi registrativi accuratamente disegnati e con dimensioni campionarie assolutamente significative, in particolare con riferimento ai pazienti con età  $\geq 75$  anni. In attesa della pubblicazione dei dati di sicurezza post-autorizzativi che verranno raccolti con gli studi ETNA-AF e ETNA-VTE, la valutazione dei dati provenienti dal sistema RAM (AIFA) evidenzia tassi di eventi avversi emorragici con edoxaban assolutamente in linea con quelli degli altri DOAC con la rilevante eccezione dell'incidenza marcatamente più bassa di segnalazioni di eventi emorragici cerebrali all'interno della classe. Tali dati sono tanto più tranquillizzanti anche alla luce della nota tendenza, da parte dei sanitari, a segnalare maggiormente gli eventi severi, e in specie quando si verificano in pazienti trattati con le molecole di più recente introduzione.

La minore incidenza di sanguinamenti intracranici osservata nei pazienti italiani trattati con edoxaban non deve essere assolutamente sottovalutata in quanto, tra le forme di emorragia maggiore, l'emorragia cerebrale è quella maggiormente rilevante, sia sul piano sanitario, sia sul piano sociale. Dal punto di vista medico infatti, spaventano sia l'elevata mortalità precoce, sia le sequele gravemente invalidanti a lungo termine; mentre dal punto di vista sociale preoccupano gli elevati costi sanitari derivanti dalla gestione delle vittime e il significativo aumento della popolazione esposta in base alle linee guida più recenti.

In attesa quindi dei risultati degli studi di *real-life* attualmente in corso (ETNA-AF, ETNA-VTE), i dati relativi alle segnalazioni riportate nella RNF nel secondo anno di utilizzo di edoxaban, sembrano confermare il positivo profilo di sicurezza della molecola già evidenziato

In attesa quindi dei risultati degli studi di *real-life* attualmente in corso, i dati relativi alle segnalazioni riportate nella RNF nel secondo anno di utilizzo di edoxaban, sembrano confermare il positivo profilo di sicurezza della molecola già evidenziato dagli studi registrativi e dall'analisi sui dati di farmacovigilanza effettuata nell'anno 2017.

dagli studi registrativi e dall'analisi sui dati di farmacovigilanza effettuata nell'anno 2017.

## Bibliografia

1. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx\\_132091\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_it.pdf) ultimo accesso 30 marzo 2018.
2. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, Kunitada S. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(7): 743-53. doi: 10.1177/0091270009351883.
3. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patell, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
4. Hokusai-VTE Investigators, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(15): 1406-15. doi: 10.1056/NEJMoa1306638.
5. Eggen S. Generalizability of Clinical Trials: Why It Matters for Patients and Public Policy. *Europ Urol* 2017; 71 (4): 515-516. doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.049.
6. Berden FA, de Knecht RJ, Blokzijl H, Kuiken SD, van Erpecum KJ, Willems SB, den Hollander J, van Vonderen MG, Friederich P, van Hoek B, van Nieuwkerk CM, Drenth JP, Kievit W. Limited Generalizability of Registration Trials in Hepatitis C: A Nationwide Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11(9): e0161821. doi: 10.1371/journal.pone.0161821.
7. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=22380> ultimo accesso 30 marzo 2018.
8. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=18685> ultimo accesso 30 marzo 2018.
9. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=14474> ultimo accesso 30 marzo 2018.
10. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=14470> ultimo accesso 30 marzo 2018.
11. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=18098> ultimo accesso 30 marzo 2018.

12. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=20482> ultimo accesso 30 marzo 2018.
13. <http://www.aifa.gov.it/content/online-i-dati-sulle-segnalazioni-di-sospette-reazioni-avverse-registrate-nella-rete-nazionale> ultimo accesso 30 marzo 2018.
14. Pautas e, Gouin-thibault I, debray M, Gaussem P, Siguret V. Haemorrhagic complications of vitamin k antagonists in the elderly: risk factors and management. *Drugs Aging*. 2006;23(1):13–25
15. Heeringa J, van der Kuipda, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime 2. risk of atrial fibrillation:the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-53
16. Lip, G.Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D.A., Crijns, H.J. 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, 263–272.
17. Andrade, J., Khairy, P., Dobrev, D., Nattel, S.. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ. Res.*, 2014, 114, 1453–1468.
18. Akao, M., Chun, Y.H., Esato, M., Abe, M., Tsuji, H., Wada, H., Hasegawa, K., Fushimi, A.F.R.I.. Inappropriate use of oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation. *Circ. J*, 2014; 78, 2166–2172.
19. Gage, B.F., Boechler, M., Doggette, A.L., Fortune, G., Flaker, G.C., Rich, M.W., Radford, M.J. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke*, 2000; 31, 822–827
20. Kato, E.T., Giugliano, R.P., Ruff, C.T., Koretsune, Y., Yamashita, T., Kiss, R.G., Nordio, F., Murphy, S.A., Kimura, T., Jin, J., Lanz, H., Mercuri, M., Braunwald, E., Antman, E.M., Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J. Am. Heart Assoc*, 2016; 5.
21. Kodani, E., Atarashi, H., Inoue, H., Okumura, K., Yamashita, T., Origasa, H., Investigators, J.R.R.. Use of warfarin in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation—subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Circulation*, 2015; 79, 2345–2352.
22. Patti G, Colonna P, Pelliccia F, Pengo V, Filardi PP, Verdecchia P. Comparability of efficacy and safety results among phase III trials of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *G Ital Cardiol* 2017; 18(3): 175-179. doi: 10.1714/2674.27394.
23. Andreotti F, Rocca B, Husted S, Ajjan RA, ten Berg J, Cattaneo M, Collet JP, De Caterina R, Fox KA, Halvorsen S, Huber K, Hylek EM, Lip GY, Montalescot G, Morais J, Patrono C, Verheugt FW, Wallentin L, Weiss TW, Storey RF; ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2015 Dec 7;36(46):3238-49.
24. Hart, R.G., Pearce, L.A., Aguilar, M.I., Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146, 857–867.
25. Kato ET, Goto S, Giugliano R. Overview of oral antithrombotic treatment in elderly patient with atrial fibrillation. *Ageing Res Rev*. 2019;49:115-124
26. Leiss W., Méan M., Limacher A., et al. Polypharmacy is Associated with an Increased Risk of Bleeding in Elderly Patients with Venous Thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2014; 30(1):17–24
27. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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. 23.
28. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American Heart Journal* 2006; 151: 713-719.
29. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2004; 141: 745-752.30.
30. Giugliano, R.P., Ruff, C.T., Braunwald, E., Murphy, S.A., Wiviott, S.D., Halperin, J.L., Waldo, A.L., Ezekowitz, M.D., Weitz, J.I., Spinar, J., Ruzyllo, W., Ruda, M., Koretsune, Y., Betcher, J., Shi, M., Grip, L.T., Patel, S.P., Patel, I., Hanyok, J.J., Mercuri, M., Antman, E.M., Investigators, E.A.-T., Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369, 2093–2104.