

Sospensione perioperatoria di edoxaban associata a basso rischio di emorragia e tromboembolia: i dati italiani dello studio EMIT-AF/VTE

Giovanni Fazio¹, Alessandro Squizzato², Matteo Mazzetti³, Antonia Mannarini⁴, Alice Fischetti⁵, Paolo Colonna⁴

¹Casa di Cure Triolo-Zancla, Palermo

²Centro di Ricerche sulle Malattie Tromboemboliche e le Terapie Antitrombotiche, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

³U.O.C. Medicina Interna, Ospedale Santa Maria alla Gruccia, Montevarchi (ar)

⁴Cardiologia Ospedaliera "L. Colonna", AOU Policlinico di Bari

⁵Daiichi Sankyo Italia

Background. So far, the only available data for edoxaban periprocedural management come from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. The recently published EMIT-AF/VTE study showed low periprocedural bleeding and thromboembolic risks of edoxaban in a real-world setting in patients undergoing any diagnostic or therapeutic procedures. The aim of this study was to compare descriptively Italian and European data with regard to patient characteristics and outcomes in the EMIT-AF/VTE study.

Methods. A total of 1155 patients treated with edoxaban for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation and with venous thromboembolism, and undergoing a wide range of diagnostic and therapeutic procedures were enrolled in 326 centers across Europe. Of these patients, 246 were from 43 Italian centers. The periprocedural interruption of edoxaban was at the physician's discretion. All the procedures were classified into minor, low, and high bleeding procedural risk according to the European Heart Rhythm Association (EHRA) definition. The primary outcome was the incidence of major bleeding. Secondary outcomes included thromboembolic events.

Results. Patients were older in Italy in comparison with the rest of Europe with a mean age of 74.2 vs 71.3 years. Also, the rate of comorbidities was higher in Italy (e.g. diagnosed cancer and vascular disease) than in Europe. In Italy, there was a higher rate of high bleeding risk procedures than in other European countries (37.8% vs 20.6%) and a more homogeneous distribution of all types of procedures (while in Europe 44.1% were vascular access and transcatheter diagnostic procedures and interventions). In Italy, a higher proportion of patients did not interrupt edoxaban (32.9% vs 29% in Europe). The number of major bleeding events (2 in Italy, 3 in Europe) as well as of thromboembolic events (4 in Italy, 3 in Europe) was overall low.

Conclusions. In the EMIT-AF/VTE study, the number of bleeding and thromboembolic events in patients treated with edoxaban undergoing elective or unplanned procedures was low either in Italy or in the rest of Europe. The safety and efficacy of edoxaban was confirmed in Italy even if patients were older, presented more frequently with cancer, and there was a higher rate of high bleeding risk procedures by EHRA definition.

Key words. Edoxaban; Non-vitamin K-dependent oral anticoagulants; Procedure; Real world; Registry.

G Ital Cardiol 2020;21

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 15.05.2020; nuova stesura 18.06.2020; accettato 19.06.2020.

Lo studio EMIT-AF/VTE è uno studio osservazionale sponsorizzato da Daiichi Sankyo SpA.

A.S. e P.C. dichiarano di aver ricevuto compensi per letture a congressi e per advisory board meeting da Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Pfizer. A.F. è dipendente dell'area medica di Daiichi Sankyo Italia.

Gli altri autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Colonna Cardiologia Ospedaliera "L. Colonna", AOU Policlinico di Bari, Piazza G. Cesare 11, 70124 Bari e-mail: colonna@tiscali.it

INTRODUZIONE

Gli anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti (NOAC) sono ad oggi ampiamente impiegati per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) e per il trattamento e la prevenzione delle recidive del tromboembolismo venoso (TEV) da trombosi venosa profonda ed embolia polmonare^{1,2}. Annualmente circa il 10% dei pazienti che ricevono un trattamento con anticoagulanti orali viene sottoposto a procedure diagnostiche e/o terapeutiche, eseguite sia in elezione sia in condizioni di urgenza³. La decisione sull'eventuale sospensione, e sui tempi di sospensione, dell'anticoagulante non può prescindere dalla valutazione combinata del

rischio emorragico dell'intervento e del profilo trombotico del paziente; altrettanto importante è la conoscenza dei profili farmacocinetici dei singoli anticoagulanti e di alcune caratteristiche cliniche e biomorali del paziente, come la funzione renale. Considerate le non univoche classificazioni del rischio emorragico delle procedure diagnostico-chirurgiche e le diverse opzioni terapeutiche nel campo dell'anticoagulazione (antagonisti della vitamina K, eparine, NOAC), non sono presenti in letteratura chiare linee guida, ma ad oggi esistono solo alcuni documenti di consenso, talora non perfettamente concordi tra loro, che hanno cercato di offrire suggerimenti sulla gestione degli anticoagulanti nel perioperatorio⁴⁻⁶. I NOAC hanno una breve emivita (dalle 5 alle 15 h), una rapida insorgenza d'azione (raggiungono la massima concentrazione plasmatica entro 1-4 h) e pertanto permettono brevi periodi di sospensione del trattamento senza la necessità di utilizzare il bridge con l'eparina. Sono infatti disponibili evidenze di aumentato rischio emorragico in correlazione con la strategia di bridging con eparine a basso peso molecolare⁴. I dati a disposizione sulla gestione periprocedurale dei NOAC provengono innanzitutto dai singoli studi registrativi⁷⁻¹⁰ o da registri che hanno coinvolto poco o nulla il farmaco edoxaban¹¹⁻¹³.

Fino a questo momento non erano disponibili dati prospettici sulla gestione periprocedurale dei pazienti in trattamento con edoxaban, al di fuori di quelli estrapolati dallo studio registrativo ENGAGE AF-TIMI 48¹⁰. Lo studio EMIT-AF/VTE (Edoxaban Management in Diagnostic and Therapeutic Procedures) è stato disegnato per valutare, in modo prospettico, il rischio emorragico e tromboembolico in un ampio campione di pazienti "real-world" in trattamento con edoxaban sottoposti a procedure diagnostico-terapeutiche sia in elezione che in urgenza¹⁴. I recentissimi dati di questo studio hanno mostrato un bassissimo rischio emorragico e trombotico periprocedurale¹⁵.

Lo studio EMIT-AF/VTE si inserisce all'interno del programma di ricerca clinica su edoxaban, che comprende più di 10 studi randomizzati e controllati, registri e studi clinici non randomizzati. L'obiettivo è generare nuovi dati relativi all'utilizzo di edoxaban nelle popolazioni affette da FA e TEV, con un'attenzione particolare ai risultati "real-world" come conferma di quanto dimostrato negli studi registrativi.

MATERIALI E METODI

Lo studio EMIT-AF/VTE è un registro prospettico osservazionale che ha coinvolto 7 paesi Europei (Germania, Italia, Belgio, Paesi Bassi, Spagna, Portogallo e Regno Unito), condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki e con l'approvazione del Comitato Etico di ciascun centro partecipante. L'arruolamento è iniziato a dicembre 2016 e si è concluso a luglio 2018. Erano eleggibili pazienti di età ≥ 18 anni, in trattamento con edoxaban per la prevenzione dell'ictus da FA, o per il trattamento del TEV e la prevenzione delle recidive, che andavano incontro a procedure diagnostico-terapeutiche sia elettive che urgenti¹⁴. Il rischio emorragico delle procedure veniva classificato in minore, basso, alto secondo le indicazioni 2018 della European Heart Rhythm Association (EHRA)⁴. Il periodo di osservazione andava da 5 giorni prima della procedura a 30 giorni dopo la stessa. La strategia di gestione perioperatoria della terapia anticoagulante, compresa l'eventuale interruzione, era a totale discrezione dello sperimentatore. Per "nessuna interruzione" si intende-

va l'assunzione continuativa di edoxaban per tutto il periodo dello studio, compreso il giorno della procedura; in caso di sospensione, l'interruzione veniva registrata come numero dei giorni in cui il farmaco non veniva assunto; la mancata assunzione poteva collocarsi nel periodo preprocedurale o postprocedurale, ovvero nel pre/postprocedurale; la sospensione di edoxaban nella sola giornata della procedura veniva definita comunque come preprocedurale.

L'outcome primario era rappresentato dai sanguinamenti maggiori, in accordo con la definizione dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)¹⁶. Gli outcome secondari includevano l'incidenza degli eventi emorragici non maggiori ma clinicamente rilevanti¹⁶ e della mortalità per tutte le cause. Altri outcome secondari dello studio valutavano l'incidenza di sindromi coronariche acute e di eventi trombotici acuti intesi come ictus non emorragico, attacco ischemico transitorio, evento embolico sistemico, trombosi venosa profonda, embolia polmonare. Il sanguinamento che si verificava durante o dopo la procedura veniva classificato come complicanza procedurale e veniva incluso nell'outcome primario.

RISULTATI

Caratteristiche dei pazienti e delle procedure

In Europa 1284 pazienti hanno firmato il consenso informato; il dataset completo include 1155 pazienti arruolati in 181 centri, per un totale di 1295 procedure effettuate (alcuni pazienti sono stati sottoposti a più procedure). L'outcome primario fa riferimento alla prima procedura effettuata in questi 1155 pazienti. In Italia hanno firmato il consenso 254 pazienti e il dataset completo include 246 pazienti arruolati in 43 centri, per un totale di 307 procedure effettuate.

Delle 246 procedure effettuate in Italia, 91.4% sono state programmate, 5.7% sono state eseguite in urgenza/emergenza e 2.8% non sono state specificate; nel resto d'Europa la distribuzione delle 909 procedure è stata lievemente differente, con il 95.1% di queste programmate, il 3.4% effettuate in urgenza/emergenza e lo 0.8% non specificate.

Rispetto alla popolazione arruolata in Italia e nel resto d'Europa sono emerse differenze interessanti, alcune delle quali meritevoli di interpretazione.

L'età media dei pazienti italiani è risultata più alta rispetto a quella europea (74.2 vs 71.3 anni), identificando una popolazione potenzialmente a più alto rischio rispetto a quella europea. La percentuale di pazienti con età ≥ 75 anni in Italia raggiungeva il 51.6% rispetto al 43.3% del resto d'Europa, con una differenza di quasi 8 punti percentuali.

Nel registro la percentuale di pazienti di sesso maschile, rispetto a quella femminile, era maggiore del 30%; tale differenza si attenua nella popolazione italiana, dove lo scarto in percentuale tra soggetti di sesso maschile e soggetti di sesso femminile si riduce al 18% circa.

In particolare, solo il 6.8% dei pazienti europei aveva una diagnosi di TEV rispetto al 15% dei pazienti italiani. Andando poi a valutare, tra i pazienti con TEV, quelli con anamnesi di cancro o cancro in fase attiva, le percentuali diventano ancora più consistenti: in Italia il 14.8% della popolazione presentava una patologia oncologica rispetto al 9.5% della popolazione europea.

Le caratteristiche dei pazienti arruolati nel registro sono riportate nella Tabella 1.

Analizzando la tipologia di procedure a cui i pazienti venivano sottoposti secondo la classificazione EHRA del rischio emorragico legato alla procedura, in Italia vi era una distribuzione omogenea tra le tre categorie di rischio, con una lieve prevalenza delle procedure ad alto rischio rispetto a quelle a basso rischio e a rischio minore (Figura 1).

È stata quindi valutata la correlazione tra classe di rischio emorragico della procedura ed età: i pazienti di età ≥75 anni in terapia con edoxaban sono stati sottoposti, in elevata percentuale, a procedure ad alto rischio emorragico secondo la

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

	Europa senza Italia	Italia
Pazienti arruolati	909	246
Età (anni)	71.3 ± 10.53	74.2 ± 9.60
<65 anni	197 (21.7)	36 (14.6)
≥65 e <75 anni	318 (35.0)	83 (33.7)
≥75 anni	394 (43.3)	127 (51.6)
Sesso maschile	574 (63.1)	145 (58.9)
Sesso femminile	335 (36.9)	101 (41.1)
FA/TEV/entrambi/non noto	841/44/18/6	206/32/5/3
HAS-BLED	1.8 ± 1.09	1.6 ± 1.02
CHA ₂ DS ₂ -VASc (solo FA)	3.1 ± 1.62	3.5 ± 1.53
Clearance della creatinina	79.4 ± 33.88	69.5 ± 25.18
Ipertensione	645 (71.2)	176 (71.8)
Diabete	211 (23.3)	45 (18.3)
Malattia vascolare	154 (17.4)	61 (24.9)
Cancro	86 (9.5)	36 (14.8)

I valori sono espressi come numero di pazienti, media ± deviazione standard, o numero di pazienti (%).
FA, fibrillazione atriale; TEV, tromboembolismo venoso.

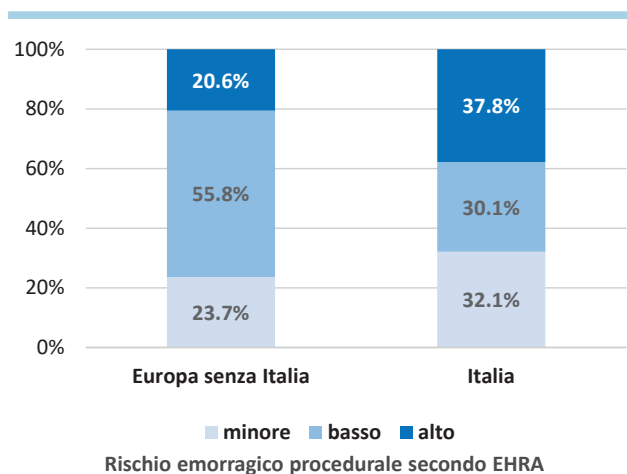


Figura 1. Distribuzione delle procedure per classe di rischio emorragico legato alla procedura, secondo le raccomandazioni della European Heart Rhythm Association (EHRA)⁴. In Italia, a differenza del resto d'Europa, si osserva una distribuzione omogenea tra le tre categorie di rischio, con una lieve prevalenza delle procedure ad alto rischio rispetto a quelle a basso rischio e a rischio minore.

classificazione EHRA. Tale dato diventa ancora più evidente nella popolazione italiana, nella quale la percentuale di procedure ad alto rischio emorragico è stata pari al 35.7%, rispetto al 24.1% riportato in Europa.

Dall'EMIT-AF/VTE si evincono anche dati relativi alla funzionalità renale dei pazienti arruolati. La percentuale di pazienti con clearance della creatinina compresa tra 50 e 80 ml/min è stata sovrapponibile in Italia e nella restante popolazione europea (rispettivamente 42.2% e 40.5%). In Italia è stata invece arruolata una percentuale più alta di pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min (20%) rispetto all'Europa (14.3%). Un dato di sicuro interesse è rappresentato dalla presenza di pazienti con valori di clearance della creatinina <30 ml/min, esclusi dai trial di fase III, pari al 2.6% in Europa ed al 4.5% in Italia, sui quali anche esistono dati preliminari di sicurezza per edoxaban¹⁷.

Nel registro sono state incluse tutte le procedure alle quali i pazienti sono stati sottoposti nel periodo di osservazione, categorizzate per tipologia e distretto d'organo. In Europa c'è stata una percentuale marcatamente maggiore di procedure diagnostiche ed interventistiche con accesso vascolare e transcatetere, mentre in Italia si è verificata una distribuzione più omogenea delle procedure effettuate, con una buona rappresentanza degli interventi di chirurgia generale (Figura 2).

Dal momento che la gestione della terapia anticoagulante era lasciata a discrezione dello sperimentatore, ci sono stati pazienti ai quali non è mai stato interrotto il trattamento con edoxaban ed altri che lo hanno sospeso prima della procedura, dopo o per tutto il periodo periprocedurale. La modalità e la durata di sospensione sono riportati nella Figura 3. Nella Figura 4 sono poi riportate le modalità di sospensione in relazione al rischio di sanguinamento EHRA correlato alle procedure a cui i pazienti sono stati sottoposti. Nei pazienti a rischio emorragico minore, rispetto al resto d'Europa, in Italia si è meglio rispettata l'assenza di interruzione o la sola interruzione preprocedurale.

Analisi primaria di efficacia e sicurezza

Nell'analisi primaria di efficacia e sicurezza è stata considerata solo la prima procedura effettuata sui 246 pazienti arruolati in Italia; i risultati sono stati confrontati, in modo puramente descrittivo, con quelli ottenuti sui 909 pazienti arruolati nel resto d'Europa.

Sicurezza

Gli eventi emorragici, sia maggiori che minori, sono stati molto rari; il dato è sovrapponibile sia in Italia che nel resto d'Europa (Tabelle 2 e 3). Nei pazienti arruolati in Europa si sono verificati 3 eventi emorragici maggiori (0.3%), uno per ogni classe di rischio emorragico EHRA. In Italia si sono verificati 2 eventi emorragici maggiori (0.8%), uno in ciascuna delle classi di rischio emorragico basso ed alto. Gli altri outcome di sicurezza sono riportati nella Tabella 2.

In Europa (escludendo i pazienti italiani) i sanguinamenti maggiori si sono verificati in 2 pazienti che hanno effettuato una procedura transcatetere o per accessi vascolari, e in 1 paziente sottoposto a procedura gastroenterologica. Nei pazienti arruolati in Italia, entrambi gli eventi emorragici maggiori si sono verificati in pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia ortopedica. Tutti gli altri eventi correlati alle tipologie di procedure effettuate sono riportati nella Tabella 3.

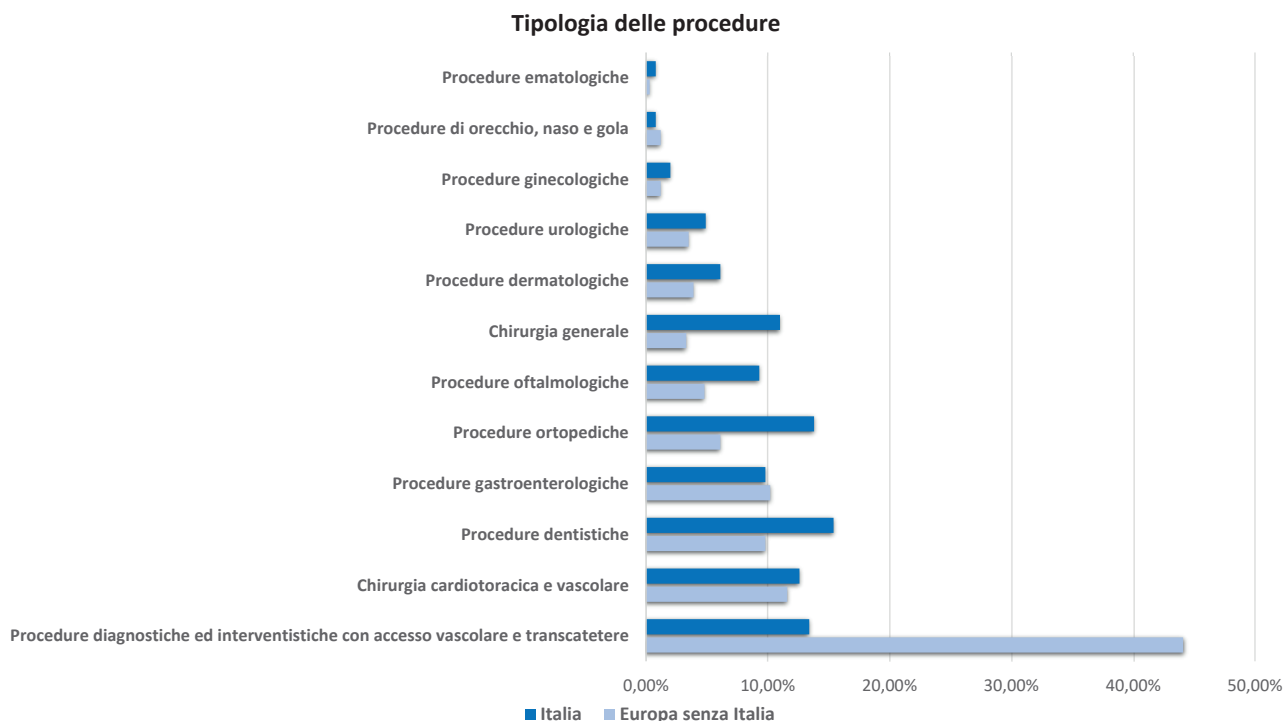


Figura 2. Distribuzione delle procedure alle quali i pazienti sono stati sottoposti nel periodo di osservazione in Italia e nel resto d’Europa, categorizzate per tipologia e distretto d’organo. In Italia si osserva una distribuzione più omogenea delle procedure effettuate, con una buona rappresentanza degli interventi di chirurgia generale.

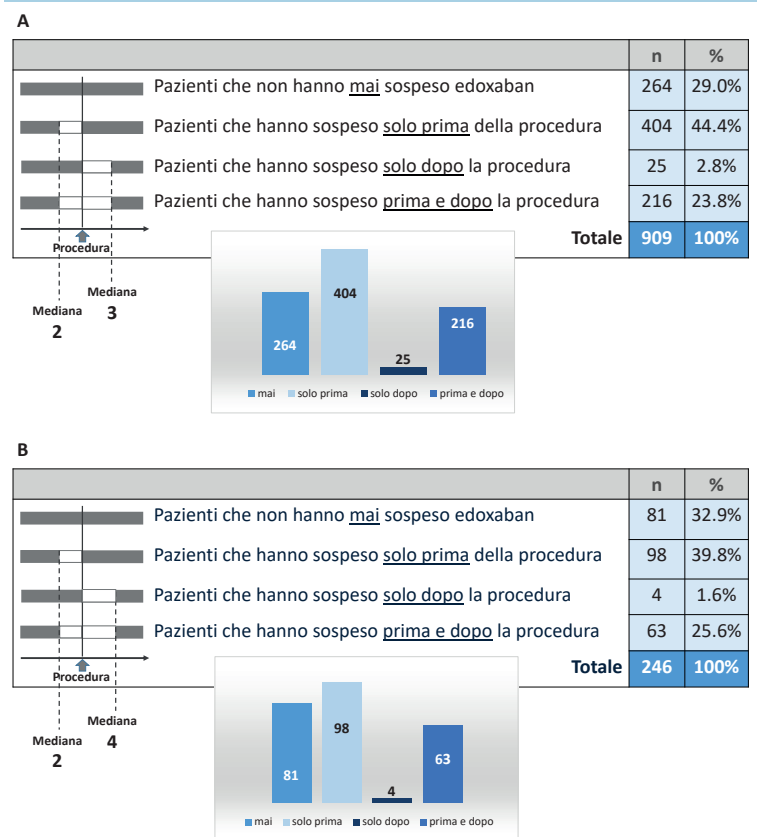


Figura 3. Profilo di sospensione di edoxaban nel periodo periprocedurale in Europa senza Italia (A) e in Italia (B).

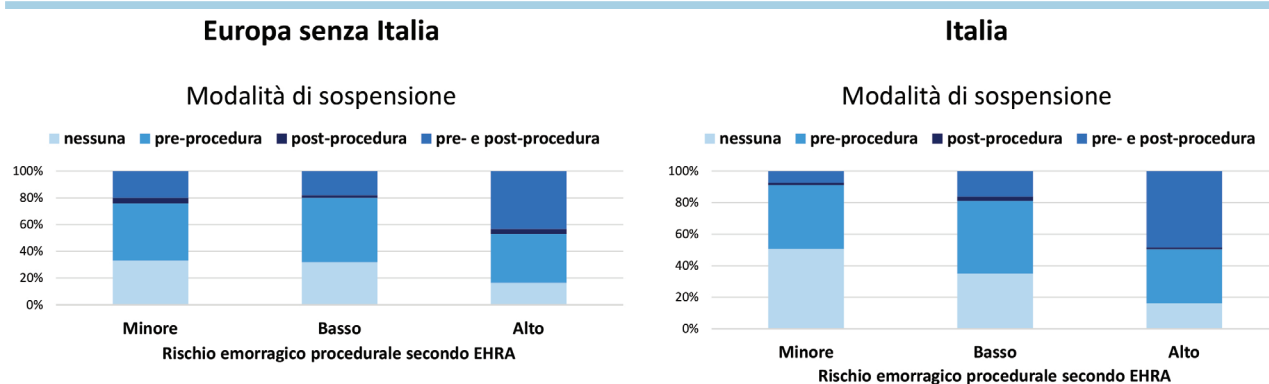


Figura 4. Percentuale di pazienti che sono stati sottoposti alle diverse modalità di sospensione periprocedurale di edoxaban, in relazione al rischio di sanguinamento secondo la classificazione della European Heart Rhythm Association (EHRA)⁴. Rispetto al resto d'Europa (A), in Italia si è meglio rispettata l'assenza di interruzione o la sola interruzione preprocedurale nei pazienti a rischio emorragico minore (B).

Tabella 2. Eventi emorragici totali e suddivisi secondo la stratificazione del rischio emorragico procedurale della European Heart Rhythm Association (EHRA)⁴.

	Emorragia maggiore	CRNMB	Emorragia maggiore/ CRNMB	Emorragia minore
Europa senza Italia				
Totale (n=909)	3 (0.3)	8 (0.9)	11 (1.2)	32 (3.5)
Rischio emorragico EHRA				
Minore (n=215)	1 (0.5)	–	1 (0.5)	8 (3.7)
Basso (n=507)	1 (0.2)	4 (0.8)	5 (1.0)	16 (3.2)
Alto (n=187)	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (2.7)	8 (4.3)
Italia				
Totale (n=246)	2 (0.8)	–	2 (0.8)	4 (1.6)
Rischio emorragico EHRA				
Minore (n=79)	–	–	–	–
Basso (n=74)	1 (1.4)	–	1 (1.4)	3 (4.1)
Alto (n=93)	1 (1.1)	–	1 (1.1)	3 (3.2)

I valori sono espressi come numero di pazienti (%). CRNMB, eventi emorragici non maggiori clinicamente rilevanti.

Efficacia

Anche i dati di efficacia sono particolarmente favorevoli e sovrapponibili a tutta la popolazione europea (Tabella 3). In particolare, in Europa (escludendo l'Italia) si sono verificati 3 eventi totali (0.3%) e in Italia 4 (1.6%), tutti nella classe di rischio emorragico alta secondo la definizione EHRA. Uno di questi eventi è risultato fatale. Tutti gli outcome di efficacia sono riportati nelle Tabelle 3 e 4.

Analizzando i dati per tipo di intervento in Europa (escludendo i pazienti arruolati in Italia) si sono verificati 2 eventi tromboembolici in pazienti sottoposti ad accessi vascolari e procedure diagnostiche interventistiche transcateretere (0.5%) e 1 sindrome coronarica acuta in paziente sottoposto ad intervento otorinolaringoiatrico (9.1%). In Italia sono stati registrati 1 evento in paziente sottoposto a chirurgia ortopedica (2.9%), 1 evento in paziente sottoposto ad intervento di chirurgia vascolare o cardio-toracica (3.2%), e 2 eventi in pazienti sottoposti a chirurgia generale (7.4%). Ulteriori specifiche sono riportate nelle Tabelle 3 e 4.

DISCUSSIONE

Studi registrativi e registri dedicati

I dati a disposizione sulla gestione periprocedurale dei NOAC provengono innanzitutto dai singoli studi registrativi (RE-LY per dabigatran, ROCKET-AF per rivaroxaban, ARISTOTLE per apixaban ed ENGAGE AF-TIMI 48 per edoxaban); trattandosi di analisi secondarie e retrospettive, esse offrono informazioni parziali ed incomplete su come procedere e soprattutto non esaminano alcun nesso causale tra le diverse modalità di gestione dei NOAC nel perioperatorio e gli eventi (sanguinamenti/trombosi). I dati del registro di Dresda in questa categoria di pazienti hanno fornito evidenze incoraggianti in termini di sicurezza ed efficacia per dabigatran, rivaroxaban ed apixaban (sanguinamenti maggiori 1.2%, eventi cardiovascolari 1%), e hanno confermato, così come era già stato dimostrato per warfarin, che la terapia bridge espone i pazienti ad un maggior rischio di sanguinamento nel perioperatorio. Nello studio BRUISE CONTROL-2 venivano randomizzati pazienti con FA

Tabella 3. Eventi emorragici e tromboembolici suddivisi in base al tipo di procedura invasiva/intervento chirurgico.

	Emorragia maggiore	CRNMB	Emorragia maggiore/CRNMB	Emorragia minore	Eventi tromboembolici
Europa senza Italia					
Accessi vascolari e procedure diagnostiche/interventistiche transcateretere	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (1.0)	11 (2.7)	2 (0.5): 1 TIA e 1 morte CV
Procedure e chirurgia cardiotoracica e vascolare	–	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	–
Odontoiatria	–	–	–	1 (1.1)	–
Gastroenterologia	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.2)	–	–
Ortopedia	–	–	–	4 (7.3)	–
Oftalmologia	–	–	–	3 (6.8)	–
Chirurgia generale	–	–	–	1 (3.3)	–
Dermatologia	–	–	–	1 (2.9)	–
Urologia	–	1 (3.1)	1 (3.1)	5 (15.6)	–
Ginecologia	–	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	–
Otorinolaringoiatria	–	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (18.2)	1 (9.1) Sindrome coronarica acuta
Ematologia	–	–	–	1 (33.3)	–
Italia					
Accessi vascolari e procedure diagnostiche/interventistiche transcateretere	–	–	–	1 (3.0)	–
Procedure e chirurgia cardiotoracica e vascolare	–	–	–	1 (3.2)	1 (3.2) ictus seguito da morte CV
Ondontoiatria	–	–	–	1 (2.6)	–
Gastroenterologia	–	–	–	–	–
Ortopedia	2 (5.9)	–	2 (5.9)	2 (5.9)	1 (2.9) embolia polmonare
Oftalmologia	–	–	–	–	–
Chirurgia generale	–	–	–	1 (3.7)	2 (7.4): 1 embolia sistemica e 1 embolia polmonare
Dermatologia	–	–	–	–	–
Urologia	–	–	–	–	–
Ginecologia	–	–	–	–	–
Otorinolaringoiatria	–	–	–	–	–
Ematologia	–	–	–	–	–

I valori sono espressi come numero di pazienti (%).

CRNMB, eventi emorragici non maggiori clinicamente rilevanti; CV, cardiovascolare; TIA, attacco ischemico transitorio.

in terapia con NOAC candidati ad intervento di impianto di pacemaker/defibrillatore a proseguire o interrompere la somministrazione del farmaco anticoagulante; entrambe le strategie risultavano associate ad una bassa incidenza di ematomi clinicamente significativi (2.1% in entrambi i gruppi).

Altri anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti nel perioperatorio

Recentemente è stato pubblicato lo studio prospettico osservazionale PAUSE, che ha valutato efficacia e sicurezza di un protocollo standardizzato di sospensione della terapia con alcuni dei NOAC (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) in 3007 pazienti con FA sottoposti in elezione a chirurgia o a manovre invasive. Nello

studio PAUSE la gestione perioperatoria dei pazienti in terapia con NOAC veniva attuata dagli sperimentatori secondo un rigoroso algoritmo gestionale di interruzione, basato sul rischio emorragico associato a procedure/interventi chirurgici nonché sulla farmacocinetica dei differenti NOAC e sulla clearance della creatinina. Va sottolineato come gli autori non consideravano nella scelta della strategia di sospensione/ripresa perioperatoria dei NOAC il rischio tromboembolico o emorragico del paziente, eccetto il valore di creatininemia. L'analisi dei dati ha permesso agli autori di concludere che la strategia della gestione perioperatoria dei NOAC, valutati nello studio PAUSE, sembra essere affidabile in termini di sicurezza ed efficacia e non necessita di una misurazione dell'attività anticoagulante residua dei NOAC.

Tabella 4. Eventi trombotici totali e suddivisi secondo la stratificazione del rischio emorragico della European Heart Rhythm Association (EHRA).⁴

	Ictus	TIA	Embolia sistemica	TVP	EP con o senza TVP	SCA	Morte CV	Procedure con eventi
Europa senza Italia								
Totale (n=909)	–	1 (0.1)	–	–	–	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)
Rischio di sanguinamento EHRA								
Minore (n=215)	–	–	–	–	–	1 (0.5)	–	1 (0.5)
Basso (n=507)	–	1 (0.1)	–	–	–	–	1 (0.1)	2 (0.4)
Alto (n=187)	–	–	–	–	–	–	–	–
Italia								
Totale (n=246)	1 (0.4)	–	1 (0.4)	–	2 (0.8)	–	1 (0.4)	4 (1.6)
Rischio di sanguinamento EHRA								
Minore (n=79)	–	–	–	–	–	–	–	–
Basso (n=74)	–	–	–	–	–	–	–	–
Alto (n=93)	1 (1.1)	–	1 (1.1)	–	2 (2.2)	–	1 (1.1)	4 (4.3)

I valori sono espressi come numero di pazienti (%).

CV, cardiovascolare; EP, embolia polmonare; SCA, sindrome coronarica acuta; TIA, attacco ischemico transitorio; TVP, trombosi venosa profonda.

Lo studio EMIT-AF/VTE in Europa e in Italia

Lo studio EMIT-AF/VTE è il primo studio prospettico osservazionale multicentrico che ha valutato sicurezza ed efficacia di edoxaban nei pazienti in terapia anticoagulante sottoposti a procedure interventistiche e/o chirurgiche¹⁵. Rappresenta quindi un ideale completamento dello studio PAUSE in cui, seppur con alcune sostanziali differenze, venivano valutati gli stessi endpoint in pazienti trattati con gli altri tre anticoagulanti orali diretti (apixaban, dabigatran, rivaroxaban)¹³. Una delle differenze sta nel fatto che nel PAUSE sono stati arruolati solo pazienti trattati con NOAC per diagnosi di FA, mentre nell'EMIT-AF/VTE i pazienti erano in trattamento con edoxaban per entrambe le indicazioni. Nel registro EMIT-AF/VTE, inoltre, al ricercatore non veniva fornito un protocollo operativo a cui attenersi rigidamente ma veniva richiesto esclusivamente di riportare la scelta operata, descrivere le caratteristiche del paziente e dell'intervento e seguire il follow-up per 1 mese. Inoltre, nello studio PAUSE non era consentito eseguire procedure interventistiche senza interruzione del NOAC, eventualità occorsa in 81 pazienti (32.9%) in Italia e 264 pazienti (29%) nel resto d'Europa dello studio EMIT-AF/VTE. Pertanto lo studio EMIT-AF/VTE ha raccolto dati relativi alle metodologie di approccio del singolo ricercatore al problema "sospensione temporanea di edoxaban", per "fotografare" quelle che sono le reali modalità operative attuate dai sanitari di tutta Europa davanti a questo tipo di problematiche.

Lo studio EMIT-AF/VTE ha confermato la sicurezza e l'efficacia di edoxaban anche nei pazienti che, durante il trattamento anticoagulante, sono andati incontro a procedure invasive urgenti; infatti, i risultati sono stati indipendenti dall'indicazione per la quale il paziente era in trattamento¹⁵. Nello studio PAUSE, sebbene fossero lievemente più rappresentate le procedure a rischio emorragico alto (33.5% rispetto al 24.2% dello studio EMIT-AF/VTE), l'arruolamento era limitato a pazienti sottoposti soltanto a procedure elettive. L'EMIT-AF/VTE è quindi ad oggi l'unico studio che ci fornisce evidenze della sicurezza ed efficacia di un NOAC, edoxaban, nei pazienti sottoposti a procedure invasive elettive o urgen-

ti durante il trattamento anticoagulante. È interessante comunque sottolineare come, in Italia, il 37.8% delle procedure effettuate fosse a rischio emorragico alto, rispetto al 20.6% nel resto d'Europa. L'analisi dei dati con il basso livello di complicanze periprocedurali potrebbe suggerire una ridotta utilità della misurazione dell'attività anticoagulante residua di edoxaban.

Sicurezza nei pazienti fragili

Dal confronto descrittivo dei dati relativi alla popolazione italiana rispetto a quelli dei pazienti arruolati nel resto d'Europa sono emersi alcuni risultati interessanti. In Italia più del 50% della popolazione aveva un'età ≥ 75 anni: si può sicuramente affermare che i pazienti anziani sono ampiamente rappresentati nel registro in esame. La percentuale di pazienti oncologici è maggiore nella popolazione italiana dello studio: questo potrebbe spiegare la maggiore frequenza di pazienti in trattamento anticoagulante per TEV, e il più alto numero di eventi tromboembolici registrati. In Italia si è registrata una maggiore presenza di pazienti con compromissione renale rispetto al resto d'Europa e, inoltre, è stato arruolato un maggior numero di pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min (4.5% vs 2.6%). Infine in Italia decisamente maggiore è la percentuale di pazienti sottoposti a procedure a rischio emorragico alto, e in questa categoria sono compresi soprattutto pazienti di età ≥ 75 anni. In Italia, rispetto al resto d'Europa, l'elevato profilo di sicurezza si è mantenuto nonostante la popolazione arruolata avesse un grado di complessità maggiore e la percentuale di interventi chirurgici ad alto rischio di sanguinamento secondo la classificazione EHRA fosse più alta. Infatti si è osservata una distribuzione più omogenea delle procedure a cui i pazienti sono stati sottoposti rispetto al resto d'Europa dove, invece, il 44.1% delle procedure era rappresentato da procedure diagnostiche ed interventistiche con accesso vascolare e transcatetere. Questo ha anche comportato che il rischio di sanguinamento delle procedure in Italia fosse più equamente distribuito, con una percentuale di interventi a rischio minore, basso e alto rispettivamente del 32.1%, 30.1% e 37.2%. Nel

resto d'Europa, al contrario, più di metà delle procedure erano classificate a rischio basso (55.8%) e le restanti ripartite tra rischio minore (23.7%) e alto (20.6%).

Differenze tra l'Italia e il resto d'Europa sono state riscontrate anche nella gestione periprocedurale di edoxaban: in particolare, in Italia è stata più alta la percentuale dei pazienti a cui non è mai stato interrotto il trattamento anticoagulante (32.9% vs 29% nel resto d'Europa). Questo dato potrebbe essere giustificato da un numero maggiore di interventi in urgenza, dove la tempestività dell'intervento non ha permesso la sospensione di edoxaban.

La sicurezza di edoxaban in Italia è stata confermata ed è sovrapponibile a quella dimostrata nel resto d'Europa, nonostante la popolazione italiana fosse più anziana, con maggior frequenza di malattia neoplastica e con una percentuale più alta di interventi ad alto rischio emorragico secondo la classificazione EHRA.

Altro dato interessante è quello relativo all'efficacia, misurata come eventi ischemici e tromboembolici: la percentuale di eventi è stata molto bassa sia in Europa che in Italia. In particolare in Italia i soli 4 eventi ischemici si sono verificati in pazienti sottoposti a procedura ad alto rischio di sanguinamento, per i quali la sospensione di edoxaban è durata un maggior numero di giorni.

L'atteggiamento degli sperimentatori europei e italiani riguardo ai tempi di sospensione di edoxaban nel periodo periprocedurale è stato abbastanza variabile. Questo aspetto sembra suggerire una personalizzazione della strategia di gestione della terapia anticoagulante in base al livello di rischio del singolo paziente e della singola procedura. Il numero estremamente basso di eventi tromboembolici suggerisce che, da parte degli sperimentatori, vi sia stata una valutazione molto accurata dell'opportunità o meno di sospendere l'anticoagulazione e della durata della sospensione stessa, con conseguente garanzia di adeguata copertura antitrombotica. In quest'ottica potrebbe essere molto interessante una integrazione con i risultati dello studio PAUSE, per esplorare la possibilità che una strategia personalizzata di gestione della terapia anticoagulante nella fase periprocedurale produca un beneficio maggiore rispetto all'adesione ad un protocollo rigido.

Limiti dello studio

Lo scopo di questo lavoro è prevalentemente descrittivo, pertanto una valutazione statistica che accompagnerebbe differenze di popolazione o di strategia di gestione non ha una potenza e significatività sufficiente a supportare le stesse.

Nei pazienti con strategia "ininterrotta" è possibile che i pochi sanguinamenti possano essere stati favoriti da un troppo breve rapporto temporale esistente tra l'ultima assunzione del farmaco ed il tempo dell'intervento; tuttavia, in costoro non è stata valutata l'ora precisa dell'ultima assunzione e dell'intervento, onde poter escludere che questi rarissimi eventi fossero accaduti durante il tempo di picco della farmacocinetica di edoxaban.

CONCLUSIONI

Lo studio EMIT-AF/VTE ha dimostrato come edoxaban in fase periprocedurale sia una molecola sicura e semplice da gestire. I dati italiani relativi allo studio EMIT-AF/VTE sono stati osservati in una popolazione più anziana e complessa (soprattutto per la più alta percentuale di pazienti oncologici) di quella

dello stesso studio negli altri paesi europei, e sottoposta in percentuale maggiore a procedure a rischio alto secondo la classificazione EHRA. Questi dati confermano che edoxaban è un farmaco sicuro ed efficace anche nei pazienti che devono essere sottoposti a procedure invasive diagnostiche o terapeutiche. La gestione periprocedurale della terapia anticoagulante è risultata particolarmente sicura nel presente studio dove, accanto alle raccomandazioni basate sulla classe di rischio associata al tipo di intervento, il senso clinico dei cardiologi ha tenuto in considerazione anche il rischio ischemico ed emorragico di ogni singolo paziente.

RIASSUNTO

Razionale. Ad oggi gli unici dati disponibili sulla gestione periprocedurale dei pazienti in trattamento con edoxaban erano derivati dallo studio registrativo ENGAGE AF-TIMI 48. Lo studio EMIT-AF/VTE ha recentemente dimostrato, in modo prospettico, un bassissimo rischio emorragico e tromboembolico in un ampio campione di pazienti "real-world" in trattamento con edoxaban sottoposti a procedure diagnostico-terapeutiche sia in elezione che in urgenza. Scopo di questo studio è stato confrontare le caratteristiche dei pazienti arruolati in Italia e in Europa nello studio EMIT-AF/VTE ed i relativi risultati.

Materiali e metodi. Nello studio sono stati arruolati 1155 pazienti in 326 centri di diversi paesi europei, trattati con edoxaban sia per la prevenzione dell'ictus che per la prevenzione secondaria in pazienti con tromboembolismo venoso, sottoposti ad un ampio spettro di procedure diagnostiche e terapeutiche. In Italia sono stati arruolati 246 pazienti in 43 centri. L'interruzione periprocedurale di edoxaban era lasciata a discrezione dello sperimentatore. Il rischio emorragico delle procedure veniva classificato in minore, basso e alto secondo le indicazioni della European Heart Rhythm Association (EHRA). L'outcome primario era rappresentato dai sanguinamenti maggiori; tra gli outcome secondari venivano registrati eventi tromboembolici.

Risultati. L'età media dei pazienti arruolati in Italia era più alta rispetto a quella del resto d'Europa (74.2 vs 71.3 anni). Anche le comorbidità erano maggiori nei pazienti italiani (il 14.8% della popolazione aveva una diagnosi di tumore rispetto al 9.5% della restante popolazione europea). In Italia, rispetto agli altri paesi europei, si è registrata una percentuale maggiore di procedure classificate ad alto rischio di sanguinamento secondo la classificazione EHRA (37.8% vs 20.6%), e una distribuzione più omogenea di tutte le procedure (nel resto d'Europa solo le procedure diagnostiche ed interventistiche con accesso vascolare e transcatetere rappresentavano il 44.1% di tutte le procedure). In Italia è stata più alta la percentuale dei pazienti a cui non è mai stato interrotto il trattamento anticoagulante (32.9% vs 29% nel resto d'Europa). Il numero dei sanguinamenti maggiori è stato in generale basso (2 in Italia e 3 nel resto d'Europa), come anche gli eventi tromboembolici (4 in Italia e 3 nel resto d'Europa).

Conclusioni. Nello studio EMIT-AF/VTE il numero totale di eventi di sanguinamento e tromboembolici durante la fase periprocedurale nei pazienti sottoposti a procedure diagnostiche e/o terapeutiche trattati con edoxaban è stata basso sia in Europa che in Italia. La sicurezza di edoxaban in Italia è stata confermata ed è risultata sovrapponibile a quella dimostrata nel resto d'Europa, nonostante la popolazione italiana fosse più anziana, con maggior frequenza di malattia neoplastica ed una percentuale più alta di interventi ad alto rischio emorragico secondo la classificazione EHRA.

Parole chiave. Anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti; Edoxaban; Procedure; Real world; Registro.

APPENDICE

Sperimentatori italiani dello studio EMIT-AF/VTE

Sperimentatore principale	Ospedale	Città
Dr. Aschieri Daniela	Ospedale di Castel San Giovanni	Piacenza
Dr. Berrettini Umberto	Ospedale di Camerino	Camerino (MC)
Dr. Calò Leonardo	Policlino Casilino	Roma
Dr. Cappelli Stefano	Ospedale Carpi	Carpi (MO)
Prof. Cipollone Francesco	Policlino di Chieti - Ortona Ospedale G. Bernabeo	Ortona (CH)
Dr. Colonna Paolo	AOU Policlinico Consorziale di Bari	Bari
Dr. Congiu Maria Margherita	P.O. Businco	Cagliari
Dr. Cosmi Franco	Ospedale di Cortona	Arezzo
Dr. Costantini Carlo	Ospedale di Jesi	Jesi (AN)
Dr. De Franceschi Teresiano	S. Maria della Misericordia	Albenga (SV)
Dr. De Gaudenzi Egidio	Ospedale San Biagio	Domodossola
Dr. De Giosa Annamaria	DSS Unico Bari	Bari
Dr. Demarie Daniela	Ospedale Maria Vittoria	Torino
Dr. Fazio Giovanni	Clinica Triolo Zancla	Palermo
Dr. Felis Salvatore	Garibaldi Centro	Catania
Dr. Franchini Massimo	Ospedale Carlo Poma	Mantova
Dr. Garbelotto Raffaella	P.O. Vittorio Veneto	Vittorio Veneto
Dr. Innelli Pasquale	A.O.R. San Carlo	Potenza
Prof. Landi Francesco	Policlino Gemelli	Roma
Dr. La Rosa Concetto	Clinica Villa Verde	Taranto
Dr. Lodigiani Corrado	Humanitas	Rozzano (MI)
Dr. Lo Sapio Patrizia	Ospedale San Giovanni di Dio	Firenze
Dr. Marcolongo Marco	Ospedale degli Infermi	Ponderano (BI)

Dr. Mastandrea Michele	Ospedale Fabrizio Spaziani	Frosinone
Dr. Mazzetti Matteo	Ospedale di Montevarchi	Montevarchi (AR)
Prof. Mazzone Antonino	Ospedale Civile di Legnano	Legnano (MI)
Dr. Miserrafiti Bruna	Ospedale Tiberio Evoli	Melito Porto Salvo (RC)
Dr. Napoletano Cosimo	Ospedale di Teramo	Teramo
Dr. Nicosia Antonino	Ospedale Maria Paternò Arezzo	Ragusa
Dr. Orlando Mariantonia	Ospedale Fornaroli	Magenta (MI)
Dr. Pennisi Virgilio	A.O. Bianchi Melacrino Morelli	Reggio Calabria
Dr. Pes Rosanna	P.O. Giovanni Paolo II - ASL2	Olbia
Dr. Piemonte Francesco	Ospedale San Giovanni di Dio	Frattamaggiore (NA)
Dr. Pierangeli Giovanni	Ospedale di Cividale del Friuli	Cividale del Friuli
Dr. Proia Emanuele	Ospedale Piedimonte Matese	Piedimonte Matese (CE)
Dr. Risaliti Filippo	Nuovo Ospedale Santo Stefano	Prato (PO)
Dr. Rizzo Deborah Maria	Ospedale di Venere	Carbonara (BA)
Dr. Sanmartino Antonio	Ospedale Humanitas Gradenigo	Torino
Dr. Sassone Biagio	Ospedale del Delta di Lagosanto	Ferrara
Prof. Squizzato Alessandro	ASST Sette Laghi - Ospedale di Circolo	Varese
Dr. Stronati Andrea	Ospedale di Comunità Santa Casa	Loreto (AN)
Dr. Testa Sophie	Istituti Ospitalieri di Cremona	Cremona
Dr. Tropeano Pietro	Santa Maria degli Angeli	Pordenone
Dr. Valle Roberto	Azienda ULSS 14 - Ospedale di Chioggia	Chioggia (VE)
Dr. Villani Rosvaldo	Ospedale Civile di Vigevano	Vigevano (PV)

BIBLIOGRAFIA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-78.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033a-69k.
3. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med* 2013;368:2113-24.
4. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm

- Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
5. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC Expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:871-98.
6. Raval, AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a sci-

- entific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e604-33.
7. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al.; RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-8.
8. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al.; ROCKET AF Investigators. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the Rivaroxaban Once Daily,

Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;129:1850-9.

9. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood* 2014;124:3692-8.

10. Douketis J, Weitz J, Murphy SA, et al. Perioperative adverse outcomes in patients with atrial fibrillation taking edoxaban or warfarin: analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Thromb Haemost* 2018;118:1001-8.

11. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily

care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888-96.

12. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). *Eur Heart J* 2018;39:3973-9.

13. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019;179:1469-78.

14. Colonna P, von Heymann C, Santamaria A, Matsushita Y, Unverdorben M. Edoxaban management in diagnostic and therapeutic procedures (EMIT-AF/VTE) – trial design. *Clin Cardiol* 2018;41:1123-9.

15. Colonna P, von Heymann C, Santamaria A, et al. Routine clinical practice in the peri-procedural management of edoxaban therapy is associated with low risk of bleeding and thromboembolic complications: the prospective, observational, multinational EMIT-AF/VTE study. *Clin Cardiol* 2020 May 14. doi: 10.1002/clc.23379 [Epub ahead of print].

16. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010;8:202-4.

17. Fazio G, Dentamaro I, Gambacurta R, Alcamo P, Colonna P. Safety of edoxaban 30 mg in elderly patients with severe renal impairment. *Clin Drug Investig* 2018;38:1023-30.