

## **Tesi di Laurea: “Confronto tra diversi regimi di terapia anticoagulante orale in pazienti sottoposti a procedure di elettrostimolazione cardiaca: studio osservazionale multicentrico” (Sintesi)**

**Autore: N. Ventrella**

**Relatore: F. Grigioni**

**Correlatore: A. Creta**

### **Introduzione**

Ogni anno, globalmente, vengono impiantati più di un milione di pacemaker permanenti e circa 400.000 ICD<sup>1</sup>. Tra i pazienti sottoposti a procedure di elettrostimolazione cardiaca, il 14-35% assume cronicamente una terapia anticoagulante orale (TAO) al momento dell'intervento, soprattutto per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche della fibrillazione atriale (FA)<sup>2</sup>.

Come suggerito da alcuni registri, infatti, tale condizione morbosa interessa addirittura l'1% della popolazione nei paesi occidentali<sup>3</sup>. La rilevanza clinica della FA risiede nel fatto che, secondo i dati di letteratura, incrementa di circa cinque volte il rischio di ictus ischemico e può essere considerata responsabile del 15% circa di tutti gli ictus nella popolazione generale e del 30% degli ictus nei soggetti con più di 80 anni<sup>4</sup>, rappresentando una importante causa di morte e disabilità, specie nei paesi ad alto reddito<sup>5, 6</sup>. Le raccomandazioni più recenti suggeriscono, per la prevenzione degli eventi cardio-embolici, di preferire, in assenza di controindicazioni, i nuovi anticoagulanti orali (NAO) agli antagonisti della vitamina K (AVK) in tutti i pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare<sup>5</sup>.

Altra importante indicazione alla TAO è rappresentata dalla sostituzione di valvole cardiache con protesi valvolari meccaniche.

Tale condizione, infatti, si associa ad un sensibile incremento del rischio trombotico. In questi pazienti, però, gli unici agenti anticoagulanti orali a trovare indicazione sono gli AVK.

Considerata dunque la prevalenza di tali condizioni morbose, la gestione peri-procedurale della TAO rappresenta un quesito di notevole rilevanza clinica. La gestione di questi pazienti, infatti, è complessa, poiché devono essere considerate da una parte le complicanze emorragiche, quale l'insorgenza di ematoma nel sito di impianto, e dall'altra le complicanze tromboemboliche, legate alla eventuale sospensione della terapia anticoagulante, quali embolia periferica, attacco ischemico transitorio (TIA) o ictus disabilitante nei casi più severi.

L'insorgenza di un ematoma nel sito di impianto rappresenta una seria complicanza nella chirurgia dei dispositivi di elettrostimolazione cardiaca<sup>7</sup>. Infatti, nonostante la gestione di tale evento avverso possa essere in alcuni casi conservativa, spesso si rende necessaria una prolungata sospensione della TAO con conseguente aumento del rischio tromboembolico<sup>8, 9</sup>, l'estensione della durata di ospedalizzazione o una re-ospedalizzazione, nonché un intervento chirurgico<sup>10</sup>. In generale, poi, gli ematomi di tasca sono correlati ad un incremento del rischio di infezione del dispositivo di circa 7 volte e fino a 15 volte qualora vi sia indicazione a procedere con

l'evacuazione chirurgica<sup>11,12</sup>. L'infezione dei dispositivi di elettrostimolazione cardiaca rappresenta un evento avverso particolarmente temibile, poiché generalmente richiede l'estrazione degli elettrocateri, procedura che espone il paziente a gravi complicanze, incluso il decesso<sup>13</sup>. Tali considerazioni rendono evidente come la riduzione dell'incidenza di ematomi di tasca rappresenti un importante obiettivo chirurgico, valutando in ogni caso il rapporto tra rischio di sanguinamento e quello tromboembolico. Non sorprende, dunque, che gli sforzi attuali della comunità scientifica siano volti ad individuare il protocollo di gestione della TAO più sicuro in termini di sanguinamento peri-procedurale.

In particolare, per quanto concerne gli anticoagulanti antagonisti della vitamina K, la strategia di non-interruzione peri-procedurale è quella attualmente raccomandata, in quanto dimostratasi superiore rispetto ad un regime di interruzione associato a bridging con eparina<sup>14</sup>.

Invece, ad oggi, sono ancora limitate le evidenze che forniscono indicazioni in merito alla gestione peri-procedurale dei NAO, nonostante questi negli ultimi anni si siano imposti come una valida alternativa ai dicumarolici e siano stati associati, rispetto a quest'ultimi, ad un miglior profilo di sicurezza da un punto di vista emorragico<sup>15</sup>. Nell'ambito delle procedure di elettrostimolazione cardiaca, infatti, sia la sospensione che la non-sospensione dei NAO appaiono essere delle alternative ragionevoli<sup>16</sup>. Inoltre, le esigue evidenze presenti in letteratura non permettono di stabilire se i NAO, rispetto ai dicumarolici, possano effettivamente ridurre l'incidenza di complicanze emorragiche ed in particolare di ematomi di tasca nei pazienti sottoposti a tal genere di procedure.

### **Scopo dello studio**

Risulta evidente come, nell'ambito delle procedure di elettrostimolazione cardiaca, un effettivo protocollo di gestione della TAO sia

ancora da determinare. Inoltre, in letteratura vi è una scarsità di evidenze in merito alla possibilità che l'impiego dei NAO, rispetto agli AVK, possa ridurre il rischio di sanguinamento peri-procedurale. Vari score clinici sono stati sviluppati per valutare il rischio di sanguinamento dei pazienti in TAO, ma non è ancora stato stabilito se tali score possano essere impiegati per stimare in maniera attendibile il rischio di ematoma di tasca nei pazienti che si sottopongono a procedure di elettrostimolazione cardiaca. Questo studio si propone l'obiettivo di rispondere a tali quesiti e di colmare queste lacune.

### **Materiali e metodi**

Abbiamo condotto uno studio osservazionale non-randomizzato multicentrico, includendo pazienti di due centri europei, il Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma e il St. Bartholomew's Hospital di Londra. Sono stati analizzati i dati di una serie consecutiva di pazienti, in terapia anticoagulante orale con AVK oppure NAO, sottoposti a procedure di elettrostimolazione cardiaca tra gennaio 2015 e gennaio 2020. Nella fattispecie, sono stati inclusi pazienti sottoposti ad impianto, sostituzione del generatore e/o di elettrocateri, upgrade o revisione di tasca di pacemaker, ICD o dispositivi di resincronizzazione cardiaca. I dispositivi sopra menzionati sono stati collocati sia in sede sottocutanea che sottomuscolare. La necessità di posizionare un bendaggio compressivo nel periodo post-operatorio è stata valutata autonomamente da ciascun operatore. Nel gruppo di pazienti in terapia con AVK, la TAO non è stata sospesa nel periodo peri-procedurale e una misurazione di routine dell'INR è stata sempre effettuata il giorno dell'intervento. In presenza di un INR >3,5 la procedura è stata rimandata. L'interruzione o la prosecuzione della assunzione di NAO è stata stabilita sulla base delle preferenze dell'operatore. Nel gruppo in cui l'assunzione di NAO è stata sospesa, l'ultima dose di rivaroxaban, edoxaban ed

apixaban è stata somministrata almeno 12 ore prima della procedura (dabigatran è stato sospeso 24-48 ore prima in funzione del filtrato glomerulare) e la prima somministrata almeno 12 ore dopo. Nel gruppo di non-sospensione dei NAO, questi sono stati somministrati al regime usuale, anche il giorno della procedura. Non è mai stato impiegato il bridging peri-procedurale con eparina. Tutti i pazienti si sono recati ad una visita di follow-up ambulatoriale 2-4 settimane dopo la dimissione.

Come outcome primario è stato definito un endpoint composito comprendente qualsiasi ematoma di tasca e episodi di sanguinamento maggiore correlati alla procedura. Gli outcome secondari includono:

- 1) ematomi di tasca clinicamente significativi;
- 2) qualsiasi ematoma di tasca;
- 3) eventi tromboembolici.

Un ematoma di tasca è stato definito come qualsiasi massa palpabile nel sito di impianto protrudente >1 cm anteriormente o lateralmente al generatore. La definizione di ematoma di tasca clinicamente significativo è un ematoma in corrispondenza del sito di impianto che abbia richiesto un'ulteriore procedura chirurgica e/o che abbia determinato un incremento della durata di ospedalizzazione o una re-ospedalizzazione e/o che abbia reso necessaria l'interruzione della terapia anticoagulante. Con ematoma che abbia richiesto un'ulteriore procedura si intendono gli ematomi associati a dolore persistente, in continua espansione o con caratteristiche tali da indurre il sospetto di necrosi o perforazione imminente. Un ematoma è stato definito tale da richiedere l'interruzione della terapia anticoagulante se tutti gli agenti anticoagulanti sono stati sospesi per almeno 24 ore in risposta ad una raccolta ematica nel sito di impianto. Con episodi di sanguinamento maggiore correlati alla procedura si è fatto riferimento a tutte le complicanze emorragiche per le quali sia stato necessario effettuare una pericardiocentesi o un intervento chirurgico

(e.g., tamponamento cardiaco o emotorace), ad ogni versamento pericardico di nuova diagnosi (>1 cm) non associato a tamponamento o a qualsiasi sanguinamento che abbia richiesto una trasfusione. Tra gli eventi trombotici sono stati considerati gli ictus, i TIA, l'infarto del miocardio, l'embolia polmonare o la trombosi venosa profonda avvenuti nei 14 giorni seguenti alla procedura. Abbiamo poi calcolato per ciascun paziente i seguenti score, precedentemente validati per valutare il rischio di sanguinamento o il rischio tromboembolico: ATRIA<sup>17</sup>, HAS-BLED<sup>18</sup>, ORBIT<sup>19</sup> e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc<sup>20</sup>.

Tutte le analisi di statistica descrittiva e inferenziale sono state eseguite tramite IBM SPSS Statistics, Versione 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

### **Risultati**

Sono stati inclusi 1706 pazienti, con un'età media di 72,8 ± 12,9 anni. L'indicazione alla TAO era FA o flutter atriale nella maggior parte del campione (88,1%). Un totale di 1009 (59,1%) pazienti assumeva NAO, mentre 697 pazienti (40,9%) erano in terapia cronica con AVK, che non è mai stata interrotta. Nel gruppo NAO, durante il periodo peri-procedurale, la terapia anticoagulante è stata sospesa in 841 pazienti (83,4%) ed invece continuata nei rimanenti 168 (16,7%).

L'endpoint primario composito, definito come qualsiasi ematoma di tasca e/o episodi di sanguinamento maggiore correlati alla procedura, si è verificato in un totale di 111 pazienti, nello specifico in 60 dei 697 pazienti in terapia con AVK e in 51 dei 1009 pazienti in trattamento con NAO (8,6% vs. 5,1%). Tale differenza è risultata statisticamente significativa (P=0,003). Inoltre, l'insorgenza di ematoma di tasca si è verificata in 59 dei 697 pazienti in terapia con AVK rispetto ai 50 dei 1009 pazienti in terapia con NAO (8,5% vs. 5,0%; P=0,004), mentre 20 dei 697 pazienti in terapia con AVK e 20 dei 1009 pazienti in terapia con NAO hanno presentato un

episodio emorragico maggiore nel periodo peri-procedurale (2,9% vs. 2,0%; P=0,234).

Un episodio di sanguinamento di qualsiasi entità si è verificato in 61 pazienti che assumevano AVK e in 51 pazienti in terapia con NAO (8,8% vs. 5,3%; P=0,004). Ematomi di tasca clinicamente significativi si sono verificati in 17 dei 697 pazienti in terapia con AVK e in 19 dei 1009 pazienti in terapia con NAO (2,4% vs. 1,9%; P=0,432). In

generale l'incidenza di eventi tromboembolici è stata piuttosto bassa in entrambi i gruppi: tali episodi si sono verificati soltanto in 2 pazienti in terapia con AVK (0,3%) e in 9 pazienti che assumevano NAO (0,9%), con una differenza non statisticamente significativa (P=0,125). Gli eventi tromboembolici sono stati 6 ictus cerebrali (con conseguente exitus in un paziente), 1 TIA e 4 TVP. La Tab. 1 riassume gli outcome ottenuti per ciascun regime terapeutico.

	<i>Pazienti totali (n=1706)</i>	<i>AVK (n=697)</i>	<i>NAO (n=1009)</i>	<i>P</i>
<i>Qualsiasi ematoma</i>	6,4% (109)	8,5% (59)	5,0% (50)	<b>0,004</b>
<i>Ematoma clinicamente significativo</i>	2,1% (36)	2,4% (17)	1,9% (19)	0,432
<i>Ematoma richiedente trattamento chirurgico</i>	0,5% (9)	0,9% (6)	0,3% (3)	0,114
<i>Ematoma richiedente sospensione della TAO</i>	1,6% (28)	1,6% (11)	1,7% (17)	0,865
<i>Re-ospedalizzazione o prolungamento della ospedalizzazione</i>	1,1% (18)	1,4% (10)	0,8% (8)	0,202
<i>Tromboembolismo</i>	0,6% (11)	0,3% (2)	0,9% (9)	0,125
<i>Tamponamento</i>	0,2% (3)	0,3% (2)	0,1% (1)	0,363
<i>Versamento pericardico non richiedente pericardiocentesi</i>	0,2% (4)	0% (0)	0,4% (4)	0,096
<i>Qualsiasi episodio emorragico maggiore</i>	2,3% (40)	2,9% (20)	2,0% (20)	0,234
<i>Qualsiasi episodio emorragico</i>	6,7% (114)	8,8% (61)	5,3% (53)	<b>0,004</b>
<i>Qualsiasi ematoma di tasca + qualsiasi episodio emorragico maggiore</i>	6,5% (111)	8,6% (60)	5,1% (51)	<b>0,003</b>

**Tab. 1:** Outcome ottenuti considerando globalmente la nostra popolazione.

Tali differenze tra il gruppo AVK e NAO non sono state confermate in una sub-analisi condotta considerando solo i pazienti in terapia anticoagulante per FA o flutter atriale. In particolare, l'outcome composito primario si è verificato in 30 dei 519 pazienti in terapia con AVK e in 50 dei 984 pazienti in terapia con NAO (5,8% vs. 5,1%; P=0,56). L'insorgenza di un ematoma di tasca di qualsiasi genere è stata riscontrata in 29 pazienti in terapia con AVK e in 49 pazienti in terapia con NAO (5,6% vs. 5,0%; P=0,61), mentre solo 9 pazienti che assumevano AVK e 20 pazienti in trattamento con NAO hanno

presentato episodi di sanguinamento maggiore (1,7% vs. 2,0%; P=0,69). Ematomi di tasca clinicamente significativi sono stati riscontrati in 7 pazienti trattati con AVK e in 19 pazienti che assumevano NAO (1,3% vs. 1,9%; P=0,41). Invece, in nessuno dei pazienti in terapia con AVK si è verificato un evento tromboembolico rispetto a 9 pazienti in trattamento con NAO (0% vs. 0,9%; P=0,03). Questa differenza è stata determinata da un elevato numero di eventi nel sottogruppo in cui il NAO era stata interrotto. La Tab. 2 mostra gli outcome ottenuti conducendo tale sub-analisi.

	<i>Pazienti totali (n=1503)</i>	<i>AVK (n=519)</i>	<i>NAO (n=984)</i>	<i>P</i>
<i>Qualsiasi ematoma</i>	5,2% (78)	5,6% (29)	5,0% (49)	0,61
<i>Ematoma clinicamente significativo</i>	1,7% (26)	1,3% (7)	1,9% (19)	0,41
<i>Ematoma richiedente trattamento chirurgico</i>	0,4% (6)	0,4% (2)	0,4% (4)	0,95
<i>Ematoma richiedente sospensione della TAO</i>	1,5% (23)	1,2% (6)	1,7% (17)	0,39
<i>Re-ospedalizzazione o prolungamento della ospedalizzazione</i>	0,7% (11)	0,6% (3)	0,8% (8)	0,61
<i>Tromboembolismo</i>	0,6% (9)	0% (0)	0,9% (9)	<b>0,03</b>
<i>Tamponamento</i>	0,1% (2)	0,2% (1)	0,1% (1)	0,64
<i>Versamento pericardico non richiedente pericardiocentesi</i>	0,2% (3)	0% (0)	0,3% (3)	0,55
<i>Qualsiasi episodio emorragico maggiore</i>	1,9% (29)	1,7% (9)	2,0% (20)	0,69
<i>Qualsiasi episodio emorragico</i>	5,4% (81)	5,8% (30)	5,2% (51)	0,62
<i>Qualsiasi ematoma di tasca + qualsiasi episodio emorragico maggiore</i>	5,3% (80)	5,8% (30)	5,1% (50)	0,56

**Tab. 2:** Outcome ottenuti considerando solo i pazienti in TAO per FA o flutter atriale. Confronto tra gruppo AVK vs. gruppo NAO.

Nel sottogruppo di pazienti in terapia anticoagulante per FA o flutter atriale, è stato inoltre eseguito un confronto tra AVK diversi regimi di NAO (non-sospensione e sospensione). Sulla base di tale analisi, l'incidenza di ematomi clinicamente significativi è risultata numericamente superiore nel gruppo NAO non-sospeso vs. AVK, sebbene tale differenza non abbia raggiunto la significatività statistica ( $P=0,052$ ). Tuttavia, sono state dimostrate differenze statisticamente significative in termini di incidenza di ematomi che hanno richiesto la sospensione della TAO e di ematomi associati a prolungamento della ospedalizzazione o necessità di un nuovo ricovero. Nel dettaglio, in 6 dei 519 pazienti appartenenti al gruppo AVK e in 6 dei 160 pazienti del braccio non-sospensione del NAO sono stati riscontrati ematomi richiedenti la sospensione della TAO (1,2% vs. 3,8%;  $P=0,03$ ). Tre pazienti in trattamento con AVK e 4 pazienti che assumevano NAO hanno richiesto un prolungamento della durata di ospedalizzazione o un nuovo ricovero in risposta all'insorgenza di ematoma nel sito di impianto (0,6% vs. 2,5%;  $P=0,003$ ).

Inoltre, considerando solo i pazienti affetti da FA o da flutter atriale e confrontando il gruppo in terapia con AVK e quello in cui la assunzione di NAO è stata interrotta nel periodo peri-procedurale, l'unica differenza statisticamente significativa si riscontra nell'incidenza di eventi tromboembolici. Infatti, nessuno dei 519 pazienti trattati con AVK ha presentato un simile evento avverso, mentre questi si sono verificati in 9 degli 826 pazienti che assumevano NAO (0% vs. 1,1%;  $P=0,002$ ).

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative per nessuno degli end-point emorragici, sebbene l'incidenza di ematomi sia stata numericamente inferiore nel gruppo NAO (4,5% vs. 5,6%).

Importante, poi, anche confrontare i risultati ottenuti nei due regimi di gestione della terapia con NAO: sospensione o non-sospensione. In generale possiamo affermare che la non-sospensione di NAO si associa a un maggior rischio emorragico, che appare statisticamente significativo. In 11 degli 841 pazienti che hanno interrotto la assunzione di NAO si sono verificati ematomi che hanno richiesto la sospensione della TAO, mentre tali eventi si sono verificati in 6 dei 168 pazienti in cui il NAO non è stato mai interrotto (1,3% vs. 3,6%;  $P=0,04$ ). In ciascuno dei due gruppi 4 pazienti hanno necessitato di un prolungamento della durata di ospedalizzazione o di un nuovo ricovero (0,5% vs. 2,4%;  $P=0,011$ ). Un episodio di sanguinamento maggiore si è presentato in 13 dei pazienti appartenenti al gruppo sospensione del NAO e in 7 dei pazienti appartenenti al braccio non-sospensione del NAO (1,5% vs. 4,2%;  $P=0,026$ ). Infine, in 39 dei pazienti che hanno interrotto l'assunzione del NAO nel periodo peri-procedurale si è riscontrato un qualsiasi episodio emorragico rispetto ai 14 pazienti del gruppo non-sospensione del NAO (4,6% vs. 8,3%;  $P=0,049$ ). Tra i due regimi di gestione della terapia con NAO non sono state dimostrate differenze statisticamente significative in termini di eventi tromboembolici correlati alla procedura (1,1% vs. 0%;  $P=0,37$ ). In Tab. 3 si elencano più nel dettaglio tali outcome.

	<b>NAO (n=1009)</b>	<b>Sospensione (841)</b>	<b>Non- sospensione (168)</b>	<b>p</b>
<b>Qualsiasi ematoma</b>	5,0% (50)	4,5% (38)	7,1% (12)	0,15
<b>Ematoma clinicamente significativo</b>	1,9% (19)	1,5% (13)	3,6% (6)	0,08
<b>Ematoma richiedente trattamento chirurgico</b>	0,3% (3)	0,2% (2)	0,6% (1)	0,43
<b>Ematoma richiedente sospensione della TAO</b>	1,7% (17)	1,3% (11)	3,6% (6)	<b>0,04</b>
<b>Re-ospedalizzazione o prolungamento della ospedalizzazione</b>	0,8% (8)	0,5% (4)	2,4% (4)	<b>0,011</b>
<b>Tromboembolismo</b>	0,9% (9)	1,1% (9)	0% (0)	0,37
<b>Tamponamento</b>	0,1% (1)	0% (0)	0,6% (1)	0,16
<b>Versamento pericardico non richiedente pericardiocentesi</b>	0,4% (4)	0,4% (3)	0,6% (1)	0,65
<b>Qualsiasi episodio emorragico maggiore</b>	2,0% (20)	1,5% (13)	4,2% (7)	<b>0,026</b>
<b>Qualsiasi episodio emorragico</b>	5,3% (53)	4,6% (39)	8,3% (14)	<b>0,049</b>
<b>Qualsiasi ematoma di tasca + qualsiasi episodio emorragico maggiore</b>	5,1% (51)	4,5% (38)	7,7% (13)	0,082

**Tab. 3:** Confronto gruppo sospensione del NAO vs. non-sospensione del NAO.

Gli score più comunemente impiegati per valutare il rischio emorragico e tromboembolico dei pazienti affetti da FA sono stati testati, mediante curve ROC, per definire il loro valore predittivo per eventi emorragici. Dalle nostre analisi risulta che nessuno di questi sia in grado di stimare in maniera attendibile il rischio che si verifichi l'outcome primario. Non è, infatti, stato possibile dimostrare una correlazione statisticamente significativa tra l'outcome primario e nessuno dei seguenti score: ATRIA (AUC=0,506; 95% CI 0,449-0,563), HAS-BLED (AUC=0,504; 95% CI 0,444-0,565), ORBIT

(AUC=0,523; 95% CI 0,465-0,581) e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (AUC=0,526; 95% CI 0,465-0,587).

È tuttavia di rilievo che l'ATRIA score abbia un valore predittivo, anche se modesto, per l'insorgenza di ematomi clinicamente significativi (AUC=0,603; 95% CI 0,504-0,703). Tale risultato potrebbe permettere di individuare quei pazienti maggiormente esposti al rischio di formazione di ematomi clinicamente significativi nel sito di impianto, in cui potrebbe essere particolarmente indicata una strategia di sospensione del NAO. Lo

score ATRIA si è dimostrato ancora più performante escludendo dall'analisi con curve ROC i pazienti in terapia anticoagulante per indicazioni diverse da FA o flutter atriale (AUC=0,639; 95% CI 0,530-0,748).

Attraverso un'analisi multivariata sono stati individuati i fattori predittivi dell'endpoint primario. In particolare, l'impianto del dispositivo in posizione sottopettorale (OR=3,32; 95% CI 1,40-7,86; P=0,006), lo score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (OR=1,16; 95% CI 1,00-1,34; P=0,041), l'assunzione concomitante di singola o doppia terapia antiaggregante (OR=1,74; 95% CI 0,95-3,2; P=0,072 e OR=3,97; 95% CI 1,55-10,15; P=0,004) e la presenza di protesi valvolari meccaniche sono risultati fattori predisponenti l'endpoint primario emorragico (OR=3,87; 95% CI 2,14-6,98; P=0,001). Viceversa, il posizionamento di un bendaggio compressivo e l'impiego di NAO con regime interrotto si sono dimostrati fattori protettivi (OR=0,52; 95% CI 0,33-0,83; P=0,006 e OR=0,59; 95% CI 0,37-0,95; P=0,031).

L'analisi multivariata limitata alla popolazione affetta da FA o flutter atriale ha dimostrato che il posizionamento sottopettorale del generatore (OR=2,87; 95% CI 1,16-7,07; P=0,022), così come la concomitante assunzione di singola o doppia terapia antiaggregante (OR=2,70; 95% CI 1,46-4,95; P=0,001 e OR=4,94; 95% CI 1,92-12,59; P=0,001), rappresentano dei fattori predittivi di ematoma e/o emorragie maggiori, mentre l'interruzione del NAO risulta essere un fattore protettivo (OR=0,61; 95% CI 0,38-0,98; P=0,042).

L'interruzione del NAO ed un filtrato glomerulare < 30 mL/min sono risultati invece gli unici fattori predittivi di eventi tromboembolici nei 30 giorni post-procedurali (OR=5,41; 95% CI 1,1-26,7 e OR=10,15; 95% CI 1,27-81,18).

### **Conclusioni**

Nell'ambito delle procedure di elettrostimolazione cardiaca, la terapia con

NAO, se confrontata con un regime di non-sospensione dell'assunzione di AVK, appare egualmente efficace nel prevenire gli eventi tromboembolici peri-procedurali e più sicura in termini di rischio emorragico. Tuttavia, in una sub-analisi che ha incluso i soli pazienti anticoagulati per FA o flutter atriale, non sono state individuate differenze statisticamente significative tra AVK e NAO nell'endpoint emorragico primario, mentre il trattamento con AVK si è rivelato più efficace rispetto alla terapia con NAO in termini di incidenza di eventi tromboembolici. Nei pazienti in trattamento con NAO, la sospensione dell'anticoagulante, rispetto alla non-interruzione, si è associata ad un ridotto rischio emorragico, ma ad una più elevata incidenza di tromboembolismo.

Tali risultati evidenziano l'importanza di un approccio individualizzato per ciascun paziente, con un'appropriata stratificazione sia del rischio tromboembolico che di quello emorragico. L'ATRIA score potrebbe rivelarsi utile in questo contesto, avendo dimostrato, all'analisi della curva ROC, una moderata capacità predittiva di ematomi clinicamente significativi nella nostra popolazione. La sospensione peri-procedurale della terapia anticoagulante, così come l'adozione di particolari accorgimenti tecnici quali l'utilizzo di bendaggio compressivo o l'impianto in sede sottocutanea (piuttosto che sottomuscolare), potrebbero rivelarsi particolarmente utili in pazienti con un ATRIA score elevato. La non-interruzione della terapia anticoagulante dovrebbe essere invece preferita nei soggetti ad elevato rischio tromboembolico.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: Calendar year 2009 - A world society of Arrhythmia's project. PACE - Pacing Clin Electrophysiol 2011; 34: 1013-27.
2. Sticherling C, Marin F, Birnie D, et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: A European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC



- Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *EP Europace* 2015; 17: 1197-214.
3. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic: An economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90: 286-92.
  4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: the Framingham Study 1991; 22: 983-8.
  5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962.
  6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation* 2014; 129: 837-47.
  7. Jamula E, Douketis JD, Schulman S. Perioperative anticoagulation in patients having implantation of a cardiac pacemaker or defibrillator: A systematic review and practical management guide. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1615-21.
  8. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004; 110: 1658-63.
  9. Robinson M, Healey JS, Eikelboom J, et al. Postoperative low-molecular-weight heparin bridging is associated with an increase in wound hematoma following surgery for pacemakers and implantable defibrillators. *PACE* 2009; 32: 378-82.
  10. Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmass AD, et al. The Frequency and Incremental Cost of Major Complications Among Medicare Beneficiaries Receiving Implantable Cardioverter-Defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2493-7.
  11. Essebag V, Verma A, Healey JS, et al. Clinically significant pocket hematoma increases long-term risk of device infection: BRUISE CONTROL INFECTION study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1300-8.
  12. Uslan DZ, Gleva MJ, Warren DK, et al. Cardiovascular implantable electronic device replacement infections and prevention: Results from the REPLACE registry. *PACE* 2012; 35: 81-7.
  13. Bongiorni MG, Kennergren C, Butter C, et al. The European Lead Extraction ConTRolled (ELECTRa) study: A European Heart Rhythm Association (EHRA) Registry of Transvenous Lead Extraction Outcomes. *Eur Heart J* 2017; 38: 2995-3005.
  14. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013; 368: 2084-93.
  15. 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: 955-6.
  16. Creta A, Finlay M, Hunter RJ, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants at the time of cardiac rhythm device surgery: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020; 188: 90-6.
  17. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 395-401.
  18. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. 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.
  19. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36: 3258-64.
  20. Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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: 263-72.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 16 giugno 2020

Dott.ssa Nicoletta Ventrella, Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Prof. Francesco Grigioni, Professore Ordinario di Cardiologia, Direttore Scuola di Specializzazione in Malattie dell'apparato cardiovascolare, Università Campus Bio-Medico di Roma

Dott. Antonio Creta, Medical Doctor, St Bartholomew's Hospital, Londra

Per la corrispondenza:  
ventrella.nicoletta@gmail.com