

## Facciamo il punto sulla terapia anticoagulante nella fibrillazione atriale. Quale farmaco scegliere? Quali soluzioni nei Pazienti anziani ed i quelli ischemici?

Di Mauro Pisano

### Farmacologia

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), inibiscono selettivamente un solo fattore della cascata coagulativa: la trombina nel caso del Dabigatran o il fattore X attivato nel caso di Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban.

La loro farmacodinamica è prevedibile e poco variabile anche a livello individuale e non vi sono rilevanti interazioni con cibo e farmaci.

La loro emivita è ben definita, ma va sempre considerato che aumenta con l'avanzare dell'età e con la riduzione del filtrato renale.

L'azione è rapida e il loro effetto termina rapidamente dopo la sospensione e, comunque, può essere previsto sulla base di poche variabili facilmente calcolabili (sostanzialmente il tempo dall'ultima dose assunta, tipo di molecola, l'età ed il filtrato glomerulare).

Queste caratteristiche rendono superfluo (e confondente) il monitoraggio dell'assetto coagulativo e facilitano l'induzione dell'effetto anticoagulante senza dover ricorrere alla somministrazione di eparina. Si evita il periodo critico per l'insorgenza di eventi ischemici con la vecchia terapia con (AVK) gli inibitori della vitamina K (Figure 1-2).

Figura 1) Farmacodinamica

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Meccanismo d'azione</b>	Inibitore diretto della trombina	Inibitore diretto del fattore Xa	Inibitore diretto del fattore Xa	Inibitore diretto del fattore Xa
<b>Picco Plasmatico h</b>	1-2	2-4	1-3	1-2
<b>Emivita h</b>	12-17	5-9	8-15	10-14
<b>Eliminazione renale %</b>	80-85	35	25-30	35-50
<b>Assunzione con cibo</b>	Indiff.	Assunto con il cibo	Indiff.	Indiff.
<b>Interazione P-gp</b>	SI	SI	SI	SI
<b>Interazioni citocromi</b>	NO	SI	SI	modesta
<b>Dose mg</b>	150 bid	20 die	5 bid	60 die
<b>Dose ridotta mg</b>	- 110 bid per: età > 80 anni GFR 30-50 ml/min verapamil HAS-BLED > 3	- 15 die per: GFR 15-50 ml/min HAS-BLED > 3	- 2.5 bid se 2 dei seguenti criteri: età > 80 anni peso < 60 kg GFR 15-30 ml/min	- 30 die se GFR 15-50 ml/min o peso ≤ 60 kg o ciclosporina dronedrone eritromicina ketoconazolo
<b>controindicazioni</b>	- Epatopatia Child-Pugh B e C - GFR < 30 ml/min	Epatopatia Child-Pugh B e C - GFR < 15 ml/min	Epatopatia Child-Pugh B e C - GFR < 15 ml/min	- Epatopatia severa GFR < 15 ml/min

Figura 1/a) Errori nell'assunzione delle dosi

<b>Dose non assunta</b>	BID: assumere la dose mancata fino a 6 ore dopo l'orario programmato. Se non possibile, saltare la dose e assumere la successiva all'ora programmata. QD: assumere la dose mancata fino a 12 ore dopo l'orario programmato. Se non possibile, saltare la dose e assumere la successiva all'ora programmata.
<b>Dose doppia</b>	BID: non assumere la dose successiva e ricominciare la somministrazione BID dopo 24 ore. QD: continuare il normale regime terapeutico
<b>Assunzione dubbia</b>	BID: continuare il normale regime terapeutico QD: assumere un'altra dose e poi continuare il normale regime terapeutico

**Figura 2) Principali interazioni e variazioni della concentrazione plasmatica del farmaco attivo**  
**CBMZP= carbamazepina. Barbit.= barbiturici. P-gp= P glicoproteina. CyP... (citocromi)**

	<b>Meccanismo</b>	<b>Dabigatran</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>	<b>Rivaroxaban</b>
<b>Verapamil</b>	Competiz. con P-gp	+12-180%	ND	+53%	Effetto minore
<b>Diltiazem</b>	Competizione con P-gp e debole inibizione di CYP3A4	Nessun effetto	+40%	ND	Effetto minore
<b>Chinidina</b>	Competizione con P-gp	+50%	ND	+80%	+50%
<b>Amiodarone</b>	Competizione con P-gp	+12-60%	ND	No effetti	Effetto minore
<b>Dronedarone</b>	Inibitore di P-gp e CYP3A4	+70-100%	ND	+85%	ND
<b>Ketoconazolo, itraconazolo,</b>	Competiz. con P-gp Inibiz. CYP3A4	+140-150%	+100%	+90%	Fino a +160%
<b>Fluconazolo</b>	Moderata inibizione CYP3A4	ND	ND	ND	+42%
<b>Ciclosporina, tacrolimus</b>	Competiz. con P-gp	ND	ND	ND	+50%
<b>Clarithromicina, eritromicina</b>	Competiz. con P-gp e inibizi. di CYP3A4	+15-20%	ND	+90%	+30-54%
<b>Inibitori proteasi dell'HIV</b>	Comp /Inib di P-gp; Inibi di CYP3A4	ND	Forte aumento	ND	Fino a +153%
<b>Rifamp, CBMZP fenitoina, Barbit.</b>	Induzi. di P-gp e CYP3A4/CYP2J2	-66%	-54%	-35%	Fino a -50%

### **Efficacia e sicurezza**

La fibrillazione atriale (FA) interessa il 2% della popolazione Italiana, è associata a un aumentato (5 volte, rispetto alla popolazione) generale del rischio di ictus ischemico (stroke) ed è la più comune causa evitabile di ictus. Gli stroke correlati alla FA tendono a essere più invalidanti, con tassi di recidiva e mortalità più elevati.

Sino a pochi anni orsono (**per almeno cinque decenni !**) la terapia anticoagulante con AVK è stata l'unico presidio terapeutico per la riduzione del rischio tromboembolico. La riduzione del rischio relativo si è attestata intorno al 64%, mentre quella del rischio assoluto del 2.8 % in prevenzione primaria e 8.5% in secondaria (rispetto al placebo).

***I quattro grandi trials di fase III hanno dimostrato la non inferiorità dei DOAC rispetto agli AVK.***

Se valutiamo nel loro insieme i risultati dei quattro trials, i DOAC sono stati in grado, rispetto alla terapia convenzionale con AVK, di ridurre ulteriormente del 19% il rischio combinato di ictus ed eventi embolici e del 10% il rischio di morte da tutte le cause.

***Sul versante sicurezza i DOAC hanno dimostrato di ridurre drasticamente (52% rispetto ad AVK) il rischio di emorragia cerebrale durante il trattamento con un modesto aumento del rischio di emorragia digestiva.***

I dati di efficacia e sicurezza emersi dai grandi trials sono stati confermati dai dati della **real life** che dimostrano sostanzialmente la superiorità del trattamento con DOAC rispetto a quello con AVK.

**Va rilevato come sia errato fare paragoni in termini di efficacia e sicurezza tra i quattro DOAC sulla base dei quattro trials.** Essi, infatti, hanno delle differenze sostanziali in termini di disegno dello studio, rischio tromboembolico e provenienza geografica della popolazione studiata e TTR mediano del gruppo AVK (Figura 3)

**Figura 3) Caratteristiche dei Pz inclusi nei trials**

TTR= tempo terapeutico in range (INR=2-3). CrCl= clearance della creatinina

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Studio</b>	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
<b>N° totale Pz</b>	18113	14266	18201	21105
<b>FA parossistica %</b>	32	18	15	25
<b>CHA2DS2-VASc score</b>	Medio 2.1 0-1: 32% 2: 35% 3-6: 33%	Medio 3.5 0-1: 0% 2: 13% 3-6: 87%	Medio 2.1 0-1: 34% 2: 36% 3-6: 30%	Medio 2.8 0-1: 0% 2: 47% 3-6: 53%
<b>TTR mediano %</b>	67	58	66	68
<b>Dosaggio</b>	150 mg oppure 110 mg bid	20 mg /die Riduzione dose a 15 mg/die se CrCl 30-49 ml/min	5 mg bid	60 mg/die oppure 30 mg/die
<b>Monodose</b>	NO	SI	NO	SI
<b>Popolazione a bassa dose (n° Pz)</b>	6015	1462	428	7034
<b>Popolazione ad alta dose (n° Pz)</b>	6076	5619	8692	7035

### La gestione delle emorragie.

**Il timore delle complicanze emorragiche correlate all'uso della terapia anticoagulante è stato e continua a essere un ostacolo alla corretta prescrizione di questa terapia.**

La principale conseguenza è il sottoutilizzo della terapia con una conseguente riduzione della protezione del rischio tromboembolico. Inoltre, una non corretta interpretazione dei trials, combinata alla percezione esagerata del rischio emorragico durante trattamento con DOAC, ha portato all'eccessivo utilizzo (non corretto e pericoloso) di basse dosi di farmaco.

La gestione di un problema emorragico non può prescindere dalla valutazione generale del paziente. Se non sono presenti elementi che configurano una situazione clinica di emergenza, va sempre eseguita una scrupolosa valutazione del rapporto tra rischio tromboembolico ed emorragico (CHA2DS2-VASc e HAS-BLED score) prima della sospensione della terapia per un dato periodo.

Come riportato in precedenza, grazie alla loro breve emivita, la sospensione del DOAC permette di ristabilire il normale assetto coagulativo in poche ore.

Nel frattempo, si possono mettere in atto altri presidi terapeutici convenzionali:

- Riduzione dell'assorbimento intestinale del farmaco con somministrazione di carbone attivo (entro due-tre ore dall'ultima dose assunta)
- Dialisi nel caso del dabigatran
- Emostasi meccanica
- Somministrazione di emoderivati (plasma fresco congelato come plasma expander, piastrine, concentrati del complesso protrombinico a quattro fattori).

**Questi presidi fanno comunque parte dei normali protocolli operativi presenti in tutte le strutture di emergenza/urgenza e non sono specifici per il trattamento delle complicanze emorragiche da DOAC.**

Un discorso a parte meritano gli antidoti dei DOAC. Al momento l'unico disponibile è quello del dabigatran, l'idarucizumab. Sono in via di definizione gli antidoti per gli inibitori del Xa. L'utilizzo dell'antidoto, visto inizialmente solo come "paracadute" per un sanguinamento, va considerato anche in un gruppo eterogeneo di pazienti che sono ancora più numerosi rispetto alla popolazione che va incontro a un sanguinamento maggiore:

- a. traumi maggiori con indicazione chirurgica in emergenza;
- b. patologia acuta con indicazione chirurgica non differibile;
- c. ictus ischemico con indicazione alla trombolisi.

Idarucizumab è un anticorpo monoclonale che annulla gli effetti di dabigatran in pochi minuti, normalizzando completamente i parametri della coagulazione alterati da dabigatran.

### **Come valutare il rischio tromboembolico ed emorragico**

La terapia anticoagulante orale (TAO) è indicata nella maggioranza dei pazienti affetti da FA non valvolare ad eccezione dei pazienti realmente a basso rischio: età <65 anni e forme "lone atrial fibrillation".

In pratica vanno esclusi gli uomini con CHA2DS2-VASc =0 e le donne con score = 1.

Nel sottogruppo con score = 1 l'indicazione alla TAO non è pressante come per gli score più elevati. In questo caso il punteggio andrebbe integrato ad altre variabili che hanno dimostrato la loro utilità:

- a. tipo di FA (permanente > persistente > parossistica);
- b. *burden* aritmico;
- c. insufficienza renale cronica;
- d. Sindrome delle apnee notturne;
- e. funzione e morfologia auricolare sn (ETE);
- f. BNP e cTnl;
- g. dilatazione atriale sinistra.

### **Valutazione del rischio trombo-embolico**

La si ottiene con lo score CHA2DS2VASc, in grado di individuare i pazienti con FA a più elevato rischio di ictus, per i quali è indicata la TAO (Figure 4-5)

**Figura 4) CHAD2VASc**

	FATTORE	PUNTI
<b>C</b>	Cardiac failure (scompenso cardiaco)	1
<b>H</b>	Hypertension (ipertensione arteriosa)	1
<b>A</b>	Age (età ≥75 anni)	2
<b>D</b>	Diabetes (diabete mellito)	1
<b>S</b>	Stroke (pregresso ictus, TIA o embolia periferica)	2
<b>V</b>	Vascular disease (malattie vascolari)	1
<b>A</b>	Age (età 65-75 anni)	1
<b>Sc</b>	Sex category (sesso femminile)	1

punteggio	RISCHIO ANNUALE ICTUS
0	0.0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2

**Figura 5) rischio di ictus in base al CHAD2VASc**

### **Valutazione del rischio emorragico**

Prima di iniziare la profilassi con la TAO va bilanciato il rischio di ictus con quello di emorragia, in particolare con quella intracranica. Il calcolo dello score HAS-BLED è raccomandato in tutti i pazienti, e un punteggio >3 richiede prudenza ma non controindica in senso assoluto la terapia anticoagulante. Vanno invece corretti i fattori di rischio reversibili, quali l'ipertensione, l'uso di FANS, l'alcolismo e un labile controllo dell'INR.

**Pertanto il punteggio HAS-BLED non dovrebbe essere usato per escludere i pazienti dalla TAO considerato che il bilancio fra ictus ischemico ed emorragia intracranica prevale nettamente a beneficio della TAO, anche in soggetti con punteggio elevato (Figure 6-7)**

**Figura 6) punteggio HASBLED**

	FATTORI	PUNTI
<b>H</b>	(Hypertension) ipertensione arteriosa sistolica >160mmHg	1
<b>A</b>	Funzione renale e/o epatica <b>A</b> normali (1 punto ognuna)	1 o 2
<b>S</b>	<b>S</b> troke precedente	1
<b>B</b>	(Bleeding) sanguinamento anamnestico o predisposizione	1
<b>L</b>	INR <b>L</b> abile (<60% del tempo in range terapeutico TTR)	1
<b>E</b>	<b>E</b> ta > 65 anni	1
<b>D</b>	Uso di FANS ( <b>D</b> rugs) o abuso di alcol (1 punto ognuno)	1 o 2

**Fig. 7) Controindicazioni a qualsiasi TAO**

Controindicazioni assolute
Gravidanza Ipersensibilità documentata ad AVK/DOAC Emorragia maggiore in atto Diatesi emorragica Piastrinopenia grave (<30 000/ $\mu$ l)
Controindicazioni relative
Intervento chirurgico maggiore o trauma recenti Tendenze emorragiche associate o sanguinamento in atto del tratto gastrointestinale, urinario e respiratorio Emorragia cerebrovascolare e Aneurisma cerebrale o dissecante dell'aorta Pericardite e versamento pericardico Endocardite batterica in fase attiva Anamnesi positiva per emorragia intracranica, intraoculare, spinale o retroperitoneale

### Quali sono le valvulopatie associate a FA che escludono i DOAC

***I pazienti con FA associata a stenosi mitralica moderata/severa o protesi meccanica non possono essere trattati con i DOAC ma solo con AVK.***

In particolare, i pazienti con stenosi mitralica non sono stati adeguatamente valutati nei grossi trial, mentre nei pazienti con protesi meccanica, che potrebbe favorire la trombogenesi con un meccanismo diverso, i DOAC si sono dimostrati, al momento, inferiori rispetto agli AVK. Nei pazienti con le restanti valvulopatie, le bioprotesi e "valvuloplastiche" l'efficacia dei DOAC si è dimostrata analoga ai pazienti senza valvulopatia, pertanto è ragionevole l'utilizzo dei DOAC (Figura 8)

**Figura 8) DOAC nelle patologie valvolari**

PATOLOGIA	INDICAZIONE
Valvole meccaniche	AVK
Stenosi mitralica moderata-severa	AVK
Altre valvulopatie lievi-moderate	DOAC
Stenosi aortica severa	DOAC
Protesi biologiche (eccetto che per i primi 3 mesi)	DOAC
Plastica mitralica (eccetto che per i primi 3-6 mesi)	DOAC
TAVI (spesso necessita di duplice terapia)	DOAC
Cardiomiopatia ipertrofica	DOAC

### Il primo episodio di FA. Come valutarlo?

La terapia con anticoagulanti va impostata **a prescindere dal numero di episodi già documentati o dal tipo di FA (parossistica, persistente o permanente)**. Infatti, almeno un quarto degli episodi sono asintomatici e nel 50% dei casi si assiste al ripristino spontaneo del ritmo sinusale entro le prime sei ore. Dato ancora più rilevante, la mortalità dei pazienti diagnosticati al primo episodio è superiore rispetto ai pazienti con FA parossistica definita o persistente.

**Solo gli episodi associati ad una chiara causa scatenante (alcol, distiroidismo, infarto, chirurgia, sepsi) vanno valutati con follow-up dedicato.**

### Parametri di laboratorio utili

Prima di impostare la terapia vanno controllati i normali esami di base comprendenti la funzionalità epatica, renale (Cockcroft-Gault), emocromo e assetto coagulativo di base.

**Necessario, dopo l'assunzione del DOAC, il controllo della funzione renale ogni 6 mesi (le variazioni degli intervalli vanno valutate nel follow-up sulla base della stabilità/fragilità del paziente).**

I parametri coagulativi hanno scarsa rilevanza e danno informazioni di tipo qualitativo e non quantitativo.

Figura 9) Parametri di laboratorio

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>PT</b>	Non può essere usato	Non utile	Non utile	↑ Indica un ↑ rischio emorragico ma necessaria calibrazione locale
<b>INR</b>	Non può essere usato	Non utile	Non utile	Non utile
<b>aPTT</b>	Ai livelli di valle: >2x ULN = ↑ rischio emorragico	Non utile	Non utile	Non utile
<b>dTT</b>	Ai livelli di valle: >200 ng/ml o >65 s: ↑ rischio emorragico	Non utile	Non utile	Non utile

## Gestione dei DOAC nelle procedure chirurgiche

Il paziente che deve essere sottoposto a chirurgia elettiva (intervento differibile di 12-24 ore) deve sospendere il DOAC. I fattori da valutare sono: a. la funzionalità renale (Cr Cl secondo Cockcroft-Gault); b. molecola assunta (intervallo dall'ultima dose assunta e mono-b somministrazione); c. rischio emorragico della procedura; d. rischio embolico.

Queste variabili vanno integrate per determinare il *timing* della procedura.

Se il rischio emorragico è minimo la procedura dovrebbe essere eseguita nel punto di valle della concentrazione plasmatica del farmaco oppure si può non far assumere la dose del farmaco prevista procedendo con l'intervento dopo 18-24 ore e riprendendo il DOAC ad emostasi acquisita. La terapia *bridge* con l'eparina non è indicata. (Figure 10-11)

**Figura 10) Rischio emorragico delle procedure**

<b>Rischio trascurabile</b>
Interventi odontoiatrici (estrazione di 1-3 denti, chirurgia paradontale, incisione di ascessi, implantologia) Oftalmologia (chirurgia cataratta o glaucoma) Procedure endoscopiche non interventistiche Chirurgia superficiale (es. incisione di ascessi, asportazione di piccole lesioni cutanee)
<b>Rischio basso</b>
Procedure endoscopiche con biopsia Biopsie vescicali e prostatiche Studio elettrofisiologico o ablazione transcatetere nelle camere destre Angiografia non coronarica Impianto pacemaker o defibrillatore (se anatomia non complessa)
<b>Rischio alto</b>
Ablazione transcatetere nelle camere cardiache sinistre Anestesia spinale o epidurale, puntura lombare Chirurgia toracica, addominale, ortopedica maggiore Biopsia epatica o renale Resezione transuretrale della prostata Litotrissia con shock wave

**Figura 11) Timing (h) per l'interruzione del DOAC dall'ultima dose**

DOAC	CrCl	Basso rischio	Alto rischio
<b>Dabigatran</b>	>80	>24	>48
	>50-80	>36	>72
	>30-50	>48	>96
<b>Apixaban</b>	>30	>24	>48
<b>Rivaroxaban</b>	<30	>36	>48

**Follow up** (Figura 11)

**Figura 11) Check list nelle visite di follow up**

	<b>Intervalli</b>	<b>Commenti</b>
<b>Compliance</b>	sempre	Far portare il farmaco rimanente e valutare l'aderenza. Educare su orari di assunzione e aiuti alla compliance (special box, applicazioni per smartphone).
<b>Eventi tromboembolici</b>	sempre	(TIA, ictus, periferica/ Circolazione polmonare)
<b>Eventi sanguinamento</b>	sempre	Prevenzione possibile?(PPI, emorroidectomia) Stimolare la presecuzione della terapia. Valuta revisione in caso di emorragia grave
<b>Altri effetti</b>	sempre	Valutare rapporto con il DOAC e decidi se continuare o cambiare DOAC
<b>Altri farmaci assunti</b>	sempre	Attenzione farmaci da banco: anche l'uso temporaneo può essere rischioso (FANS)
<b>Esami da richiedere</b>	Annuale · Ogni 6 mesi · Ogni 3 mesi · Su indicazione	Emoglobina, funzionalità renale ed epatica · CrCl 30-60ml/min o assume dabigatran e paziente >75aa o fragile · CrCl 15-30ml/min · situazioni intercorrenti influenzanti la funzione renale e epatica

**Cardioversione e ablazione trans-catetere della fibrillazione atriale.**

Si confermata l'indicazione all'uso dei DOAC pre-cardioversione. Naturalmente è necessario accertarsi della **compliance alla terapia** da parte del paziente in quanto non è possibile monitorizzare l'attività anticoagulante con il laboratorio.

Per quanto riguarda l'ablazione TC, al momento viene ancora raccomandata dalle linee guida la terapia con AVK non interrotto con ACT>300". Probabilmente a breve ci sarà una revisione delle linee guida considerando che sono già disponibili i dati (a favore dei DOAC non interrotti) del VENTURE AF e del RE-CIRCUIT.

**DOAC e cardiopatia ischemica acuta e cronica (Figura 12)**

L'associazione FA e cardiopatia ischemica (CAD) è correlata ad una peggiore prognosi in termini di mortalità ed eventi emorragici ed ischemici.

**Per ridurre il rischio emorragico è auspicabile l'approccio radiale durante le procedure percutanee e minimizzare la durata della triplice terapia.**

La terapia anticoagulante (DOAC o AVK) nella CAD stabile è protettiva e non necessita di ulteriore aggiunta di terapia antiaggregante.

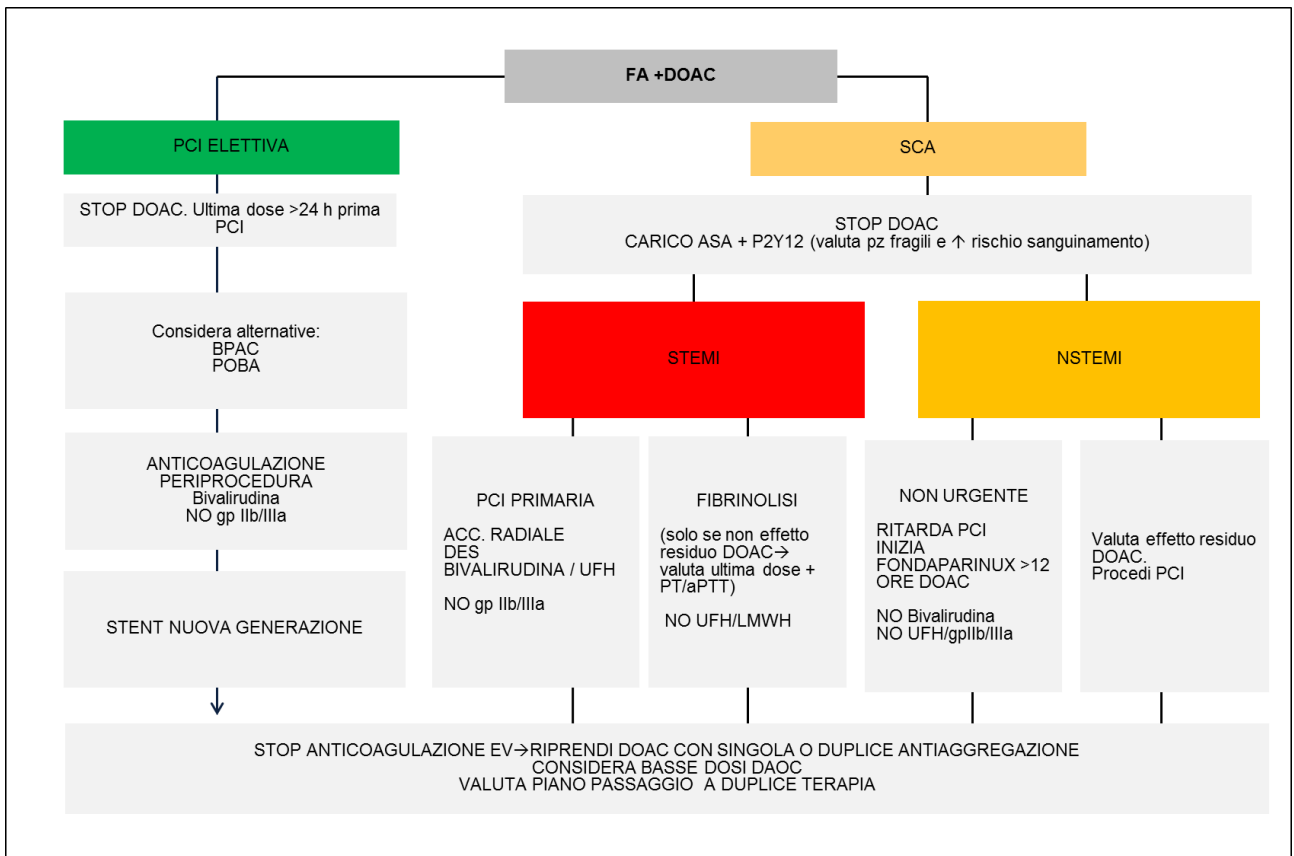
La triplice terapia raddoppia il rischio di sanguinamento rispetto alla duplice (TAO+ antiaggregante singolo)

È ragionevole pensare che i vantaggi dei DOAC sugli AVK siano mantenuti anche nella duplice e nella triplice terapia.

Dopo la dimissione, un'alternativa alla triplice terapia può essere la duplice terapia (ASA + clopidogrel, ad esempio) senza DOAC nei casi in cui sia presente CHAD2VASc=1 negli uomini e =2 nelle donne per presenza di CAD associato ad alto HASBLED (Figure 12-13)

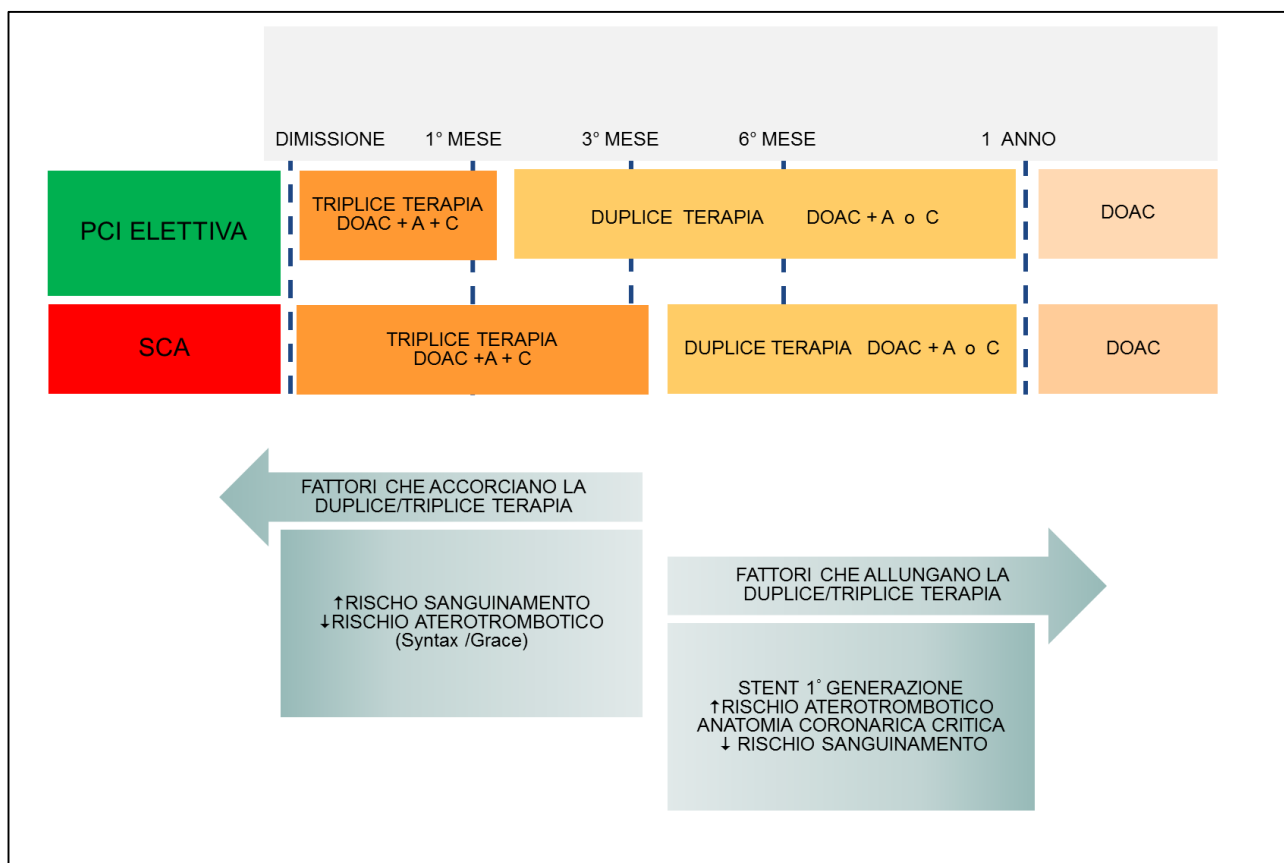
**Figura 12) La gestione dei DOAC nella cardiopatia ischemica con strategia invasiva**

**P2Y12= inibitore recettore piastrinico. UFH: eparina non frazionata. PCI= procedura angioplastica percutanea gpIIb/IIIa= inibitori della glicoproteina gpIIb/IIIa**





**Figura 13) Follow up e durata della terapia dei pazienti con FA e CAD**  
**A=aspirina. C=clopidogrel**



### Anticoagulazione negli anziani

Gli anziani hanno, come è noto, una elevata prevalenza di FA e un maggior rischio di complicanze tromboemboliche ed emorragiche.

**I DOAC (tutti) hanno dimostrato, anche in questo sottogruppo, un maggior profilo di sicurezza rispetto agli AVK,**

Va evidenziato che gli anziani sono una popolazione dove vanno presi in considerazione diversi fattori che aumentano il rischio emorragico (e quello trombotico):

- la presenza di poli terapia farmacologica con potenziali interazioni;
- la disfunzione epatica e renale spesso latente;
- la perdita di massa magra con il rischio di sovrastima della funzione renale;
- l'anemia;
- la fragilità dei piccoli vasi;
- il rischio di cadute.

**L'utilizzo dei bassi dosaggi va attentamente considerato. La valutazione non superficiale dei risultati dei trials è obbligatoria per evitare un sovra utilizzo di bassi dosaggi totalmente ingiustificato e pericoloso.**

#### Bibliografia essenziale:

- Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation 2015
- Position paper ANMCO G Ital Cardiol 2016;17(9 Suppl 1):3S-28S