

CASE REPORT

## Trattamento con l'associazione rivaroxaban/ASA, dopo rivascolarizzazione endoluminale, in un paziente con arteriopatia periferica multi-complicata. Caso clinico

**Treatment with rivaroxaban and ASA, after successful endovascular recanalization, in a subject with multi complicated peripheral arterial disease. Case report**

**L. Graziani<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Istituto Clinico Città di Brescia, Brescia.

Corresponding author: [langrazi@tin.it](mailto:langrazi@tin.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** L. Graziani (2020). Trattamento con l'associazione rivaroxaban/ASA, dopo rivascolarizzazione endoluminale, in un paziente con arteriopatia periferica multi-complicata. Caso clinico. JAMD Vol. 23/2

**DOI** 10.36171/jamd.20.23.2.7

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** June, 2020

**Accepted** July, 2020

**Published** July, 2020

**Copyright** © 2020 M. Agrusta. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Author declares no competing interests.

### Abstract

Preserving the clinical result of revascularization in diabetic patients, usually affected by a complex and often progressive form of arteriopathy, is a mandatory challenge to reduce major amputations rate and the related mortality rate as well. Low doses of the new NOAC anticoagulant drugs, more manageable than traditional coumarin drugs, if associated with ASA and / or clopidogrel, have shown a significant efficacy in thrombosis prevention, in subjects who underwent endovascular or surgical revascularization. Contraindications and cautions are necessary in subjects with ESRD, dialysis, mechanical prosthetic heart valves and old in age.

**KEY WORDS** peripheral arterial disease; diabetes; thrombosis; anticoagulants.

### Riassunto

Preservare nel tempo il risultato clinico della rivascolarizzazione nei pazienti con diabete e portatori di una forma di arteriopatia complessa e spesso progressiva, è una sfida obbligata per ridurre il rischio di amputazioni maggiori e la mortalità ad essa collegata.

Bassi dosaggi dei nuovi farmaci anticoagulanti NOAC, più maneggevoli dei tradizionali cumarinici, se associati ad ASA e/o clopidogrel, hanno dimostrato una reale efficacia nella prevenzione della trombosi nei soggetti che sono stati sottoposti a rivascolarizzazione endovascolare o chirurgica.

Precauzioni e cautele sono necessarie nei soggetti con insufficienza renale, portatori di valvole cardiache meccaniche ed età avanzata.

**PAROLE CHIAVE** arteriopatia periferica; diabete; trombosi; anticoagulanti.

## Introduzione

La terapia farmacologica dell'arteriopatia periferica (PAD), specie nel paziente con diabete e, in particolare modo, se in dialisi, rappresenta una delle più impegnative sfide della medicina moderna, con manifestazioni cliniche<sup>(1)</sup> che variano dalla asintomaticità all'amputazione dell'arto.

Purtroppo, tutte le Linee Guida internazionali considerano ancor oggi l'arteriopatia periferica di per sé "la malattia", al massimo classificandola per sintomi o alterazioni trofiche, non invece come una diversa espressione anatomico-patologica che l'ostruzione arteriosa presenta a seconda della specifica patologia cui è associata, come la condizione diabetica di breve, media o lunga durata, ovvero non-diabetica o di natura infiammatoria che dir si voglia.

Questa superficialità di approccio è anche la conseguenza del mancato aggiornamento della classificazione delle diverse forme della malattia arteriosclerotica periferica, ferma al 1995<sup>(2)</sup> che addirittura omette tanto la macro-angiopatia diabetica che la relativa calcificazione della media di Mönckeberg, nonostante queste fossero state descritte fin dal 1984<sup>(3-6)</sup>.

Un'ulteriore complicazione di questo quadro nosologico dipende dal fatto che l'arteriopatia nel paziente con diabete, si manifesta in varie forme quali l'aterosclerosi, forma infiammatoria dominante nei grossi vasi oltre che nelle arterie coronarie, carotidi, iliache e femoro-poplitee, la Macro-angiopatia diabetica, forma degenerativa dominante nelle arterie della gamba e del piede e caratterizzata dalla sclerosi calcifica della media<sup>(4)</sup> ed infine la micro-angiopatia diabetica, forma degenerativa comune nei piccoli vasi specie del rene<sup>(5)</sup>.

A questo quadro già polimorfo, nel paziente con diabete si possono ovviamente associare l'aterosclerosi frequentemente calcifica tipica del fumatore o quella diffusamente e marcatamente calcifica rapidamente evolutiva conseguente alla condizione di dialisi.

Se nel paziente con diabete tutte queste varianti sicuramente agiscono riducendo per stenosi l'apporto arterioso ai vari organi o apparati, non tutte invece si associano alla formazione di trombi, nonostante che da decenni sia stata dimostrata un'alterazione della adesione piastrinica in senso pro-trombotico. Infatti e sorprendentemente, la Macro-angiopatia

diabetica, causa pressoché esclusiva dell'alto rischio di amputazioni maggiori, molto raramente si associa alla formazione di trombi nei distretti arteriosi della gamba e del piede, specie se cronicamente primariamente occlusi<sup>(7)</sup>.

Non è però nota la vera causa del fenomeno, anche se si è supposta una iperattivazione del sistema della plasmina da parte della sottostante ischemia cronica.

Relativamente frequente è invece nelle persone con diabete la possibile formazione di trombi nei distretti arteriosi a prevalente componente ostruttiva di tipo aterosclerotico, specie se fumatori.

Questo quadro ampiamente polimorfo, che ben si contrappone al quadro imposto dell'arteriopatia periferica uguale per tutti, rende facilmente ragione delle incertezze terapeutiche conseguenti alla discordanza dei risultati dei trials condotti durante questi ultimi decenni, mentre invece enormi progressi sono stati fatti in questi ultimi vent'anni nelle tecniche di rivascolarizzazione percutanea, capaci di limitare a meno del 2% il rischio di amputazione maggiore in pazienti con piede diabetico ulcerato<sup>(8)</sup>. Tutto ciò ottenuto nonostante l'estensione e gravità dell'interessamento arterioso ostruttivo nelle persone con diabete, che ha rappresentato la principale sfida da vincere, come anche, se non di più, la necessità di limitare le recidive e la conseguente necessità di ripetere il trattamento endovascolare.

Le terapie antitrombotiche fino ad oggi proposte sono state, infatti, rivolte prevalentemente alla riduzione dell'alto rischio di mortalità cardiovascolare associato, anche se con molti dubbi circa la loro reale efficacia al riguardo<sup>(9)</sup>. In ragione di questa frequente coesistenza, spesso in forma silente, della malattia coronarica nelle persone con diabete, la terapia comunemente adottata per la PAD è oggi la stessa che per la malattia coronarica e cioè l'associazione di ASA e clopidogrel.

A dimostrazione di questa mancanza di una specifica terapia per la PAD, a 3 anni la necessità di eseguire o ripetere la rivascolarizzazione è doppia nei pazienti che ne sono stati sottoposti in precedenza o che hanno subito una procedura di amputazione, anche minore, rispetto a quelli non sottoposti ad alcune delle due<sup>(10)</sup>.

Recentemente sono stati introdotti nella terapia medica antitrombotica anticoagulanti orali antagonisti non vitaminici (NOAC), prevalentemente fino ad oggi utilizzati per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche nella fibrillazione atriale e nelle trombosi venose profonde, oltre che nella profilassi dopo embolia polmonare.

Lo scopo del case report è quello di descrivere l'applicazione di questi farmaci nella prevenzione delle recidive trombotiche arteriose nel trattamento della Macroangiopatia diabetica.

## Descrizione del caso clinico

Paziente di sesso femminile di 78 anni, DM tipo 2 da circa 20 anni, ex fumatrice, ipertesa, insufficienza renale cronica con creatinina a 1,40 mg/dl, GFR 40ml/min; HbA1c 58mmol/mol; dieta ipoglicidica. Calcium scoring: basso sospetto di malattia coronarica. Ischemia critica al piede sinistro, non ulcerato.

Già sottoposta in altro ospedale a tentativo di ricanalizzazione endovascolare, senza successo. In terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel.

Il mese successivo nel nostro ospedale è stata trattata in modo efficace con tromboaspirazione di occlusione in parte trombotica del tratto femoro-popliteo tibiale anteriore di sinistra seguita da impianto di stent e regressione dell'ischemia critica. Prosegue la doppia terapia antiaggregante giornaliera con associazione ASA 100mg e clopidogrel 75mg.

Dopo tre mesi, stenosi diffusa dell'arteria femorale superficiale sinistra, associata a recidiva dell'occlusione trombotica trattata con trombolisi selettiva e stent dell'origine della tibiale anteriore.

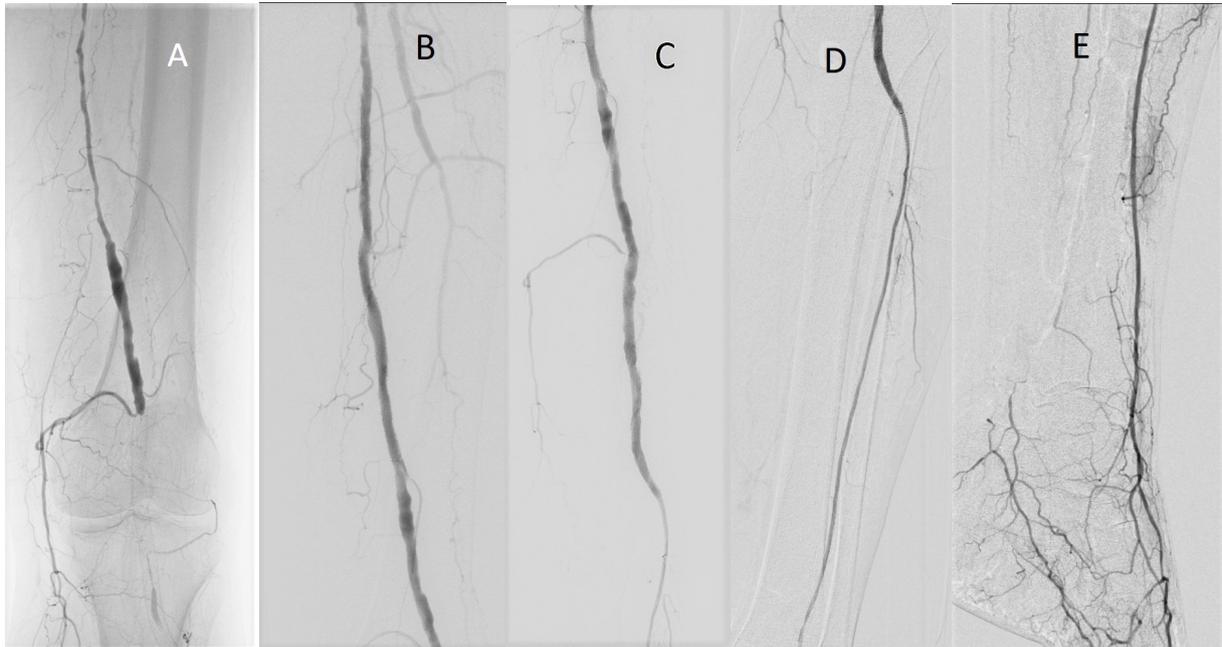
Dopo tre mesi recidiva dell'ischemia critica all'arto sinistro. L'angiografia (Figura 1A) evidenzia re-occlusione femoro-poplitea intrastent, in parte trombotica. Eseguita nuova trombolisi locale per 24 ore seguita da dilatazione dell'arteria femorale superficiale e poplitea sinistra con duplice catetere a palloncino medicato e impianto di un nuovo stent nel tratto femorale superficiale. Esita buon flusso in arteria pedidia (Figure 1B-1E). Dimessa con doppia anti-aggregazione a cui è stato associato il rivaroxaban 2,5mg/BID.

Dopo sei mesi, persistenza dell'ottimo risultato clinico in assenza di effetti collaterali o eventi clinici avversi.

## Discussione

In questo caso come in tanti altri simili trattati, non è ovviamente quantizzabile il ruolo della terapia endovascolare ripetuta, rispetto a quello del rivaroxaban, nel raggiungimento del risultato clinico ottenuto, potendo però affermare il suo ruolo cruciale nell'iter clinico finale.

Negli anni, l'uso degli anticoagulanti tradizionali come i cumarinici antagonisti della vit. K, in associazione agli antiaggreganti, è stato perlopiù riservato ad alcuni gruppi di pazienti portatori di bypass periferici, non rappresentando in ogni caso una terapia



**Tabella 1** | A) Re-occlusione femoro-poplitea intrastent, in parte trombotica. B-E) Trombolisi locale con urochinasi per 24 ore, seguita da angioplastica femorale superficiale e poplitea con duplice catetere a palloncino medicato e nuovo stent in Nytinol nel tratto femorale superficiale. Buon flusso in arteria pedidia.

di elezione a causa della difficoltà di mantenere un dosaggio efficace e per il rischio di sanguinamenti.

I nuovi anticoagulanti orali antagonisti non vitaminici (NOAC) hanno il potenziale di cambiare il modo in cui vengono trattate le problematiche tromboemboliche nella pratica clinica, specie nella fibrillazione atriale non associata a valvulopatia.

Lo studio COMPASS (11,12) ha dimostrato che il rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno più aspirina 100 mg una volta al giorno ha ridotto il rischio di gravi eventi cardiovascolari avversi (MACE) HR = 0.72 (0.57, 0.90);  $p < .005$  e di gravi eventi avversi degli arti (MALE) HR = 0.54 (0.35, 0.84);  $p .005$  in pazienti con malattia dell'arteria periferica (PAD) che non sono ad alto rischio di sanguinamento.

Cautela è consigliata nei soggetti con età superiore ai 75 anni, anche se occorre osservare che la dose giornaliera di rivaroxaban di 5-10 mg/die, è chiaramente inferiore a quella comunemente consigliata per la fibrillazione atriale.

Lo studio VOYAGER PAD (13) ha inoltre dimostrato in un follow-up di tre anni che nei pazienti con PAD sottoposti a rivascolizzazione, l'associazione di ASA e rivaroxaban ha ridotto il rischio di ischemia acuta degli arti (ALI), amputazione maggiore vascolare, infarto miocardico (MI), ictus o morte per cause cardiovascolari HR = 0.85 (0.76, 0.96)  $p = 0.009$ .

Tra le varie raccomandazioni d'uso, il rivaroxaban è controindicato oltre che nei pazienti in dialisi, anche nei quelli portatori di protesi valvolare cardiaca meccanica ed inoltre la sua somministrazione deve essere sospesa almeno 24 ore prima di una procedura chirurgica o endovascolare.

In particolare, nei pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi, si stima che il rivaroxaban 2,5 mg/BID dia un'esposizione al rischio emorragico simile a quella nei pazienti con insufficienza renale moderata, i cui risultati di efficacia e sicurezza sono stati peraltro simili a quelli con funzionalità renale preservata.

Nei pazienti in dialisi non è disponibile alcun dato sugli esiti clinici per l'uso con aspirina. Nei soggetti in insufficienza renale trattata con emodialisi intermittente, la somministrazione di rivaroxaban 2,5 mg x 2/die ha determinato concentrazioni e attività farmacodinamica simili a quelle osservate in pazienti con insufficienza renale moderata<sup>(11-13)</sup>.

Durante i due anni di impiego del rivaroxaban nella nostra pratica clinica nei pazienti con diabete a rischio di recidiva trombotica, dai dati retrospettivi

non pubblicati del nostro registro interno, i risultati sono stati incoraggianti sia riguardo il risultato clinico che per la scarsità di eventi clinici avversi, in particolare episodi di sanguinamento o peggioramento della funzionalità renale.

## Bibliografia

1. Mahoney EM, Wang K, MS, PhD; Hong H. Keo HH et al. Vascular Hospitalization Rates and Costs in Patients with Peripheral Artery Disease in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3:642-651, 2010.
2. Strydom HC, Bleakley Chandler A, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1512-1531, 1995.
3. Neubauer B, Christensen NJ, et al. Diabetic macroangiopathy: medial calcifications, narrowing, rugosities, stiffness, norepinephrine depletion and reduced blood flow capacity in the leg arteries. *Acta Med Scand* 687:37-45, 1984.
4. Andresen JL, Rasmussen LM, Ledet T. Diabetic macroangiopathy and atherosclerosis. *Diabetes* 45:S91-94, 1996.
5. Camera A, Hopps E, Caimi G. Diabetic Microangiopathy: Physio-pathological, Clinical and Therapeutic Aspects. *Minerva Endocrinol* 32:209-229, 2007.
6. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, et al. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Mönckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell mediated vascular calcification. *Circulation* 100:2168-76, 1999.
7. Towler DA. Vascular Calcification: A Perspective on An Imminent Disease Epidemic. *IBMS Bone Key* 5:41-58, 2008.
8. Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, et al. Peripheral Angioplasty as the First-choice Revascularization Procedure in Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia: Prospective Study of 993 Consecutive Patients Hospitalized and Followed Between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 29:620-627, 2005.
9. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 372:1791-1800, 2015.
10. Bonaca MP, Mark A Creager MA, Olin J et al. Peripheral Revascularization in Patients With Peripheral Artery Disease With Vorapaxar: Insights From the TRA 2°P-TIMI 50 Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 9:2157-2164, 2016.
11. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 377:1319-1330, 2017.
12. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW et al.: Rivaroxaban With or Without Aspirin in Patients With Stable Peripheral or Carotid Artery Disease: An International, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 391:219-229, 2018.
13. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 382:1994-2004, 2020.