Impiego degli anticoagulanti orali diretti nel paziente con fibrillazione atriale e obesità o basso peso corporeo: il contributo conoscitivo addizionale fornito dagli studi di farmacocinetica e farmacodinamica

Giuseppe Boriani

Divisione e Cattedra di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

G Ital Cardiol 2022;23

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE NEL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE E OBESITÀ O SOTTOPESEO

La caratterizzazione della popolazione in base alle classi di peso corporeo, secondo il valore di indice di massa corporea (BMI), è riportata in Tabella 1, come suggerito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità¹. Una quota importante di pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) risulta presentare una condizione di obesità, con una proporzione di pazienti con un valore di BMI che qualifica per la diagnosi di obesità (BMI ≥ 30 kg/m²) pari a circa il 40% dei pazienti arruolati sia nel trial ENGAGE AF-TIMI48² che nel trial ARISTOTLE³.

Le indicazioni alla terapia anticoagulante orale nei pazienti con FA sono oggi ben definite dalle linee guida di consenso^{4,5} e l'obesità è indicata come una comorbilità da correggere, così come l'ipertensione e l'apnea, nell'ambito dell'approccio integrato ABC fortemente raccomandato dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia per massimizzare l'effetto delle strategie preventive sulle complicanze e gli eventi associati alla FA⁴. All'estremo della distribuzione dei pazienti per BMI o per peso vi sono i pazienti sottopeso, la cui prevalenza è maggiore nel continente asiatico^{6,7}, con una limitata rappresentazione nei trial multicentrici che hanno validato gli anticoagulanti orali diretti (DOAC)^{2,3}.

Un approccio sistematico a questa tematica dovrebbe valutare in modo specifico la differente natura dei contributi presenti in letteratura, in rapporto al tipo di studio disponibile e all'effettivo contributo conoscitivo, mentre in realtà ha prevalso un approccio di tipo narrativo⁸, talora considerando assieme sia i contributi della letteratura sulla prevenzione del tromboembolismo venoso che i contributi specifici per la pre-

venzione dell'ictus nella FA non valvolare⁹, nonostante le importanti differenze esistenti in termini di età, profilo clinico e comorbilità fra i pazienti affetti da tromboembolismo venoso e FA, cui si aggiungono le differenze in intensità e durata del trattamento con anticoagulanti^{10,11}.

Riteniamo che tali approcci presentino limiti sostanziali per una disamina dettagliata della problematica degli effetti dei DOAC agli estremi del peso, tanto negli obesi quanto nei pazienti sottopeso.

In effetti un approccio sistematico dovrebbe considerare le differenti fonti di conoscenza, e distinguere il relativo contributo conoscitivo in rapporto alla natura dell'analisi e alla tipologia di risultati ottenuti. In dettaglio possiamo distinguere le seguenti fonti di evidenze:

- Studi sulla farmacocinetica e farmacodinamica di un DOAC tipici della fase 1 condotta nei volontari sani (*dose-finding*) e della fase 2, condotta su pazienti, con risultati relativi a un numero relativamente piccolo di soggetti.
- Studi di fase 3 mirati a validare su larga scala quanto emerso dagli studi di fase 2, ottenendo prove di efficacia e sicurezza per specifici dosaggi del DOAC e mirati a valutarne il rapporto rischio/beneficio per ottenere la registrazione e l'autorizzazione alla commercializzazione del farmaco. I trial randomizzati di questa fase per le quattro molecole di DOAC oggi disponibili hanno arruolato più di

Tabella 1. Classi di peso corporeo sulla base del valore di indice di massa corporea (BMI) come proposto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità¹.

	BMI (kg/m ²)
Sottopeso	<18.5
Normopeso	18.5-24.9
Sovrappeso	25.0-29.9
Obesità	≥ 30.0
Obesità di classe I (moderata)	30.0-34.9
Obesità di classe II (severa)	35.0-39.9
Obesità di classe III (morbida o patologica)	40.0-49.9
Super-obesità	≥ 50.0

© 2022 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 29.12.2021; nuova stesura 08.02.2022; accettato 09.02.2022.
G.B. dichiara di avere ricevuto onorari per relazioni da Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Medtronic, Boston al di fuori del presente contributo.

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

Per la corrispondenza:

Prof. Giuseppe Boriani Divisione e Cattedra di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Via del Pozzo 71, 41124 Modena e-mail: giuseppe.boriani@unimore.it

70 000 pazienti e sono sempre stati disegnati per valutare la non inferiorità ed eventualmente la superiorità rispetto al warfarin. Da questi trial sono originate sottoanalisi stratificate per BMI o peso per valutare l'effetto degli specifici DOAC, in confronto a warfarin, su ictus, mortalità e sanguinamenti di varia entità (Tabella 2)^{2,3,12-14}.

- Studi sulla farmacocinetica e farmacodinamica di un DOAC come sottoanalisi di un trial di fase 3.
- Studi di fase 4, cioè studi post-marketing, mirati a confermare la validità del farmaco, in termini di sicurezza e tollerabilità, usualmente con disegni osservazionali su un ampio numero di pazienti, anche ai fini della farmacovigilanza, includendo outcome clinici o determinazione delle concentrazioni plasmatiche^{6,15-17}.
- Metanalisi basate sui trial di fase 3 o anche su studi osservazionali post-marketing.

RISULTATI DEI TRIAL IN TERMINI DI EFFICACIA E SICUREZZA NEI SOGGETTI OBESI

Tutti i trial che hanno validato l'impiego dei DOAC vs warfarin hanno generato analisi focalizzate sull'efficacia e sicurezza nei pazienti obesi anche se il tipo di analisi condotte è stato non omogeneo riguardo al tipo di confronti effettuati (Tabella 2)^{2,3,12-14}.

Lo studio RE-LY relativo a due differenti dosi di dabigatran (110 o 150 mg bid) vs warfarin ha incluso un 10% di pazienti con BMI ≥ 36 kg/m² e un 17% con peso >100 kg. Nel confronto fra dabigatran e warfarin nei soggetti con BMI ≥ 36 kg/m², peraltro disponibile solo in forma di abstract¹², non si sono evidenziate differenze relativamente al rischio di ictus o sanguinamento maggiore. L'analisi post-hoc dello studio ROCKET-AF ha valutato pazienti con BMI normale (BMI da

18.5 a <25 kg/m²), con sovrappeso (BMI da 25 a <30 kg/m²) o obesi (BMI ≥ 30 kg/m²)¹³ e nel complesso il 36.5% dei soggetti arruolati era classificabile come obeso. L'analisi non ha incluso una valutazione di efficacia o sicurezza di rivaroxaban rispetto a warfarin in rapporto alla categoria di BMI¹³. L'analisi post-hoc del trial ARISTOTLE ha evidenziato che il 39.4% dei pazienti arruolati aveva un BMI ≥ 30 kg/m² e in questi pazienti l'analisi degli eventi non ha documentato differenze riguardo all'occorrenza di ictus o sanguinamento maggiore confrontando apixaban e warfarin, includendo anche sottocategorie corrispondenti a gradi crescenti di obesità³. Nello studio ENGAGE AF-TIMI48, il più ampio studio su un farmaco DOAC, avendo arruolato 21 028 soggetti, randomizzati a una delle due dosi testate di edoxaban (60 o 30 mg/die) o a warfarin, un valore maggiore di BMI è risultato indipendentemente associato a un minor rischio di ictus o tromboembolia e ad una migliore sopravvivenza, ma con un aumento del rischio di sanguinamento². I profili di efficacia e sicurezza della terapia anticoagulante con edoxaban sono risultati comparabili nelle categorie di BMI comprese tra 18.5 e >40 kg/m², indicando la piena affidabilità del trattamento con edoxaban anche in pazienti con gradi marcati di obesità².

Una revisione e metanalisi su tutte le pubblicazioni basate sui trial in rapporto a vari livelli di BMI ha evidenziato come nei pazienti con obesità morbida o patologica (classe III, con BMI 40-49 kg/m²) vi siano dati limitati su efficacia e sicurezza per dabigatran e rivaroxaban, mentre sono disponibili maggiori dati per edoxaban e apixaban. Nei super-obesi, ossia i soggetti con BMI ≥ 50 kg/m², i dati sono molto limitati per tutti i DOAC¹⁸.

È però evidente che questo tipo di valutazioni può beneficiare in modo significativo della valutazione delle concentrazioni plasmatiche, nonché della valutazione dell'effetto su parametri coagulativi¹⁹.

Tabella 2. Efficacia e sicurezza degli anticoagulanti orali diretti nei trial di confronto con warfarin nei pazienti agli estremi di peso e specificamente nei pazienti con obesità di vario grado.

Trial	N. pazienti	Percentuale di pazienti agli estremi di peso	Outcome nei pazienti agli estremi di peso
RE-LY ¹²	18 113	10% (n=1787) con BMI ≤ 22.5 kg/m ² 10% (n=1787) con BMI >36 kg/m ² 17% (n=3079) con peso >100 kg	Aumento del rischio di ictus e sanguinamento nei pazienti con BMI ≤ 22.5 kg/m ² Non differenze significative fra dabigatran e warfarin in ictus/embolie sistemiche o sanguinamenti maggiori nei pazienti con BMI >36 kg/m ²
ROCKET-AF ¹³	14 625	36.5% (n=5206) con BMI ≥ 30 kg/m ² 13.5% (n=1898) con BMI ≥ 35 kg/m ²	Minore incidenza di ictus nei pazienti obesi (BMI ≥ 30 kg/m ²) rispetto ai non obesi ("obesity paradox") ma non differenze significative nel rischio di sanguinamenti
ARISTOTLE ³	18 201	39.4% (n=7159) con BMI ≥ 30 kg/m ² 5.4% (n=982) con peso >120 kg	Minore rischio di morte, ma simile rischio di ictus/embolie sistemiche nei pazienti obesi (BMI ≥ 30 kg/m ²) rispetto ai pazienti con BMI normale Non differenze significative fra apixaban e warfarin in ictus/embolie sistemiche o sanguinamenti maggiori nei pazienti con BMI ≥ 30 kg/m ² e anche nel sottogruppo con BMI >40 kg/m ²
ENGAGE AF-TIMI 48 ^{2,14}	21 028	5% (n=1082) con peso ≤ 55 kg 0.8% (n=168) sottopeso (BMI <18.5 kg/m ²) 24.8% (n=5209) con obesità moderata (BMI da 30 a <35 kg/m ²) 10% (n=2099) con obesità severa (BMI da 35 a <40 kg/m ²) 5.5% (n=1149) con obesità patologica (BMI ≥ 40 kg/m ²)	Con l'aumento del BMI (come variabile continua) riduzione del rischio di morte e ictus/embolia sistemica ma aumento del rischio di sanguinamento Concentrazioni a valle di edoxaban 60 mg e attività anti-fattore Xa simili nei sottogruppi di pazienti con peso >18.5 kg/m ² Non variazioni significative dell'efficacia relativa di edoxaban 60 mg vs warfarin in rapporto alle categorie di BMI

BMI, indice di massa corporea.

RISULTATI DEI TRIAL SULLA FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI

La più importante sorgente di informazioni sulla farmacocinetica e farmacodinamica di un DOAC proviene dal trial ENGAGE AF-TIMI48 ove in un numero importante di pazienti arruolati è stata valutata la concentrazione a valle di edoxaban (al dosaggio di 30 o 60 mg/die) e l'attività anti-fattore Xa dopo 1 mese di trattamento²⁰. I risultati hanno evidenziato una relazione fra concentrazioni plasmatiche di edoxaban e eventi, con un incremento progressivo del rischio di sanguinamento maggiore a valori crescenti e fuori range di concentrazione di edoxaban. Da segnalare che la relazione fra concentrazioni di edoxaban ed emorragie intracraniche era relativamente piatta, sottolineando il ruolo di fattori concomitanti, individuali, legati al profilo specifico del paziente, nel condizionare il rischio di emorragie intracraniche^{20,21}.

In uno studio dettagliato, sempre nell'ambito di ENGAGE AF-TIMI48, con analisi delle concentrazioni di edoxaban e dell'attività anti-fattore Xa, in tutte le classi di BMI è emerso che tanto le concentrazioni a valle quanto l'attività anti-fattore Xa non risultavano variare in modo significativo fra pazienti sottopeso, pazienti con normale BMI e categorie di obesità crescente². Ovviamente in tutti gli studi le concentrazioni plasmatiche erano relative a dosaggi appropriatamente adattati in rapporto a peso, funzione renale ed eventuali interazioni farmacologiche e in caso di criteri clinici che avevano indotto l'uso della dose ridotta i livelli plasmatici risultavano comparabili ai livelli dei pazienti che non avevano richiesto la riduzione di dose, a riprova dell'affidabilità e sicurezza che caratterizza l'impiego clinico dei criteri per indicare la necessità di ridurre i dosaggi. Tale validazione risulta molto importante per i pazienti sottopeso che effettivamente presentavano, con l'aggiustamento del dosaggio, livelli comparabili ai pazienti normopeso².

Sebbene in letteratura, specialmente negli studi di epidemiologia e di popolazione, venga usualmente impiegato come parametro biometrico di riferimento il BMI, la riduzione di dosaggio dei DOAC fa riferimento al peso e non al BMI, come attuato nei trial che hanno validato efficacia e sicurezza di alcune specifiche molecole di DOAC (Tabella 3). I dati del trial ENGAGE AF-TIMI48 sono stati oggetto di analisi anche in rapporto al peso, in uno studio che ha valutato i pazienti con peso ≤ 55 kg e ≥ 120 kg in confronto a pazienti di peso 80-84 kg, evidenziando come le concentrazioni di edoxaban, l'attività anti-fattore Xa e le percentuali di inibizione del fattore Xa rispetto al basale erano comparabili fra i tre gruppi¹⁴. Dal punto di vista clinico è importante sottolineare come nei pazienti con basso peso, a parità di effetto di protezione dall'ictus, i sanguinamenti risultavano ridotti con edoxaban rispetto a warfarin¹⁴.

IMPLICAZIONI PRATICHE: GESTIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE NEI PAZIENTI OBESI O SOTTOPEO CON FIBRILLAZIONE ATRIALE

L'impiego clinico dei DOAC si basa sulla scelta del dosaggio in rapporto a quanto validato dai trial clinici di riferimento^{5,22,23} e la scelta nelle condizioni corrispondenti agli estremi di peso e BMI è stata tradizionalmente affrontata solo come aspetto marginale (Tabella 3).

I pazienti agli estremi del peso corporeo o del BMI, cioè sottopeso (BMI < 18.5 kg/m²) o obesi (BMI ≥ 30 kg/m²), sono stati oggetto di crescente interesse nella letteratura dedicata alla terapia anticoagulante nei pazienti con FA. I documenti di consenso di alcuni anni fa erano caratterizzati da un principio generale di massima cautela, alla luce dei dati disponibili molto limitati, e sostanzialmente indicavano che i DOAC non dovevano essere impiegati in pazienti di peso > 120 kg o BMI > 40 kg/m², alla luce dei pochi dati disponibili sulla farmacocinetica, pur prendendo in considerazione in casi selezionati l'impiego guidato dalle concentrazioni plasmatiche^{24,25}.

Sulla scorta di evidenze recenti, relative sia a studi di farmacocinetica che di farmacodinamica, è stato proposto un ampliamento delle indicazioni che, in rapporto ai gradi crescenti di obesità, prevede secondo il BMI²⁶:

- nell'obeso moderato o severo, cioè con obesità di classe I o II (BMI 30-39 kg/m²): i DOAC sono da considerare di impiego corrente, senza specifiche problematiche;
- nell'obeso morbido o patologico, con obesità di classe III (BMI 40-49 kg/m²): si pone in alternativa l'uso del warfarin oppure di edoxaban o apixaban, essendo i farmaci con maggiori dati specifici al momento disponibili²⁶ (Tabella 3);
- nel super-obeso (BMI ≥ 50 kg/m²) viene sottolineata la carenza di dati per cui l'opzione che emerge è l'impiego del warfarin.

Anche nelle raccomandazioni sull'impiego dei DOAC in base al peso, che hanno il vantaggio di essere molto pratiche, è stato proposto un allargamento delle indicazioni²⁷:

- sotto 35 kg il warfarin può essere preferito e i DOAC possono essere presi in considerazione con cautela (nel caso con riduzione di dose e con controllo delle concentrazioni plasmatiche);
- fra 35 kg e 150 kg i DOAC possono essere impiegati di preferenza rispetto al warfarin, seguendo le raccomandazioni specifiche relative al dosaggio, tenendo in considerazione nei range più alti di peso e BMI l'entità dei dati specifici effettivamente disponibili^{26,27} (Tabella 3);
- sopra i 150 kg il warfarin può essere preferito e i DOAC possono essere presi in considerazione con cautela (nel caso con controllo delle concentrazioni plasmatiche).

Queste proposte superano, in ragione dei dati più recenti, precedenti raccomandazioni basate su una sostanziale cautela, tale da suggerire limitazioni nell'impiego dei DOAC in soggetti con FA di peso ≥ 120 kg^{24,25}, anche se documenti di consenso successivi erano già nella prospettiva di potere prendere in considerazione i DOAC fino a BMI di 40 kg/m² e fino a un peso di 150 kg, considerando il ruolo importante in questi contesti della determinazione delle concentrazioni plasmatiche^{22,23}.

Per i pazienti con FA è auspicabile che l'impiego negli estremi di peso e BMI venga ulteriormente studiato e validato con studi prospettici di fase 4, di cui si auspica la pianificazione, nonché con ulteriori analisi di ampi registri, valutando ulteriormente l'occorrenza di eventi ischemici ed emorragici nella pratica clinica in rapporto a peso e BMI^{6,7,15,17,28-30}.

Nei pazienti con obesità, di grado moderato o severo, e ancor più nei soggetti con obesità morbida o patologica, un problema rilevante da considerare nella valutazione dei dosaggi dei DOAC è la limitazione importante che presenta la formula di Cockcroft-Gault, che nell'obeso porta a una sovrastima sistematica della funzione renale, potendo anche por-

G BORIANI

Tabella 3. Anticoagulanti orali diretti nella fibrillazione atriale: dosaggi raccomandati e guida alla scelta in rapporto alle caratteristiche del paziente con specifico riferimento a peso corporeo e indice di massa corporea.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dosaggio standard	150 mg x 2/die	20 mg/die	5 mg x 2/die	60 mg/die
Basso dosaggio	110 mg x 2/die	–	–	30 mg/die*
Dosaggio ridotto o adattato	–	15 mg/die	2.5 mg x 2/die	30 mg/die
Criteri per la riduzione del dosaggio	Dabigatran 110 mg x 2/die secondo "European label" se: – età ≥80 anni, oppure – aumento del rischio di sanguinamento oppure – terapia con verapamil	Clearance della creatinina 15-49 ml/min (formula di Cockcroft-Gault)	Almeno due dei seguenti criteri: – età ≥80 anni – peso ≤60 kg – creatinemia ≥1.5 mg/dl (133 μmol/l)	Almeno uno dei seguenti criteri: – peso ≤60 kg – clearance della creatinina 15-50 ml/min (formula di Cockcroft-Gault) – terapia con ciclosporina o dronedarone o eritromicina o ketoconazolo
Disponibilità di dati di farmacocinetica per pazienti sottopeso (BMI <18.5 kg/m ² o peso <55 kg)	+	+	+	++
Disponibilità di dati di farmacocinetica per pazienti con obesità severa (classe II, con BMI 35-39.9 kg/m ² o peso 120-149 kg)**	+	+	+	+++
Disponibilità di dati di farmacocinetica per pazienti con obesità morbida o patologica (classe III, con BMI ≥40 kg/m ² o peso ≥150 kg)**	+	+	+	++

BMI, indice di massa corporea.

*Dosaggio testato nel trial ENGAGE AF-TIMI48 ma non approvato dalla Food and Drug Administration e dalla European Medicines Agency.

**Nei soggetti con obesità severa o nei soggetti con obesità morbida o patologica l'impiego della formula di Cockcroft-Gault porta a una sovrastima della funzione renale.

tare a diagnosi errate di iperfiltrazione^{31,32}. Negli obesi è pertanto consigliabile valutare la funzione renale anche facendo riferimento alla stima del filtrato glomerulare con le formule Modification of Diet in Renal Disease o Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration^{32,33}.

L'approccio al paziente con FA e condizioni estreme di peso, sia in termini di sottopeso che di obesità di vario grado, deve comunque essere attuato nell'ottica di un approccio integrato, secondo lo schema 4S-AF raccomandato dalle linee guida^{4,34-36}, associando sia interventi di correzioni dello stile di vita, sia la rivalutazione nel tempo, in considerazione dell'aspetto dinamico della caratterizzazione del paziente³⁷. È assolutamente importante che anche nel campo della FA si acquisisca una generalizzata consapevolezza degli effetti negativi dell'obesità già evidenziati in altre patologie cardiovascolari³⁸⁻⁴⁰.

CONCLUSIONI

L'introduzione dei DOAC nella pratica clinica è stata un elemento di grande importanza per incrementare la proporzione di pazienti con FA trattati appropriatamente con un regime di terapia anticoagulante a lungo termine, in grado di ridurre il

rischio di ictus su base cardioembolica. Tuttavia la pratica clinica pone quesiti su come affrontare la prescrizione della terapia anticoagulante con DOAC anche in tipologie di pazienti "al limite", come nel caso dei pazienti con pesi estremi, sia in condizioni di sottopeso sia con gradi variabili di obesità. I trial che hanno validato l'impiego dei DOAC in confronto al warfarin hanno generato analisi focalizzate sull'efficacia e sicurezza nei pazienti obesi, anche se il tipo di analisi condotte è stato non omogeneo riguardo al tipo di confronti effettuati. Un contributo conoscitivo importante è derivato dalla valutazione delle concentrazioni plasmatiche, nonché dalla valutazione dell'effetto su parametri coagulativi e al riguardo lo studio ENGAGE AF-TIMI48 ha fornito una mole importante di dati relativamente all'impiego di edoxaban negli estremi di peso.

Recentemente è stato proposto un allargamento delle indicazioni all'impiego dei DOAC nei pazienti con peso e BMI al di fuori della normalità, rispettivamente con condizioni di peso ridotto e obesità, e tali proposte costituiscono un importante riferimento per la pratica clinica, anche se è auspicabile che questo campo sia oggetto di ulteriori approfondimenti con studi prospettici di fase 4, nonché con ulteriori analisi di ampi registri, valutando sia la farmacocinetica che la farmacodinamica dei DOAC.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Body mass Index. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> [ultimo accesso 26 gennaio 2022].
2. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, et al. Relationship between body mass index and outcomes in patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2019;40:1541-50.
3. Sandhu RK, Ezekowitz J, Anderson U, et al. The "obesity paradox" in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J* 2016;37:2869-78.
4. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018;154:1121-201.
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
6. Boriani G, Huisman MV, Teutsch C, et al.; GLORIA-AF Investigators. Influence of BMI and geographical region on prescription of oral anticoagulants in newly diagnosed atrial fibrillation: the GLORIA-AF Registry Program. *Eur J Intern Med* 2020;80:35-44.
7. De Caterina R, Kim YH, Koretsune Y, et al. Safety and effectiveness of edoxaban in atrial fibrillation patients in routine clinical practice: one-year follow-up from the global noninterventonal ETNA-AF program. *J Clin Med* 2021;10:573.
8. Mocini D, Di Fusco SA, Mocini E, et al. Direct oral anticoagulants in patients with obesity and atrial fibrillation: position paper of Italian National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO). *J Clin Med* 2021;10:4185.
9. Sebaaly J, Kelley D. Direct oral anticoagulants in obesity: an updated literature review. *Ann Pharmacother* 2020;54:1144-58.
10. Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:312-9.
11. Lin YS, Lin MS, Wu VC, et al. Differential presentations of arterial thromboembolic events between venous thromboembolism and atrial fibrillation patients. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:775564.
12. Ezekowitz ME, Parise H, Connolly SJ, et al. The use of dabigatran according to body mass index: the RE-LY experience [abstract]. *Eur Heart J* 2014;35(Suppl 1):1111.
13. Balla SR, Cyr DD, Lohknygina Y, et al. Relation of risk of stroke in patients with atrial fibrillation to body mass index (from Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin in the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation Trial). *Am J Cardiol* 2017;119:1989-96.
14. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation at the extremes of body weight: an analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Thromb Haemost* 2021;121:140-9.
15. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, et al.; EORP-AF General Pilot Registry Investigators. Overweight and obesity in patients with atrial fibrillation: sex differences in 1-year outcomes in the EORP-AF General Pilot Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:566-72.
16. Barakat AF, Jain S, Masri A, et al. Outcomes of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients across different body mass index categories. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:649-58.
17. Vitolo M, Proietti M, Harrison S, et al. The Euro Heart Survey and EURObservational Research Programme (EORP) in atrial fibrillation registries: contribution to epidemiology, clinical management and therapy of atrial fibrillation patients over the last 20 years. *Intern Emerg Med* 2020;15:1183-92.
18. Wang SY, Giugliano RP. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant for atrial fibrillation in obese patients. *Am J Cardiol* 2020;127:176-83.
19. Patel JP, Byrne RA, Patel RK, Arya R. Progress in the monitoring of direct oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 2019;184:912-24.
20. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288-95.
21. Boriani G, Imberti JF, Vitolo M. From meta-analysis to the individual patient with atrial fibrillation and coronary artery disease: the complexity of antithrombotic treatment in real-world clinical practice and the need for a tailored approach. *Eur J Intern Med* 2020;77:27-9.
22. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2018;39:1672-86f.
23. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:1612-76.
24. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1308-13.
25. Netley J, Howard K, Wilson W. Effects of body mass index on the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants: a retrospective review. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48:359-65.
26. Brar T, Chua D. Direct-acting oral anticoagulant choice for stroke prevention in obese patients with atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2021;37:1489-92.
27. Pandey AK, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulant dosing in extremes of body weight: time to revisit the guidelines? *Thromb Haemost* 2021;121:118-20.
28. Proietti M, Marzona I, Vannini T, et al. Long-term relationship between atrial fibrillation, multimorbidity and oral anticoagulant drug use. *Mayo Clin Proc* 2019;94:2427-36.
29. Cemin R, Colivicchi F, Maggioni AP, et al.; BLITZ-AF Investigators. One-year clinical events and management of patients with atrial fibrillation hospitalized in cardiology centers: data from the BLITZ-AF study. *Eur J Intern Med* 2020;74:55-60.
30. Boriani G, De Caterina R, Manu MC, Souza J, Pecun L, Kirchhof P. Impact of weight on clinical outcomes of edoxaban therapy in atrial fibrillation patients included in the ETNA-AF-Europe Registry. *J Clin Med* 2021;10:2879.
31. Wuerzner G, Bochud M, Giusti V, Burnier M. Measurement of glomerular filtration rate in obese patients: pitfalls and potential consequences on drug therapy. *Obes Facts* 2011;4:238-43.
32. Malavasi VL, Pettorelli D, Fantecchi E, et al. Variations in clinical management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to different equations for estimating renal function: post hoc analysis of a prospective cohort. *Intern Emerg Med* 2018;13:1059-67.
33. Boriani G, Savelieva I, Dan GA, et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:1169-96.
34. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, et al. The 4S-AF Scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): a novel approach to in-depth characterization (rather than classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2021;121:270-8.

G BORIANI

35. Boriani G, Vitolo M, Lane DA, Potpara TS, Lip GY. Beyond the 2020 guidelines on atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur J Intern Med* 2021;86:1-11.

36. Proietti M, Boriani G. Obesity paradox in atrial fibrillation: implications for outcomes and relationship with oral anti-coagulant drugs. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020;20:125-37.

37. Lee SR, Choi EK. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with extreme body weights: one size fits all? *Thromb Haemost* 2021;121:115-7.

38. Rosengren A. Obesity and cardiovascular health: the size of the problem. *Eur Heart J* 2021;42:3404-6.

39. Siegel RM, Ostfeld RJ, Aboodi MS, Vittorio TJ, Mehlman Y, Travin MI. Relationship between extreme obesity and

mortality in patients with reduced ejection fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2021;22:279-84.

40. Fusco K, Thompson C, Woodman R, Horwood C, Hakendorf P, Sharma Y. The impact of morbid obesity on the health outcomes of hospital inpatients: an observational study. *J Clin Med* 2021;10:4382.