

Terapia anticoagulante nel paziente anziano: criticità nella real life

In pratica clinica ci si può affidare a linee guida, score e raccomandazioni cliniche per il trattamento anticoagulante dei soggetti anziani? Benefici e rischi vanno attentamente valutati sia con la TAO sia con i nuovi anticoagulanti orali

Tecla Marchese

*Geriatría e Malattie metaboliche
Clinical Co-Investigator
Diabetologia ASL T05*

Antonio Ferrero

*SC Cardiologia ASL T05
CdL Professioni Sanitarie Università degli Studi di Torino*

I dati della letteratura segnalano che il 25% della popolazione generale svilupperà fibrillazione atriale (FA) nell'arco della vita e che la probabilità di veder comparire questa aritmia aumenta con l'invecchiamento. È noto, inoltre, che i pazienti con FA hanno un elevato rischio di stroke (circa 5 volte la popolazione in ritmo sinusale), a sua volta associato ad alto tasso di disabilità e mortalità.

Allo stato attuale delle conoscenze, l'unico presidio terapeutico in grado di ridurre sensibilmente questo rischio è rappresentato dalla terapia anticoagulante orale (TAO) con INR target 2.5. È altrettanto noto, anche se molto applicato nella

pratica corrente, che la profilassi antitrombotica con acido acetilsalicilico, nella FA, è sostanzialmente inutile e gravata da un discreto rischio emorragico.

L'indicazione al trattamento della FA non valvolare con TAO scaturisce dalla valutazione di uno score di rischio embolico: il CHA2D2Vascore (*tabella 1*).

L'indicazione al trattamento della FA non valvolare andrebbe considerata con la valutazione del rischio emorragico ricavabile da un altro score, l'HASBLED (*tabella 2*), dove un punteggio ≥ 3 identifica una situazione di rischio elevato e suggerisce prudenza nell'uso degli anticoagulanti.

Tabella 1

Stratificazione del rischio tromboembolico nella FA non valvolare: CHA2DS2-VASc SCORE

Fattori di rischio		Punteggio
C	Scompenso cardiaco classe NYHA \geq II e/o disfunzione ventricolare sinistra con FE < 40%	1
H	Iperensione arteriosa	1
A2	Età \geq 75 anni	2
D	Diabete mellito	1
S2	Ictus e/o TIA e/o tromboembolia	2
V	Vasculopatia periferica, pregresso IMA, placche aortiche	1
A	Età 65-74 anni	1
Sc	Sesso femminile	1

Punteggio:

0 = basso rischio → nessuna terapia

≥ 1 = rischio \geq moderato → indicazione ad anticoagulante opzionale

≥ 2 = rischio elevato → indicazione ad anticoagulante

Tabella 2

Stratificazione del rischio emorragico: HASBLED SCORE

Fattori di rischio		Punteggio
H	Iperensione arteriosa	1
A	Anormalità funzionalità renale/epatica	1
S	Ictus/TIA	1
B	Sanguinamento/predisposizione a sanguinamento/anemia	1
L	INR instabile	1
E	Età >65 anni	1
D	Abuso di alcol, uso di farmaci antinfiammatori non steroidei, antiaggreganti	1

NB:

- Iperensione arteriosa se PA sistolica >160mmHg
- Anormalità della funzionalità renale: se dialisi, trapianto renale o creatininemia >200µmol/L (2.3mg/dL) e anormalità della funzionalità epatica se epatopatia cronica o bilirubina >2 volte i limiti superiori della norma ed AST/ALT >3 volte i limiti superiori della norma
- INR instabile si intende un monitoraggio INR con TTR<60%
- Abuso di alcol inteso come ≥8 drink/settimana

Punteggio ≥3 rischio moderato-elevato

► **Aspetti critici**

Dal confronto delle due tabelle emergono già alcuni aspetti critici. Alcune variabili compaiono sia nella tabella dei fattori predisponenti lo stroke e quindi fra le "prove" a carico dell'uso della TAO, sia in quella del rischio emorragico, quindi come elementi di limitazione. Focalizzando la nostra attenzione sull'età vediamo come avere più di 65 anni sia considerato un fattore di rischio emorragico (e ischemico) e non è difficile immaginare un anziano o un grande anziano che sia iperteso, con funzione renale o epatica non ottimali, che assuma altri farmaci attivi su coagulazione e aggregazione piastrinica e, soprattutto, che abbia predisposizione a sanguinamenti, traumi, anemia. Non a caso è facile trovare in letteratura lavori e pubblicazioni in cui gli Autori denunciano il sottoutilizzo della TAO proprio nella fascia di

popolazione in cui il vantaggio sarebbe maggiore e, comunque, superiore ai rischi. Uno studio multicentrico osservazionale del 2010 (ATA-AF) condotto in 164 reparti di Cardiologia e 196 di Medicina interna, su pazienti con FA con età mediana pari a 77 anni (53% maschi, 47% femmine), ha mostrato come la TAO sia stata intrapresa: nel 66.2% nei pazienti di età <75 anni e solo nel 53.1% dei pazienti >75 anni, nel 64.3% nei casi di FA permanente, nel 69.6% nei casi FA persistente e soltanto nel 37.4% nei pazienti con FA parossistica. Oltre ad essere sottoutilizzata la TAO era anche sottodosata essendo il tempo di range ottimale (TTR) in media pari al 55%, cioè i pazienti avevano un INR target in range ottimale di 2.0-3.0 soltanto per il 55% del tempo, anziché per un periodo >70%, come da raccomandazioni. Le conclusioni degli Autori e di altri

esperti che hanno commentato questi dati si possono sintetizzare: nella pratica clinica la TAO soffre di limitazioni: il sottoutilizzo, conseguenza, aggiungerei noi, dei giustificati timori di complicanze emorragiche, specie nel grande anziano e il dosaggio sub ottimale, che deriva dalle caratteristiche farmacocinetiche delle molecole che impongono, come è noto, controlli frequenti dell'INR, poco agevoli per il paziente e successivi aggiustamenti terapeutici, altrettanto avventurosi, per non dire avventuristici, nella già citata pratica clinica quotidiana. Quindi si potrebbe forse concludere che è vero che il rischio di stroke è maggiore nell'anziano e che forse, in teoria il benefici della TAO superano i rischi, ma se poi nella realtà circa la metà non viene messa in terapia e di questi solo la metà "sta in range" delle ragioni ci devono essere; per esempio la scarsa maneggevolezza della TAO e i rischi che, per quanto possano sembrare poco rilevanti rispetto ai vantaggi a ricercatori e statistici, in realtà, evidentemente, sono più temibili di quanto si possa ritenere stando seduti a un tavolo o dietro una cattedra.

Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

A questo punto entrano in scena i Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) di cui diamo una breve sintesi.

► **Dabigatran**

Inibitore diretto della trombina con emivita di 12-17 ore e eliminazione 80% renale; valutato nello Studio RE-LY è risultato non inferiore al warfarin al dosaggio di 110 mg bid (RR 0.91, p <0.001) e superiore al

warfarin al dosaggio di 150 mg bid (RR 0.66, $p < 0.001$) nel ridurre l'incidenza di eventi tromboembolici e stroke con nessuna differenza significativa nei sanguinamenti maggiori. In una sottoanalisi di pazienti con età > 75 anni, il dabigatran, al dosaggio di 150 mg bid, ha comportato un rischio emorragico superiore a quello del warfarin (5.10 vs 4.37% all'anno, $p < 0.001$), mentre al dosaggio di 110 mg bid il rischio emorragico è risultato sovrapponibile tra i 2 farmaci (4.43 vs. 4.37% all'anno, $p < 0.001$). Gli stessi dati sono stati confermati in un'analisi post-hoc nella popolazione "molto anziana" (*very elderly*) ovvero gli ultraottantenni. Pertanto le linee guida internazionali raccomandano nei pazienti anziani l'uso della posologia di dabigatran a 110 mg bid come anticoagulante nei pazienti ultraottantenni affetti da FA non valvolare.

► Rivaroxaban

Inibitore diretto orale del fattore Xa, metabolismo per 2/3 epatico e 1/3 renale, emivita di circa 9-12 ore, somministrabile in monosomministrazione giornaliera. Valutato nello studio ROCKET-AF cui rimandiamo il lettore, nel quale si è dimostrato non inferiore al warfarin per l'endpoint primario (stroke ed embolia sistemica) e superiore dal punto di vista statistico (riduzione del rischio relativo del 21%, $p: 0.015$). Non si è registrata alcuna riduzione della mortalità o dello stroke ischemico, ma una significativa riduzione dei sanguinamenti fatali e cerebrali. Il rivaroxaban si è dimostrato particolarmente maneggevole e sicuro nei pazienti affetti da insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-49 ml/min), in cui il dosaggio era ridotto a 15 mg/die. Ciò può essere un vantaggio nella popolazione anziana, in

cui l'insufficienza renale rappresenta una frequente co-morbilità.

► Apixaban

Inibitore diretto orale del fattore Xa con un'emivita di circa 12 ore eliminazione renale del 25%. Studiato in due trial randomizzati, Averroes (vs ASA) e Aristotle (vs warfarin). Lo studio Averroes è stato sospeso precocemente per evidenza della superiorità dell'apixaban sull'ASA ai vari dosaggi, con una frequenza di emorragie maggiori e in particolare intracraniche, simili a quelle dell'ASA. Nello studio Aristotle in confronto con il warfarin, l'apixaban ha ridotto l'ictus e l'embolia sistemica del 21% ($p < 0.001$), i sanguinamenti del 31% ($p < 0.001$) e la mortalità dell'11% ($p < 0.047$). Negli ultraottantenni è stato utilizzato nel trial un dosaggio ridotto di apixaban (2.5 mg bid), nel caso di concomitante basso peso corporeo (< 60 kg) o di insufficienza renale con creatinina > 1.5 mg.

Quindi i NAO parrebbero essere efficaci quanto la TAO con un profilo di sicurezza simile se non sensibilmente migliore, inoltre non richiedono monitoraggi ematici (INR); devono essere a dosaggio fisso e sono gravati da minori interazioni, i loro limiti possono essere individuati, nella mancanza di un antidoto in caso di sanguinamenti o intervento urgente (ma la vitamina K lo era per la TAO?) e l'assenza di un sistema di monitoraggio per valutare l'aderenza alla terapia e l'efficacia reale dell'anticoagulazione. Per tali ragioni i NAO sono stati indicati da alcuni Autori come anticoagulanti di scelta nei pazienti anziani con FA non valvolare di recente riscontro, con indicazione alla terapia anticoagulante.

Ricordiamo, infine, che i NAO non

sono, al momento, indicati nei pazienti con FA valvolare o con protesi valvolare.

Considerazioni finali

► Anziano fragile

Secondo le definizioni di anziano "fragile", reperibili in letteratura, sono riferibili a tale categoria quei soggetti di età avanzata o molto avanzata, cronicamente affetti da patologie multiple, con stato di salute instabile, frequentemente disabili, in cui gli effetti dell'invecchiamento e delle malattie sono spesso complicati da problematiche di tipo socio-economico.

In questo documento la "fragilità" viene individuata come una condizione di rischio elevato di eventi avversi che comportano un significativo deterioramento della qualità della vita.

Tra gli elementi utilizzati per definire questa condizione c'è il rischio di cadute. Molti studi di popolazione hanno descritto l'epidemiologia delle cadute negli anziani in differenti contesti e i tassi variano in modo considerevole: quelli più bassi (30-60 per 100 persone all'anno, in media 65 per 100) sono stati rilevati negli anziani che vivono in comunità, generalmente tra persone di 65 anni e oltre. Anche se la maggior parte di queste cadute non causa lesioni importanti, circa il 5% provoca una frattura o richiede il ricovero. Inoltre, i tassi di cadute e le complicazioni associate aumentano sensibilmente con l'età e raddoppiano nelle persone con più di 75 anni.

Gli anziani ricoverati in residenze assistite hanno tassi molto più alti. In questi contesti, le complicazioni sono più frequenti e più serie, con il 10-25% di cadute che esitano in fratture o lacerazioni.

In Italia è stato stimato che il 28.6% (26-31%) delle persone con 65 anni e più cade nell'arco di 12 mesi. Di questi, il 43% cade più di una volta e il 60% delle cadute avvengono in casa.

Non pare che questo parametro emerga in alcun score, raccomandazione o linea guida e non possiamo non domandarci, come medici, se questo sia giusto.

► **Number need to treat e number need to harm**

Il problema del numero di pazienti da trattare per evitare un evento (number need to treat, NNT) e per causare un evento avverso (number need to harm, NNH):

per la TAO nella popolazione generale NNT per lo stroke ischemico è pari a 1 su 25, ossia un paziente ogni 25 evita uno stroke mentre 1 su 42 evita un decesso per qualsiasi causa in un anno e mezzo di terapia, ma 1 su 25 avrà un sanguinamento e 1 su 384 avrà una emorragia cerebrale nello stesso periodo.

Per quanto riguarda i NOA i valori di NNT ricavabili dalla letteratura sono tutti riferiti a confronto con TAO e sono così riassumibili:

- dabigatran vs TAO 167/anno per mortalità totale stroke o embolia sistemica; 357 per stroke emorragico (evitato), nessuna differenza per la mortalità totale;
- rivaroxaban vs TAO 135/anno (per protocollo) per stroke o embolia sistemica; 333/anno stroke emorragico evitato; 417/anno per embolia sistemica evitata. Mortalità totale invariata;
- apixaban vs TAO 167/1.8 anno per stroke e embolia sistemica; 238/1.8 anno per stroke emorragico evitato 132 per mortalità totale.

Per meglio rendere conto di questi numeri si può dire che dobbiamo trattare 25 pazienti con warfarin per un anno e mezzo per evitare uno stroke (gli altri 24 non l'avranno comunque), dobbiamo trattarne 42 per lo stesso periodo per evitare un decesso; nei 25 pazienti, ai quali abbiamo evitato uno stroke, indurremo un sanguinamento non fatale e uno su 384 avrà un'emorragia cerebrale.

Quindi se fra i nostri pazienti abbiamo 200 FA possiamo ritenere di evitare 8 stroke e 4-5 decessi e se siamo fortunati non avremo nessuna emorragia cerebrale.

Con i NOA è previsto un ulteriore piccolo beneficio di dimensioni variabili a seconda della molecola e dell'end point che va oculatamente valutato combinando NNT e NNH

di ogni principio attivo con quello dei vecchi anticoagulanti.

► **Commento**

Resta a nostro avviso la necessità di mantenere alta l'attenzione sulla modalità prescrittiva dei NOA, indirizzandola esclusivamente ad una selezionata categoria di anziani, quasi sani, se si esclude la FA non valvolare da "invecchiamento fisiologico" (apoptosi) a cui va comunque monitorata, già ad avvio di terapia, la crisi ematica.

Ulteriori studi di confronto e/o retrospettivi osservazionali, potranno, nel prossimo futuro, garantirci la sicurezza terapeutica e la possibilità di ampliare la prescrizione a questa tipologia "unica" di pazienti che sono gli anziani.

Bibliografia

- Camm AJ, Lip GYH, DE Caterina R et al 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012; 33: 2719-47.
- Colonna P, Abrignani MG, Colivicchi F et al. Documento ANMCO su prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale e ruolo dei nuovi anticoagulanti orali. *G Ital Cardiol* 2013; 14: 295-322
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2009; 361: 1139-51.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 364: 806-17.
- Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP et al. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: The ATA AF study. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2895-903.
- Di Pasquale G. Fibrillazione atriale e nuovi anticoagulanti: rivoluzione terapeutica? *G Ital Cardiol* 2013; 14: 69s-75s.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 503-11.
- EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013; 34: 2094-106.
- Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-51.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365: 981-92.
- Granger CB, Armwaganian LV. Newer oral anticoagulants should be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke or thromboembolism. *Circulation* 2012; 125: 159-64.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760-4.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119-25.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365: 883-91.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18-e209.
- Sinnaeve PR, Brueckmann M, Clemens A et al. Prevention in elderly patients with atrial fibrillation: challenges for anticoagulation. *J Intern Med* 2012; 271: 15-24.
- Walston J, Fried LP. Frailty and the older man. *Med Clin North Am* 1999; 83: 1173-94.
- Winograd CH, Gerety MB, Lai NA. A negative trial of inpatient geriatric consultation. Lessons learned and recommendations for future research. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2017-23.
- circ.ahajournals.org/content/121/13/1523.full
- circ.ahajournals.org/content/126/1/133.long
- www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/.../RE-LY-Trial-Dabigatran.pdf
- www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/aristotle-af-apixaban.pdf
- www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/ROCKET-AF-Rivaroxaban.pdf