

Registro monocentrico per il monitoraggio dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione dell'ictus in pazienti anziani affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV)

Luca Fallavollita, Elpidio Santillo, Luciano Marini, Fabrizio Balestrini

Unit of Cardiology, Italian National Research Center on Aging, Fermo, Italy

Unità di Cardiologia, INRCA di Fermo

Abstract

Atrial Fibrillation (AF) is the most frequently diagnosed arrhythmia in population. Its prevalence increases with age with as many as 8.8% of people older than 80 years are affected. Stroke is the most feared consequence of AF. Anticoagulation oral therapy with warfarin has been used clinically for many decades. However in recent years the international scenario has significantly changed since of the advent of new oral anticoagulants (NAO): dabigatran, rivaroxaban and apixaban. The efficacy and safety of the NAO have been tested in randomized clinical trials. Data from real world are needed to extend the conclusions of the clinical trials to larger population, including the elderly. The present article provides preliminary data from our observational registry of use of NAO in the elderly with FANV.

Parole Chiave: fibrillazione atriale non valvolare; rischio trombo embolico; NAO.

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia cardiaca di più frequente riscontro nella pratica clinica. Dagli studi di popolazione si stima un'incidenza di circa lo 0,18% nella popolazione generale della Euro-zone e di circa lo 0,20 negli USA [1]. Peraltro la prevalenza della FA aumenta con l'età fino ad arrivare allo 8,8% nella popolazione sopra gli 80 anni [2]. Su queste basi la FA assume sempre più i connotati della patologia cardiogeriatrica. È noto come la FA aumenti il rischio di sviluppare complicanze tromboemboliche, *in primis* ictus ischemico. Pertanto, la terapia anticoagulante costituisce il cardine del trattamento nella prevenzione primaria e secondaria dello stroke in pazienti con FA. Il warfarin ed i farmaci ad azione anti-vitamina K hanno rappresentato per un cinquantennio il gold standard terapeutico della terapia anticoagulante orale (TAO). Numerosi trial clinici randomizzati e successive metanalisi hanno ampiamente dimostrato come la TAO con warfarin sia capace di abbattere del 64% il rischio di ictus ischemico cardioembolico in corso di FA [3]. Tuttavia a lato di tale indubbio beneficio, emerge chiaramente dagli studi ed ancor più dai registri osservazionali longitudinali provenienti dalla *real life* un aumento significativo del rischio emorragico connesso alla TAO [4]. Ciò si traduce in una sorta di paralisi prescrittiva della TAO soprattutto nei pazienti anziani che sono da una parte quelli più esposti al rischio emorragico e dall'altra quelli che presentano il rischio tromboembolico più elevato, e dunque sono quelli che si giovano maggiormente, in termini di beneficio netto, della TAO. In aggiunta, dati provenienti dalla letteratura mostrano in modo inequivocabile come spesso l'efficacia della TAO, laddove condotta, è condizionata da un difficile raggiungimento e soprattutto mantenimento del range terapeutico; infatti si stima che i pazienti in terapia con warfarin risultino per oltre un terzo del tempo al di fuori del target terapeutico [5]. Altro aspetto non trascurabile che condiziona l'efficacia della TAO sono le numerose interazioni farmacologiche ed alimentari che possono modificare la biodisponibilità del farmaco.

Per superare i limiti legati all'utilizzo degli inibitori della vitamina K, sono stati sviluppati i nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO) le cui premesse di efficacia e sicurezza erano già state testate in un ambito totalmente diverso da quello della FA, ossia nella prevenzione della trombosi venosa profonda nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica dell'anca e del ginocchio. La classe dei NAO è costituita da un inibitore diretto della trombina (dabigatran) e da inibitori del fattore Xa (rivaroxaban e apixaban). Tali farmaci sono stati oggetto di confronto *versus* warfarin nell'ambito della prevenzione del tromboembolismo in tre grandi studi di fase III (RE-LY [5], ROCKET-AF [6], ARI-STOTELE [7]), da cui emerge un sostanziale quadro di non inferiorità in termini di prevenzione di eventi cardioembolici e soprattutto di maggiore sicurezza in termini di sanguinamenti, specie intracranici. Nel prossimo futuro

ulteriori informazioni si renderanno disponibili dalla *real life* attraverso la pubblicazione di registri osservazionali. Obiettivo del presente registro è monitorare l'efficacia ed il profilo di sicurezza dei NAO in una coorte di pazienti anziani affetti da FANV ricoverati presso la UO di Cardiologia Riabilitativa dell'INRCA di Fermo. Vengono riportati di seguito i risultati relativi al primo anno di osservazione.

Materiali e metodi

Sono stati registrati i dati relativi a tutti pazienti affetti da fibrillazione atriale non-valvolare eleggibili a terapia con NAO ospedalizzati presso la UO di Cardiologia Riabilitativa dell'INRCA di Fermo nel periodo compreso tra settembre 2013 e settembre 2014. Ogni paziente arruolato è entrato in un programma osservazionale di monitoraggio clinico-laboratoristico. Sono stati arruolati pazienti *naive* (non trattati con warfarin per impossibilità oggettiva all'esecuzione dei controlli dell'INR) e pazienti già in trattamento con warfarin nei quali a causa del riscontro di un basso indice di adeguatezza terapeutica (TTR <50%) veniva sospesa la TAO per iniziare terapia con un NAO. Per ogni paziente al baseline sono stati attribuiti i punteggi del CHA2DS2-VASc e dell'HAS-BLED, valutati i valori della clearance della creatinina (mediante formula di Cockcroft-Gault) e della coagulazione (INR). A distanza di 3 e 6 mesi i pazienti hanno eseguito un controllo clinico in cui venivano riportati l'aderenza terapeutica, la presenza di sanguinamenti, lo sviluppo di eventi avversi, la clearance della creatinina.

Risultati

Le caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche dei pazienti sono mostrate in tabella 1. Nel periodo osservato, sono stati trattati 36 pazienti affetti da FANV (22 femmine, pari al 61%; 14 maschi, pari al 39% del campione) ad elevato rischio tromboembolico (CHA2DS2-VASc $4,9 \pm 1,07$) ed emorragico (HAS-BLED $3,2 \pm 0,39$). In 30 pazienti (83%) si è trattato di una prima diagnosi di FANV e pertanto tali pazienti sono da considerarsi *naive* per terapia anticoagulante; i restanti 6 (17%) risultavano già in trattamento con antagonisti della vitamina K ma presentavano valori di TTR non soddisfacenti (TTR <50%).

Il tempo di esposizione medio a NAO è al momento 6,7 mesi. I valori della funzionalità renale hanno mostrato un profilo di sostanziale stazionarietà ($p < 0,05$) pur manifestando una grossa variabilità intracampione al baseline ed al follow-up (elevata deviazione standard). Anche l'andamento dell'INR non ha mostrato variazioni significative nel follow-up ($p < 0,05$). Il 58% dei pazienti è stato trattato con rivaroxaban (di questi il 76% al dosaggio di 20 mg/die ed il 24% al dosaggio di 15 mg/die; il 30% con dabigatran, 110 mg bid; il 12% con apixaban, di cui il 75% al dosaggio di 2,5 mg bid ed il 25% al dosaggio di 5 mg bid). Durante il monitoraggio sono stati registrati un solo decesso, peraltro non legato a patologia cardiovascolare ma dovuto a causa oncologica, ed un solo ictus cerebro-ischemico non fatale (recidivante); non sono stati riportati episodi di sanguinamenti intracranici né urogenitali. In un caso si è osservato sanguinamento gastroenterico (melena) tale da rendere necessaria la sospensione del NAO. In un caso è stato necessario sospendere il NAO ed impostare la TAO per comparsa di nausea. In un caso si è assistito a deterioramento della funzionalità renale tale da rendere necessaria la riduzione del dosaggio farmaco (rivaroxaban) da 20 mg a 15 mg. Nessun paziente ha interrotto spontaneamente il trattamento. Nessun paziente ha necessitato di utilizzo di antimicotici per via endovenosa o di farmaci anti-retrovirali. Nessun paziente ha assunto contemporaneamente terapia antiaggregante piastrinica.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche del gruppo.

Gruppo (N=36)	
Caratteristiche demografiche (al baseline)	
Età (anni)	83.69 ± 5.63
Femmine (%) / Maschi (%)	22 (61%) / 14 (39%)
Peso (Kg)	72.62 ± 10.57
Caratteristiche cliniche	
Tempo medio di esposizione (mesi)	6,7
FANV parossistica	15(41%)
FANV permanente	21(59%)
CHA2DS2-VASc	4.9 ± 1.07
HAS-BLED	3.2 ± 0,39
Pazienti naïve	30 (83%)
Pazienti già in terapia AVK	6 (17%)
Eventi clinici	
Mortalità (per tutte le cause)	1/36
Mortalità per cause cardio-vascolari	0
Ictus cerebri ischemico/TIA	1/36
Emorragia Intracranica	0%
Emorragia Gastrointestinali	1/36
Emorragia Uro-genitale	0%
Sospensione della terapia con NAO e ripristino TAO	1/36
Caratteristiche laboratoristiche	
Clearance Creatinina (ml/min) sec Cockcroft-Gault	
Baseline	56,48 ± 19,17*
Dopo 3 mesi	55,96 ± 20,89*
Dopo 6 mesi	53,63 ± 22,90*
INR %	
Baseline	1,11 ± 0,25*
Dopo 3 mesi	1,17 ± 0,20*
Dopo 6 mesi	1,18 ± 0,20*
Terapia farmacologica	
Rivaroxaban	21 (58%)
Dabigatran	11 (30%)
Apixaban	4 (12%)
Antimicotici EV	0
Antiaggreganti piastrinici	0
Antiretrovirali	0

I valori numerici sono espressi come valore medio ± deviazione standard oppure in percentuale (%). *p <0,05

Discussione

In termini generali, le caratteristiche farmacocinetiche dei NAO ne permettono la somministrazione a dosi fisse giornaliere con effetto anticoagulante prevedibile e non richiedono, in condizioni routinarie, un monitoraggio dei livelli della coagulazione. Tuttavia in considerazione della componente metabolica renale dei NAO, è opportuna una valutazione della funzione renale (mediante formula di CrCl secondo Cockcroft-Gault) prima di iniziare il trattamento e nel follow-up clinico.

Dal confronto con la popolazione inclusa negli studi registrativi, i pazienti della coorte oggetto del presente studio presentano caratteristiche cliniche e demografiche differenti. Si tratta di pazienti grandi-anziani con un profilo di elevata comorbidità e maggiore rischio tromboembolico ed emorragico. È questo un setting di pazienti generalmente poco rappresentato nei trial clinici, pur costituendo spesso la gran parte dei pazienti interessati nella *real life*, specie in tema di fibrillazione atriale. Dall'analisi dei primi dati del nostro Registro sembra confermarsi, anche in questo ambito specifico (coorte di grandi anziani), un cauto ottimismo in termini di efficacia nella prevenzione degli eventi e soprattutto un'ottimo profilo di safety in termini di sanguinamenti. Anche la compliance terapeutica appare ottimale. Tuttavia ulteriori conferme di tali premesse si attendono da due grandi registri post marketing (GLORIA-AF [8] e GARFIELD [9]) che valuteranno gli outcome dei NAO nella popolazione "reale", grandi anziani inclusi. Il nostro registro si colloca proprio in questa direzione.

Bibliografia

1. Stewart S, Murphy N, Walker A *et al.* Cost of and emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90(3): 286.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
4. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000; 160: 41-6.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S *et al.*; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patient with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J *et al.* The Rocket AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
7. Granger CB *et al.* ARISTOTELE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011.
8. <https://www.gloria-af.com>
9. www.tri-london.ac.uk/garfield