



Organo ufficiale  
della Società Italiana  
di Gerontologia e Geriatria



# GIORNALE DI GERONTOLOGIA

**I nuovi anticoagulanti orali  
nel paziente anziano**

Il punto di vista del geriatra sull'anticoagulazione

*Single drug approach* come nuovo standard nel trattamento  
della TVP e dell'EP, focus sul paziente fragile

La gestione pratica dei NAO

Marzo 2015

Volume LXIII

Supplemento 1

al Numero 1

*Indexed in Embase, Excerpta Medica Database  
and Scopus Elsevier Database*

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**



Organo ufficiale  
della Società Italiana  
di Gerontologia e Geriatria

Cited in Embase the Excerpta Medica Database  
and in Scopus Elsevier Database



# GIORNALE DI GERONTOLOGIA

## EDITOR-IN-CHIEF

Gianluigi Vendemiale (Foggia)

## FORMER EDITOR-IN-CHIEF

Mario Barbagallo (Palermo)

## ASSOCIATE EDITORS

Raffaele Antonelli Incalzi (Roma)

Vincenzo Canonico (Napoli)

Giovanni Gambassi (Roma)

Patrizia Mecocci (Perugia)

Patrizio Odetti (Genova)

Alberto Pilotto (San Giovanni Rotondo)

## EDITORIAL BOARD

### *Biogerontologia ed Epidemiologia*

Ettore Bergamini (Pisa)

Mauro Di Bari (Firenze)

Luigi Ferrucci (Baltimore, USA)

Luigi Fontana (Roma)

Claudio Franceschi (Bologna)

Fabrizia Lattanzio (Ancona)

Dario Leosco (Napoli)

Stefania Maggi (Padova)

### *Geriatrica Clinica*

Angela Marie Abbatecola (Cassino, FR)

Pasquale Abete (Napoli)

Giorgio Annoni (Milano)

Lodovico Balducci (Tampa, FL USA)

Michelangelo Barbieri (Napoli)

Mario Belvedere (Palermo)

Roberto Bernabei (Roma)

Bruno Bernardini (Rozzano)

Angelo Bianchetti (Brescia)

Massimo Calabrò (Treviso)

Gianpaolo Ceda (Parma)

Alberto Cester (Dolo)

Antonio Cherubini (Perugia)

Francesco Corica (Messina)

Andrea Corsonello (Cosenza)

Gaetano Crepaldi (Padova)

Domenico Cucinotta (Bologna)

Walter De Alfieri (Grosseto)

Ligia J. Dominguez (Palermo)

Lorenzo Maria Donini (Roma)

Paolo Falaschi (Roma)

Nicola Ferrara (Napoli)

Antonio Guaita (Abbiategrosso)

Giancarlo Isaia (Torino)

Francesco Landi (Roma)

Maria Lia Lunardelli (Parma)

Marcello Maggio (Parma)

Enzo Manzato (Padova)

Niccolò Marchionni (Firenze)

Daniela Mari (Milano)

Giulio Masotti (Firenze)

Francesco Mattace-Raso (Rotterdam,  
The Netherlands)

Domenico Maugeri (Catania)

Chiara Mussi (Modena)

Gabriele Noro (Trento)

Marco Pahor (Gainesville, FL USA)

Ernesto Palummeri (Genova)

Giuseppe Paolisso (Napoli)

Franco Rengo (Napoli)

Giuseppe Rengo (Napoli)

Giovanni Ricevuti (Pavia)

Maria Rosaria Rizzo (Napoli)

Giuseppe Romanelli (Brescia)

Renzo Rozzini (Brescia)

Afro Salsi (Bologna)

Gianfranco Salvioli (Modena)

Giuseppe Sergi (Padova)

Bruno Solerte (Pavia)

Gabriele Toigo (Trieste)

Gianluigi Vendemiale (Foggia)

Stefano Volpato (Ferrara)

Mauro Zamboni (Verona)

Marco Zoli (Bologna)

Giuseppe Zuccalà (Roma)

Giovanni Zuliani (Ferrara)

## *Gerontologia Psico-Sociale*

Luisa Bartorelli (Roma)

Umberto Senin (Perugia)

Marco Trabucchi (Brescia)

Orazio Zanetti (Brescia)

## *Nursing Geriatrico*

Nicoletta Nicoletti (Torino)

Ermellina Zanetti (Brescia)

## SEGRETERIA SCIENTIFICA

Giornale di Gerontologia

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca - 56121 Pisa

Tel. 050 3130223 • Fax 050 3130300

redazione.gdg@pacinieditore.it

## SEDE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI GERONTOLOGIA E GERIATRIA

Via G.C. Vanini 5

50129 Firenze

Tel. 055 474330

Fax 055 461217

E-mail: [sigg@sigg.it](mailto:sigg@sigg.it)

<http://www.sigg.it>

## © Copyright by

Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

## Direttore Responsabile

Nicola Ferrara

## Edizione

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca - 56121 Pisa

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

[info@pacinieditore.it](mailto:info@pacinieditore.it)

Testata iscritta presso il Registro pubblico degli Operatori della Comunicazione (Pacini Editore SpA iscrizione n. 6269 del 29/08/2001).

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, E-mail: [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org) e sito web: [www.aidro.org](http://www.aidro.org).

## **SOMMARIO**

### **I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI NEL PAZIENTE ANZIANO**

Introduzione	1
Il punto di vista del geriatra sull'anticoagulazione G. Annoni, P. Mazzola, A.A. Bruni	2
<i>Single drug approach</i> come nuovo standard nel trattamento della TVP e dell'EP, focus sul paziente fragile I. Iori	7
La gestione pratica dei NAO D. Imberti	9

**GIORNALE DI GERONTOLOGIA**  
**on-line: [www.giornaledigerontologia.it](http://www.giornaledigerontologia.it)**

*Pubblicato on-line da Pacini Editore S.p.A., Pisa - aprile 2015*

## I nuovi anticoagulanti orali nel paziente anziano

La terapia anticoagulante orale ha trovato negli ultimi anni una sempre più vasta indicazione nel paziente anziano: nella fibrillazione atriale (FA) (sia cronica che di recente insorgenza da sottoporre a cardioversione); nel trattamento e nella prevenzione secondaria della trombosi venosa profonda (TVP) e della embolia polmonare (EP); nella prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti ad alto rischio. Se è vero che la terapia anticoagulante ha visto nei dicumarolici delle pietre miliari farmacologiche è altrettanto vero che nel paziente anziano si osserva un sottoutilizzo dell'anticoagulazione legato proprio alle difficoltà di questi preparati e alla loro limitata maneggevolezza. Un'altra barriera riguarda le percezioni da parte dei medici di un rapporto di rischio-beneficio che fa propendere l'ago della bilancia verso la paura di sanguinamenti correlati alla terapia anticoagulante. Il risultato è che molti pazienti, pur necessitando di una terapia anticoagulante orale, non sono trattati o, se lo sono, non raggiungono livelli ottimali di copertura farmacologica per la scarsa aderenza terapeutica.

L'arrivo sul mercato di nuove molecole orali per la terapia anticoagulante, molto più maneggevoli e con un buon profilo di sicurezza, rappresenta però un punto di svolta nell'anticoagulazione del paziente anziano. La mancanza della necessità di monitoraggio di laboratorio e la scarsa interazione con altri farmaci e cibi ne rendono molto più gradita l'assunzione ai pazienti. Ma un aspetto risulta particolarmente importante: la disponibilità di principi attivi somministrabili una sola volta al giorno, come rivaroxaban, può diventare un vero e proprio cambio di paradigma nella terapia anticoagulante, migliorando di fatto l'aderenza alla terapia e consentendo un approccio a singolo farmaco per diverse tipologie di condizioni cliniche. Tuttavia rimangono aperte delle criticità. Per questo nel corso del 59° Congresso nazionale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria tenutosi a Bologna grande attenzione ha suscitato il simposio "NAO e paziente anziano", in cui gli specialisti intervenuti hanno analizzato questioni di rilevanza nell'impiego di questi innovativi preparati nella terza età.

## Il punto di vista del geriatra sull'anticoagulazione

G. ANNONI, P. MAZZOLA, A.A. BRUNI

Dipartimento di Scienze della Salute, Clinica Geriatrica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza (MB)

Il paziente anziano affetto da fibrillazione atriale e comorbidità rappresenta una delle tipologie di paziente con le quali il geriatra si interfaccia con maggiore frequenza.

Tutte le condizioni che predispongono all'insorgenza della fibrillazione atriale (FA) e ne favoriscono la persistenza nel tempo rappresentano frequentemente comorbidità tipiche del paziente in età geriatrica. Sappiamo che nella fascia di età tra i 75 e i 79 anni, circa il 50% dei soggetti è portatore di almeno tre patologie, ma oltre gli 85 anni la prevalenza di questa condizione raggiunge il 62% (Fig. 1).

Riportando l'attenzione sulla FA, e considerando l'ospedale per acuti come un centro essen-

ziale per valutare l'appropriatezza della terapia anticoagulante nel paziente anziano, non si può prescindere dalla contemporanea presenza di uno scenario eterogeneo di comorbidità. Per fare chiarezza sulla gestione del paziente con FA, abbiamo analizzato il database della Clinica Geriatrica dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca, individuando 496 pazienti consecutivamente ricoverati che presentassero un'anamnesi di FA come riportato nel contesto delle diagnosi di accettazione. Circa il 40% dei pazienti con FA presenta lo scompenso cardiaco come comorbidità. Percentuali rilevanti si riscontrano anche per la demenza (31%), la BPCO, il diabete mellito (entrambi 27%), e l'insufficienza renale (24%). Lo

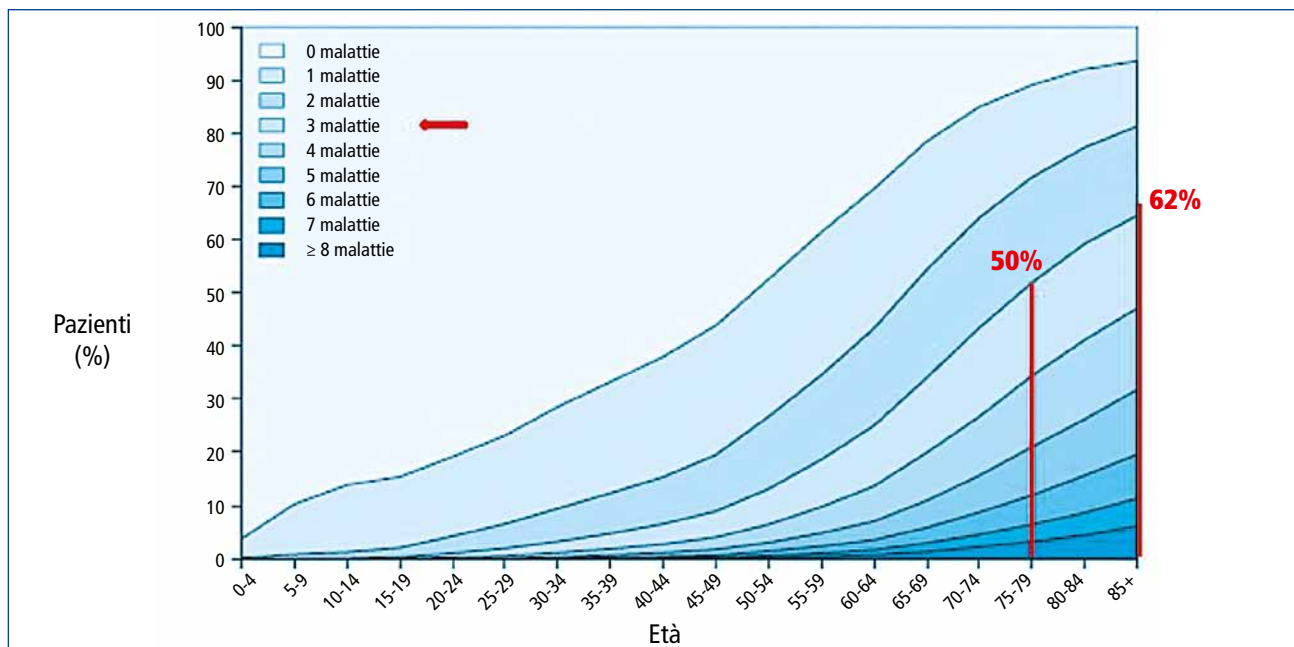


Fig. 1. Multi morbilità nella popolazione anziana.

scenario clinico del paziente geriatrico nel “real world” dell’acuzie è pertanto estremamente complesso. Confrontando nello stesso setting la popolazione degli anziani con FA con quelli senza diagnosi di aritmia cardiaca, i primi mostrano un’età media maggiore di circa un anno, nonché un indice di comorbidità significativamente più elevato. Ad esempio, lo scompenso cardiaco ha una prevalenza del 36% *vs* 12%, mentre l’insufficienza renale del 20% *vs* 13%. Inoltre, il 71% dei pazienti con FA presenta più di tre patologie concomitanti, rispetto al 28% dei pazienti non fibrillanti. Questa differenza si rispecchia anche in un numero di farmaci assunti significativamente maggiore nel gruppo dei soggetti con FA. È in questo contesto che il geriatra si pone quotidianamente il quesito dell’appropriatezza dell’anticoagulazione e della più corretta strategia terapeutica da utilizzare, considerando un altro aspetto fondamentale che può essere spesso sotteso alle condizioni cliniche di questa popolazione: la fragilità.

Abbiamo pertanto utilizzato uno score di fragilità – pratico e validato – che non prevede l’utilizzazione di strumenti sofisticati di diagnosi e che prende in considerazione i seguenti aspetti: autonomia funzionale, mobilità, cognitività, livello nutrizionale, eventuale presenza di ipoalbuminemia, e storia di cadute. Applicando questo strumento di valutazione, il 28% dei pazienti con FA è da considerarsi pre-fragile, mentre il 57% va considerato fragile. Il quesito dell’anticoagulazione diventa quindi ancor più premente, perché si parte dal presupposto secondo il quale tutti gli anziani ricoverati dovrebbero essere attentamente valutati, con l’obiettivo di includerli in una corretta strategia di trattamento anticoagulante. È chiaro che l’opportunità di avere a disposizione nuove opzioni farmacologiche è stimolante, a patto che non si prescinda da un inquadramento del paziente nel “mondo reale”, e non semplicemente sulla base delle indicazioni dei grandi trials. In questi ultimi, infatti, i soggetti anziani inclusi non sono quelli che poi si osservano nella pratica quotidiana.

In un editoriale pubblicato sull’*European Journal of Internal Medicine*, il professor Pier Mannuccio Mannucci – partendo dalla considerazione che in un decennio circa il 50% dei soggetti con FA sarà costituito da pazienti ultraottantenni – si pone il quesito di come navigare e condurre questi soggetti “tra Scilla e Cariddi”, intendendo per Scilla il rischio di tromboembolismo e per Cariddi il problema della tromboprolifassi da in-

quadrare nello scenario della complessità clinica e della fragilità di questi pazienti. Non va dimenticato che uno degli elementi fondamentali è rappresentato dall’aderenza del paziente alla terapia prescritta <sup>1</sup>. Quello che non si dovrebbe mai tralasciare è che nella identificazione del farmaco più appropriato – non solo anticoagulante, ma in generale ogni principio attivo – vanno tenute in conto una serie di caratteristiche idonee a raggiungere l’obiettivo di terapia prefissato. Nell’ambito della tromboprolifassi non si può prescindere dall’efficacia, dalla sicurezza, e dalla tollerabilità del farmaco stesso; tuttavia, occorre considerare anche altri parametri non contemplati dai grandi trials, quali l’aderenza del paziente allo schema terapeutico e la facilità (“convenience”) di assunzione del principio attivo. Quest’ultimo aspetto, ad esempio, tiene conto anche delle tempistiche di assunzione in relazione ai pasti, che per l’anziano rappresentano un punto di riferimento nell’organizzazione della giornata (Fig. 2).

L’aderenza alla terapia è complessa da valutare. Esiste una difficoltà oggettiva nel definire quale sia l’aderenza all’assunzione di un farmaco nel contesto del “real world”. La definizione di aderenza è stata valutata in alcuni studi non in senso dicotomico (sì/no), ma utilizzando la confluenza di tre diversi parametri: modalità di assunzione, tipo di regime e timing di assunzione in relazione alla monosomministrazione o alla doppia somministrazione giornaliera. Il numero di compresse o liquidi assunti in una finestra temporale definita, nella monosomministrazione rispetto alla doppia somministrazione, fa registrare un’aderenza nel 93% e nell’86% rispettivamente. Per quanto riguarda il regime, espresso come percentuale di giorni in cui viene seguita appropriatamente la scheda indicata, l’aderenza passa dall’85% della monosomministrazione al 74% della doppia somministrazione giornaliera. Per quanto concerne il timing, inteso come percentuale di ripetitività esatta del momento di assunzione del farmaco, la monosomministrazione dimostra un 76% di aderenza rispetto al 50% della doppia somministrazione. Il confronto ci deve riportare immediatamente agli antagonisti della vitamina K, ma in un contesto di pratica quotidiana, in cui si trova una casistica non selezionata.

Cosa sappiamo dal “real world” relativamente all’aderenza al warfarin? Dallo studio di Gomes pubblicato su *Archives of Internal Medicine* del 2012, l’analisi del database di una coorte



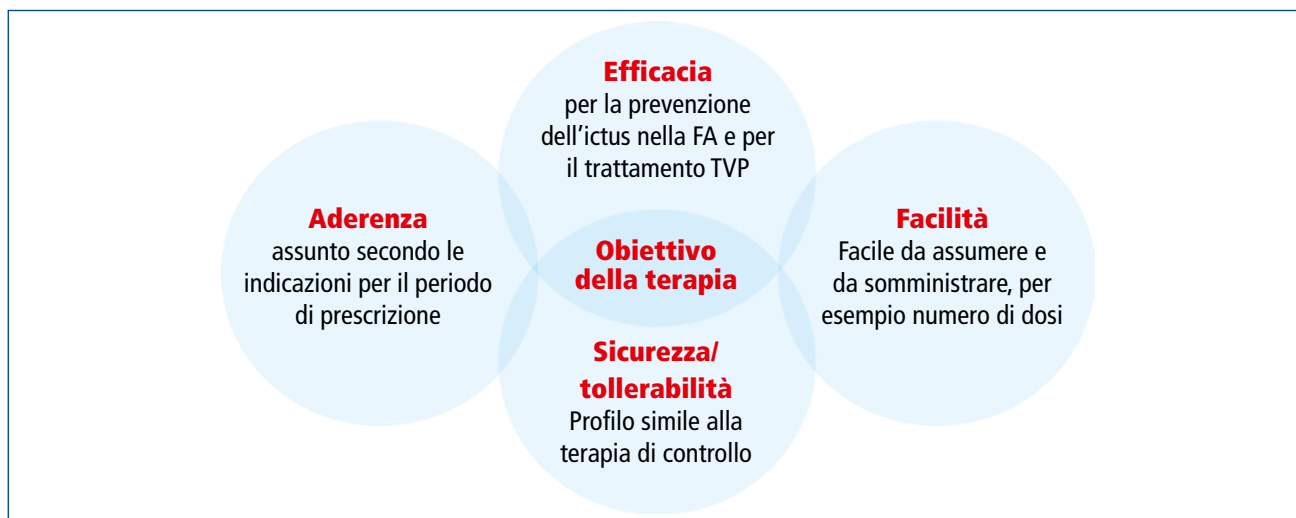


Fig. 2. Proprietà ideali del farmaco antitrombotico.

dell'Ontario (Canada) relativa a pazienti di età superiore a 65 anni dimostra come dopo un anno si osservi una discontinuazione dell'antagonista della vitamina K (AVK) nel 32% dei pazienti, che raggiunge il 43% dopo due anni e il 61% dopo cinque anni (Fig. 3) <sup>2</sup>.

Tornando alla pratica quotidiana che osserviamo nelle nostre cliniche, gli ultraottantenni hanno una probabilità di discontinuare la terapia anti-coagulante che è almeno tre volte superiore nei primi giorni di inizio del trattamento rispetto ai

soggetti di età inferiore a 80 anni. Il paradosso è rappresentato dal fatto che la prevenzione dell'ictus è più frequentemente disattesa proprio tra i soggetti in cui invece dovrebbe essere massima.

Un'analisi "real world" dello studio ORBIT-AF in cui sono stati inclusi oltre diecimila pazienti trattati con warfarin, prende in considerazione come elementi fondamentali nella discontinuazione della terapia la complessità nel proseguire warfarin in sicurezza o l'insufficiente motivazione del paziente.

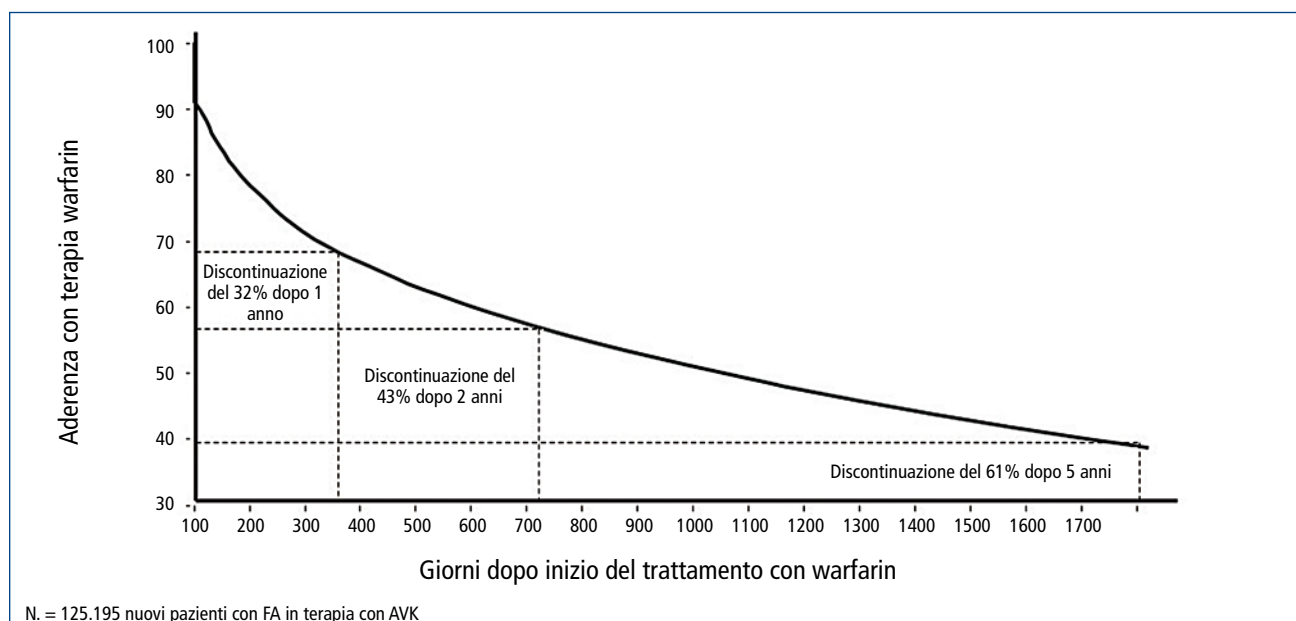


Fig. 3. Aderenza alla terapia con AVK in condizioni real-life (da Gomes et al., 2012 <sup>2</sup>, mod.).

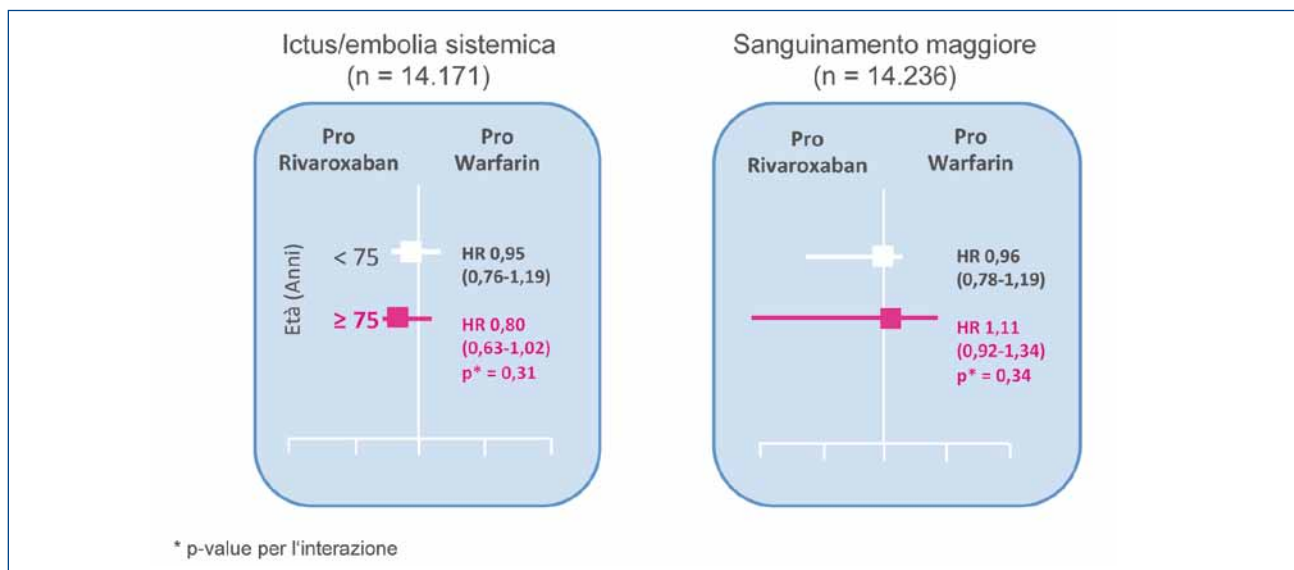


Fig. 4. Rivaroxaban; sottoanalisi pazienti anziani, risultati 1.

Per quanto concerne rivaroxaban, la monosomministrazione giornaliera ha dimostrato di essere efficace almeno quanto warfarin (più efficace *vs* warfarin durante il periodo di trattamento attivo) e di conferire una maggiore protezione dalle emorragie più gravi. Questo è stato dimostrato nello studio ROCKET AF sia nella popolazione generale di pazienti, molto simili a quelli riscontrati nella nostra realtà quotidiana con polipatologie e in politerapia, e confermato anche nell'analisi del sottogruppo di pazienti più

anziani (con età maggiore o uguale a 75 anni) (Fig. 4).

Cosa sappiamo in questo contesto specifico dei miglioramenti dati dall'uso di rivaroxaban per quanto riguarda l'aderenza al regime di trattamento? Nonostante il farmaco sia in commercio da pochi anni, i dati a disposizione dalla pratica quotidiana evidenziano, oltre all'efficacia, una miglior persistenza in trattamento rispetto alla terapia convenzionale con warfarin. A 6 mesi dall'inizio della terapia il delta di persistenza al

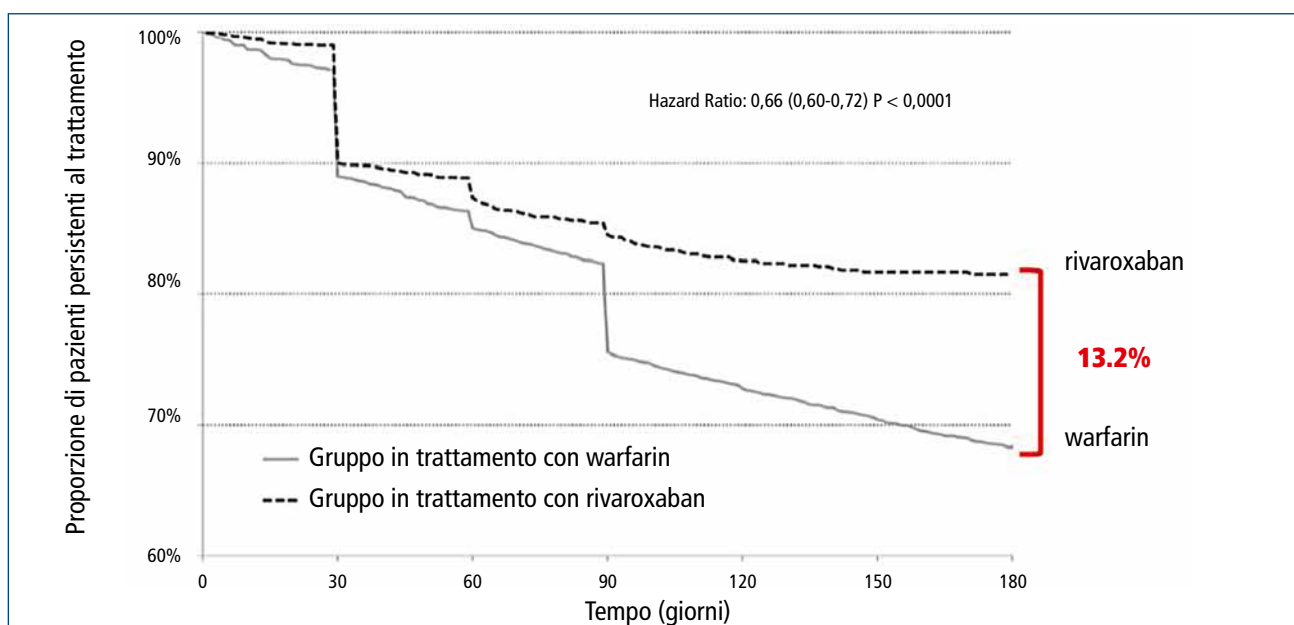


Fig. 5. Persistenza al trattamento con rivaroxaban a 6 mesi.



trattamento con rivaroxaban rispetto al warfarin è del 13,2% a favore del primo (Fig. 5) <sup>3</sup>.

Uno studio su 1204 pazienti trattati con rivaroxaban mostra che la percentuale dei pazienti che discontinuano il farmaco dopo 18 mesi è del 10,4%. Le linee guide dell'*European Heart Rhythm Association* considerano – per quanto riguarda l'aderenza allo schema terapeutico – la monosomministrazione del farmaco come la scelta preferenziale.

D'altra parte, un'ulteriore esperienza tratta dalla "real-life practice" quale l'analisi del *Dresden NOAC Registry* dimostra come l'aderenza al trattamento con rivaroxaban dopo 9 mesi sia pari al 90% <sup>4</sup>.

Non bisogna tuttavia dimenticare che se le caratteristiche del principio attivo sono fondamentali nella scelta della terapia, di egual valore è il ruolo attivo del clinico nel raccomandare e nel moni-

torare la costanza e regolarità dell'assunzione del farmaco nella sua quotidianità.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Mannucci PM, Nobili A, Garattini S. *New drugs for thromboprophylaxis in atrial fibrillation*. Eur J Intern Med 2011;23:1-5.
- <sup>2</sup> Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, et al. *Persistence with therapy among patients treated with warfarin for atrial fibrillation*. Arch Intern Med 2012;172:1687-9.
- <sup>3</sup> Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, et al. *Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients*. Curr Med Res Opin 2014;30:1317-25.
- <sup>4</sup> Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, et al. *Safety of switching from Vitamin-K antagonists to dabigatran or rivaroxaban in daily care - results from the Dresden NOAC registry*. Br J Clin Pharmacol 2014;78:908-17.

## Single drug approach come nuovo standard nel trattamento della TVP e dell'EP, focus sul paziente fragile

I. IORI

1<sup>a</sup> Medicina Interna, Centro Emostasi e Trombosi, A.O. I.R.C.C.S. A.S.M.N., Reggio Emilia

Le linee guida della *American College of Chest Physicians* (ACCP) stabiliscono un ruolo importante per i nuovi anticoagulanti (NAO) nella terapia del tromboembolismo venoso (TEV). In particolare, rivaroxaban, inibitore selettivo del fattore Xa somministrabile per bocca a dosaggio fisso, già dal tempo zero senza alcun monitoraggio, rappresenta oggi uno standard di riferimento. Molti studi, come il VanGogh <sup>1</sup> avevano definito che nei pazienti con TEV è necessaria una terapia con anticoagulante ottimale soprattutto nella prima fase. Gli studi di fase 2 del rivaroxaban hanno dimostrato che, proprio per l'esigenza di terapia anticoagulante intensificata nel primo mese, se i pazienti venivano trattati con rivaroxaban 15 mg bid nelle prime tre settimane, l'area di trombosi veniva ridotta in modo significativo.

Negli studi di fase III è stato quindi testato lo schema terapeutico 15 mg bid nelle prime 3 settimane e il 20 mg od a seguire. Gli studi Einstein hanno arruolato circa 3.500 pazienti con trombosi venosa profonda (TVP) prossimale sintomatica, cioè pazienti con eventi clinici sintomatici confermati da esame diagnostico <sup>2</sup>. Nel confronto, rivaroxaban è stato testato contro anticoagulazione tradizionale per un tempo differente 3, 6 o 12 mesi a seconda della causa del TEV. Gli endpoint primari di efficacia erano le recidive, quelli di sicurezza le emorragie maggiori o clinicamente rilevanti. Lo studio era di non inferiorità e il risultato è stato raggiunto. I bracci di studio erano due, uno ha previsto la somministrazione di enoxaparina "switchata" con AVK con monitoraggio della sua efficacia e l'altro rivaroxaban con somministrazione orale senza monitoraggio. Oltre alla non

inferiorità (cioè uguale efficacia) in particolare si vede che al 21° giorno lo schema con rivaroxaban conserva una riduzione delle recidive rispetto alla terapia standard. Andando ad analizzare gli eventi, nel braccio rivaroxaban le recidive di TEV erano inferiori, tanto da far sfiorare la superiorità statistica, che non era obiettivo dello studio. Per quanto riguarda le complicanze emorragiche è stata riscontrata un'incidenza assoluta sovrapponibile. Però è noto quanto sia difficile classificare le complicanze emorragiche nei soggetti anticoagulati. Nello studio i sanguinamenti maggiori erano inferiori con rivaroxaban e il sanguinamento fatale altrettanto. Con rivaroxaban le emorragie non maggiori clinicamente rilevanti erano superiori. In termini di beneficio netto clinico di eventi recidivanti e di emorragie maggiori si conferma, quindi, il risultato positivo di rivaroxaban.

Lo studio Einstein sulla TVP prossimale sintomatica conferma la non inferiorità del NAO senza monitoraggio rispetto all'eparina a basso peso e al warfarin con risultati simili di outcome di sicurezza.

L'Einstein ha valutato anche l'efficacia di rivaroxaban nella terapia dell'EP in quasi 5000 pazienti, dimostrando la non inferiorità del NAO somministrato come unico farmaco fin dalla primissima fase acuta della patologia rispetto alla terapia standard, con un profilo di sicurezza elevato, dimostrato dalla metà del numero di emorragie maggiori insorte rispetto a warfarin <sup>3</sup>. Si sono ridotte soprattutto le emorragie intracraniche e le retroperitoneali, che sono quelle più preoccupanti per il clinico chiamato a gestire un paziente anziano.

■ Corrispondenza: Ido Iori, 1<sup>a</sup> Medicina Interna, Centro Emostasi e Trombosi, A.O. I.R.C.C.S. A.S.M.N., Reggio Emilia - E-mail: Ido.Iori@asmn.re.it

Tab. I. Pooled analysis degli studi Einstein (da Prins et al., 2013<sup>4</sup>, mod.).

Outcome	Rivaroxaban		Enoxaparina /AVK		HR (95% CI)
	n/N	%	n/N	%	
<b>TEV ricorrente</b>					
Fragile	21/791	2,7	30/782	3,8	0,68 (0,39-1,18)
Non fragile	65/3359	1,9	65/3349	1,9	0,98 (0,69-1,38)
<b>Emorragie maggiori</b>					
<b>Fragile</b>	<b>10/788</b>	<b>1,3</b>	<b>35/779</b>	<b>4,5</b>	<b>0,27</b> <b>0,13-0,54</b>
Non fragile	30/3342	0,9	37/3337	1,1	0,80 0,49-1,29

\* 1573 pazienti, età > 75 anni o clearance della creatinina < 50 ml/min o peso corporeo ≤ 50 kg

Un aspetto interessante riguarda un'analisi del pool di questi due studi in un'unica casistica che ha evidenziato come l'efficacia, cioè la non inferiorità, non cambi sommando i risultati ottenuti nei due trial, confermando come le emorragie maggiori siano significativamente inferiori con rivaroxaban a dosaggio fisso senza monitoraggio rispetto alla terapia standard (Tab. I).

In questa analisi aggregata gli autori hanno selezionato una casistica composta per circa il 20% da soggetti di età superiore a 75 anni e/o con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e/o sottopeso (peso corporeo inferiore a 50 kg). È stato dimostrato che pur se non con significatività statistica, i pazienti trattati con rivaroxaban recidivano meno rispetto al warfarin, ma soprattutto che in questi pazienti "fragili" le emorragie maggiori con rivaroxaban sono pari a un terzo rispetto alla terapia standard con eparina a basso peso molecolare e warfarin ben condotta, come dimostrato dal tempo in range terapeutico (TTR) superiore a 60%.

Nello studio Einstein Extension sono stati arruolati pazienti che avevano già fatto 6 o 12 mesi di terapia anticoagulante, e che sono stati randomizzati a continuare per altri 6 o 12 mesi rivaroxaban o placebo. Va ricordato che il TEV è per sua natura una malattia cronica-ricidivante tanto che il 40% dei pazienti ha un nuovo episodio nell'arco di 10 anni.

Lo studio, disegnato come studio di superiorità, ha portato a un risultato eccellente che dimostra la superiorità di rivaroxaban con una riduzione del rischio relativo dell'82% e un numero di pazienti necessario da trattare per risparmiare un evento (NNT) pari a 15. La differenza negli eventi recidivi sintomatici si è dimostrata estre-

mamente rilevante: 8 episodi nel braccio rivaroxaban versus 42 nei controlli trattati con placebo. Il numero di pazienti da anticoagulare per rilevare un evento avverso (NNH) è stato di 139. L'anticoagulazione prolungata nei pazienti ad alto rischio di recidiva come gli idiopatici o i recidivanti denota un vantaggio rilevante di rivaroxaban rispetto al placebo con una bassa incidenza di sanguinamento grave.

Il rivaroxaban come unico farmaco fin dalla fase acuta secondo lo schema 15 mg x 2 per le prime tre settimane e 20 mg od per un tempo da definire in rapporto al rischio emorragico e di recidiva del paziente, rappresenta un nuovo standard terapeutico. Si apre, in sostanza una nuova autostrada che facilita il cammino fino a oggi impervio nella terapia del tromboembolismo venoso, sia esso TVP o EP.

## BIBLIOGRAFIA

- van Gogh Investigators, Buller HR, Cohen AT, Davidson B, et al. *Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease*. N Engl J Med 2007;357:1094-104.
- The EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. *Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism*. N Engl J Med 2010;363:2499-510.
- The EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. *Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism*. N Engl J Med 2012;366:1287-97.
- Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. *Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies*. Thromb J 2013;11:21.

## La gestione pratica dei NAO

D. IMBERTI

Centro Emostasi e Trombosi, UO Complessa di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, Ospedale di Piacenza

I punti da considerare nella gestione pratica dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) sono diversi. Aspetti rilevanti riguardano quando richiedere un monitoraggio laboratoristico e quali test utilizzare, come gestire un sovradosaggio o una complicanza emorragica, come gestire un paziente che deve essere sottoposto a un intervento chirurgico o a una manovra invasiva e come procedere allo switch dal warfarin a NAO e viceversa.

Iniziamo dal monitoraggio di laboratorio. È importante sottolineare come tutti i NAO e rivaroxaban in particolare siano stati validati per un impiego senza necessità di monitoraggio routinario. In tutti gli studi condotti, rivaroxaban è stato utilizzato a dosaggio fisso rispetto a warfarin, soggetto invece a monitoraggio di laboratorio. Sono poche le situazioni in cui effettivamente il laboratorio può essere di aiuto ai clinici per l'uso di rivaroxaban. Le uniche condizioni in cui è mandatorio avere a disposizione un test che dica quanto effettivamente il paziente sia anticoagulato riguardano il caso di complicanze emorragiche e il caso di interventi chirurgici in urgenza. Per la preparazione del paziente in chirurgia elettiva o per la valutazione della compliance non è necessario ricorrere al laboratorio. Non è condivisibile il ricorso ai test neppure in popolazione speciali o nella valutazione della possibile interazione di rivaroxaban con alcuni farmaci. Il warfarin e l'acenocumarolo sono penalizzati da interazioni con molti principi attivi, ma per rivaroxaban esistono solo due categorie di farmaci che non possono essere cosomministrate con il NAO e cioè gli imidazolici (quindi gli antifungini sistemici) e gli inibitori delle proteasi, classi di farmaci che assai raramente

trovano indicazione nei pazienti internistici o nei pazienti geriatrici. Non esiste quindi alcun bisogno di pensare a un test che dica se esista o meno un'interferenza con farmaci che il paziente sta assumendo.

Laddove sia invece necessario utilizzare il monitoraggio per una complicanza emorragica o la necessità di un intervento chirurgico in urgenza, a quali test si deve ricorrere? Non all'INR, che serve esclusivamente a pazienti che assumono warfarin o acenocumarolo. Parlando di rivaroxaban esistono due possibilità. La prima è utilizzare il tempo di protrombina (PT), avendo l'avvertenza di usare un tempo tromboplastinico sensibile al rivaroxaban. Negli ospedali italiani esistono due tempi di tromboplastina sensibili a rivaroxaban che coprono circa il 70% del fabbisogno. È quindi sufficiente verificare che l'ospedale utilizzi uno di questi due test. Il PT è un test utile in urgenza, ma dà un'informazione unicamente di tipo qualitativo ma non fornisce informazioni sull'effettiva concentrazione plasmatica del farmaco. Per un'informazione di tipo quantitativo bisogna ricorrere a un test che misuri l'attività dell'anti-Xa, che però non è disponibile in tutti gli ospedali. Nell'interpretazione dei test di laboratorio quando si vada a monitorare l'attività di un NAO esistono differenze fondamentali rispetto all'informazione che fornisce l'INR relativamente agli AVK. Innanzitutto non esiste un test di laboratorio standardizzato, universalmente accettato per tutti i NAO, ognuno ha un suo test specifico. I range di concentrazione plasmatica pubblicati per i diversi NAO non sono range terapeutici, ma unicamente espressione della concentrazione plasmatica del farmaco.

Tra i NAO, rivaroxaban è in monosomministra-

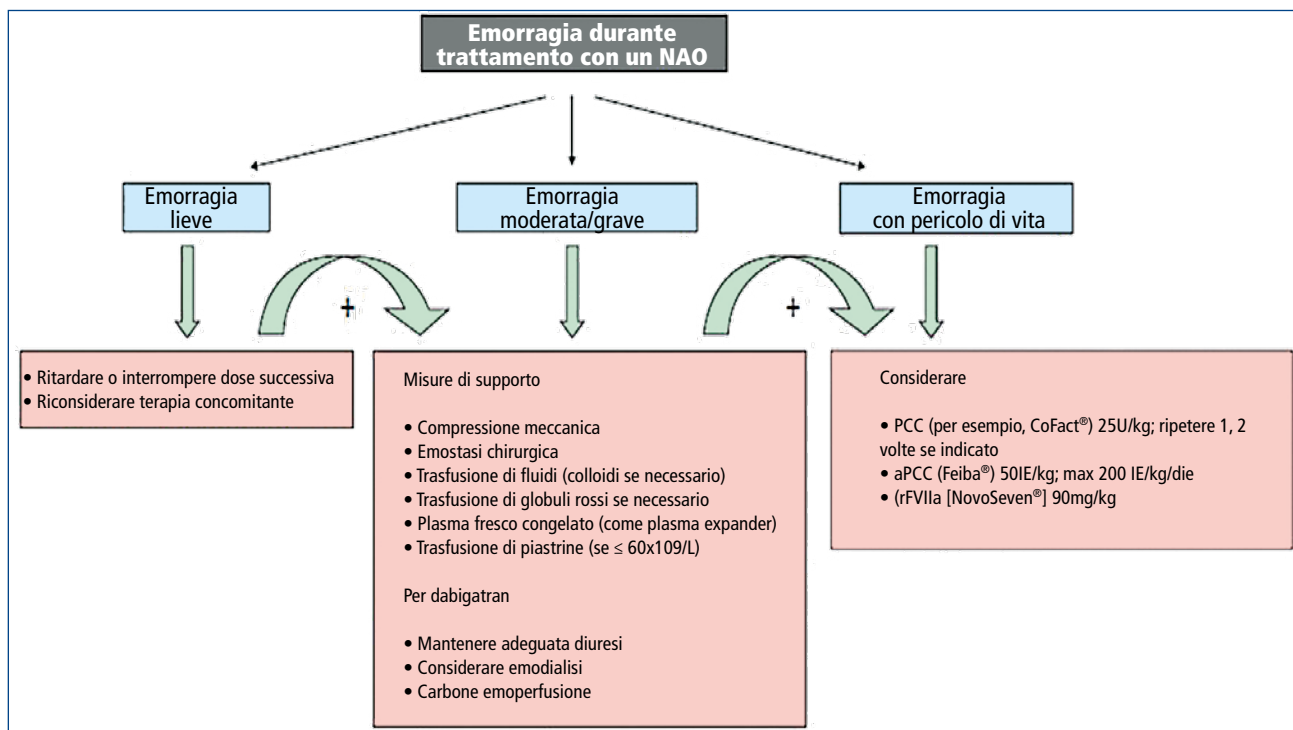


Fig. 1. Gestione di un'emorragia secondo le raccomandazioni EHRA (da Heidbuchel et al., 2013<sup>1</sup>, mod.).

zione giornaliera (così come warfarin e acenocumarolo) mentre apixaban e dabigatran devono essere assunti due volte al giorno. È estremamente importante nel paziente che assume NAO sapere la posologia e l'ora dell'ultima assunzione, perché è del tutto diverso misurare l'attività del farmaco al momento del picco (cioè 2 o 3 ore dopo l'assunzione) oppure al momento del termine dell'effetto (12 o 24 ore dopo).

Un punto di grande rilevanza è come gestire da un punto di vista pratico una complicanza emorragica o un sovradosaggio. Sono di aiuto al proposito le linee guida come quella dell'EHRA che forniscono raccomandazioni semplici da seguire (Fig. 1).

Di fronte a un'emorragia lieve è sufficiente ritardare od omettere la somministrazione di una dose, verificando la presenza di farmaci che possono aumentare il rischio emorragico ed eventualmente trattare a livello locale la complicanza emorragica. Il problema è più importante nell'emorragia maggiore, in cui diventa di assoluta importanza ricordare che questi farmaci hanno un'emivita estremamente breve rispetto al warfarin e quindi molte volte è sufficiente l'attesa di qualche ora per vedere svanire in maniera spontanea l'effetto anticoagulante del farmaco. Di grande importanza sono inoltre tutte le mi-

sure di sostegno del circolo, come le procedure di supporto emodinamico. In casi estremi, e solo per il dabigatran, è possibile ricorrere alla dialisi, tuttavia esistono anche agenti reversanti non specifici ma utili per gestire le complicanze emorragiche; il più utilizzato di essi è il concentrato di complesso protrombinico. Nella pratica clinica esistono molte segnalazioni dell'utilizzo del concentrato di complesso protrombinico nel trattare complicanze emorragiche da rivaroxaban.

Negli studi come il Rocket AF nei pazienti che hanno avuto una complicanza emorragica l'utilizzo di agenti reversanti è stato del tutto eccezionale, ma va sottolineato che comunque le complicanze emorragiche non hanno influito sull'outcome clinico (come ad esempio la mortalità).

Dal registro di Dresda arrivano dati real life estremamente utili. In 1800 pazienti trattati con rivaroxaban che avevano avuto una complicanza emorragica maggiore, l'utilizzo di agenti reversanti è stato del tutto occasionale, quindi il timore che questi farmaci qualora insorga un sanguinamento si associno all'impossibilità di essere reversati o a un outcome sfavorevole è infondato.

È comunque in avanzata fase di sperimentazione anche un antidoto specifico per gli inibitori del fattore Xa, rappresentato da un fattore X ricombinante modificato.

**Tab. I.** Tempistica di interruzione della terapia in funzione della tipologia di intervento e della clearance renale (da Heidbuchel et al., 2013<sup>1</sup>, mod.).

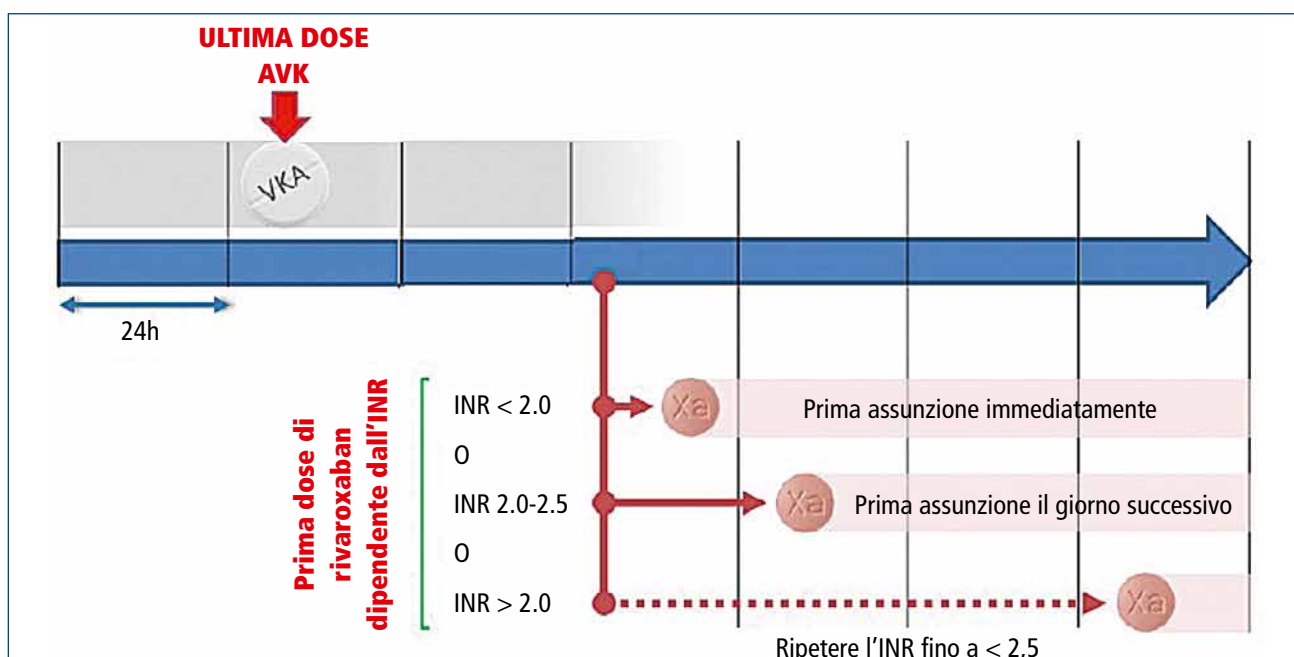
In base a: • Funzionalità renale del paziente • Tipologia di intervento	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban		Rivaroxaban	
	Nessun rischio importante di emorragia e/o adeguata emostasi locale possibile: eseguire l'intervento alla concentrazione minima (per esempio ≥ 12 ore o 24 ore dopo ultima assunzione)							
	Basso rischio	Elevato rischio	Basso rischio	Elevato rischio	Basso rischio	Elevato rischio	Basso rischio	Elevato rischio
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 ore	≥ 48 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore	Nessun dato	Nessun dato	≥ 24 ore	≥ 48 ore
CrCl 50-80 ml/min	≥ 36 ore	≥ 72 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore	Nessun dato	Nessun dato	≥ 24 ore	≥ 48 ore
CrCl 30-50 ml/min	≥ 48 ore	≥ 96 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore	Nessun dato	Nessun dato	≥ 24 ore	≥ 48 ore
CrCl 15-30 ml/min	Non indicato	Non indicato	≥ 36 ore	≥ 48 ore	Nessun dato	Nessun dato	≥ 36 ore	≥ 48 ore
CrCl <15 ml/min	Nessuna indicazioni ufficiale per l'uso							

CrCl = clearance della creatinina

Vediamo come comportarsi in un paziente che deve essere sottoposto a intervento chirurgico (Tab. I).

Anche in questo caso la gestione è molto più semplice rispetto a un paziente che sta assumendo il warfarin o l'acenocumarolo. Non è corretta la procedura del bridging, utilizzare cioè dosi terapeutiche di eparina. Nel periodo perioperatorio è sufficiente, parlando di rivaroxaban, omettere il farmaco almeno 24 ore prima dell'intervento chirurgico, finestra temporale che può diventare di 48 ore o 72 ore a seconda del rischio emorragico associato all'intervento chirurgico e in caso di insufficienza renale. Esistono

tuttavia interventi per i quali non è necessario sospendere i NAO, avendo l'accortezza di evitare di eseguire la manovra al momento in cui la concentrazione del farmaco sia al picco. Un problema di grande attualità riguarda come effettuare lo switch tra NAO e AVK e viceversa. Il paziente che sta assumendo AVK può passare immediatamente al NAO nel momento in cui l'INR sia inferiore a 2. Se l'INR è compreso tra 2 e 2,5 è preferibile aspettare il giorno successivo. Per valori di INR più elevati è necessario omettere il trattamento con AVK per un paio di giorni, ricontrollare l'INR e cominciare il NAO quando l'INR scende al di sotto di 2 (Fig. 2).



**Fig. 2.** Gestione dello switch da AVK a rivaroxaban (da Heidbuchel et al., 2013<sup>1</sup>, mod.).



Un aspetto molto meno frequente è come comportarsi nello switch inverso. In questi casi il comportamento è quello che si tiene quando si procede all'induzione con l'eparina a basso peso molecolare: c'è un periodo iniziale di sovrapposizione tra il NAO e l'AVK. Bisogna comunque prestare attenzione al fatto che gli inibitori del fattore Xa modificano l'INR. Per questo motivo si raccomanda di eseguire l'INR trascorse 24 ore dall'assunzione del NAO.

Che cosa conviene fare nel momento in cui si decide di prescrivere un NAO? Ovviamente va scelto il paziente ideale, discutendo vantaggi e svantaggi e fornendo tutta la adeguata educazione, una carta identificativa in cui sia indicato che tipo di farmaco sta assumendo, un riferimento del centro che lo ha prescritto, programmare un follow-up del paziente entro tre mesi, ricordando che la visita di control-

lo deve prevedere anche la valutazione della funzionalità renale e la registrazione di eventuali eventi avversi associati all'assunzione del farmaco. È importante garantire un percorso di follow-up per tutto il periodo in cui il paziente è anticoagulato, essendo questo l'unico modo per gestire nel modo migliore questi farmaci che rappresentano sicuramente una rivoluzione da un punto di vista terapeutico ma il cui impiego non deve essere banalizzato proprio in considerazione della loro semplicità d'uso.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Heidbuchel 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.