

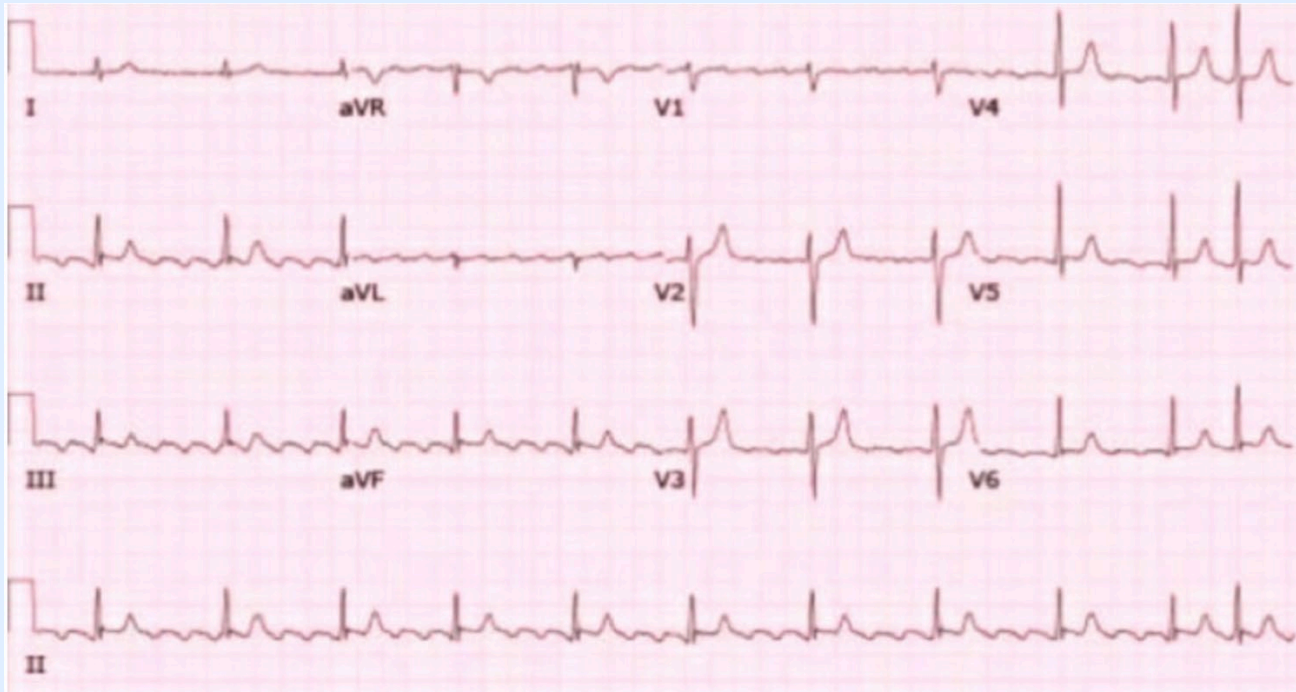
Il paziente anziano con fibrillazione atriale

Dr.ssa Egle Incalcaterra
U.O.C. di Cardiologia ARNAS
Civico- Palermo



Il presente contenuto digitale è frutto di una consulenza scientifica e non vuole in alcun modo definire Linee Guida decisionali diagnostico-terapeutiche. I contenuti del sito MedAffairs.it, il cui accesso è riservato ai soli operatori sanitari registrati, sono di proprietà del gruppo Boehringer Ingelheim e hanno lo scopo di fornire risposta alle specifiche richieste di informazione e approfondimenti scientifici sulle aree terapeutiche di competenza dell'azienda. E' consentito l'utilizzo degli stessi contenuti per approfondimento scientifico personale. I documenti non possono essere trasferiti su media commerciali, né utilizzati, riprodotti, modificati al di fuori dei suddetti scopi.

Storia clinica



Donna di 88 anni:

- ha un flutter atriale non databile
- ha un lieve incremento di troponina

Il contesto



- la notte precedente ha presentato una sincope mentre andava in bagno
- ha un trauma facciale (frattura chiusa ossa nasali)
- alla TC encefalo non eventi ischemici o emorragici recenti
- bronchite acuta da alcuni giorni (PCR 15.64 mg/dl, GB 13760/mmc)

Anamnesi



Comorbidità:

- Diabete mellito
- Ipertensione
- Ipercolesterolemia
- Malattia renale cronica lieve (G2 National Kidney Foundation)
- BPCO
- Spondilite con difficoltà alla deambulazione
- Pregresso minor stroke non indagato
- Emorroidi del canale anale con sporadici episodi di lieve sanguinamento

Anamnesi cardiologica:

Nel 2001: angina da sforzo; alla coronarografia stenosi lieve IVA ➔ terapia medica

Ecocardiografia (2012): cardiopatia ipertensiva, IM e IA o lievi degenerative

Terapia



In trattamento con:

- Cardioaspirin
- Nitroglicerina TTS
- Irbesartan
- Atorvastatina
- Bisoprololo
- Metformina

Concordi sulla terapia antitrombotica in atto?

La paziente è molto anziana e presenta varie comorbidità, l'ASA è una scelta accettabile

L'ASA dovrebbe essere sostituita con un OAC

La paziente dovrebbe ricevere un anticoagulante orale VKa per poterne monitorare l'attività vista la multimedicazione

**La paziente è
molto anziana e
presenta varie
comorbidità
(paziente fragile),
l'ASA è una scelta
accettabile**

La paziente ha sofferto di eventi ischemici coronarici e cerebrali, ASA rappresenta una terapia adeguata su questo versante e l'introduzione di un OAC potrebbe essere a rischio per l'età molto avanzata, le cadute, la ridotta funzione renale.

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)

L'ASA dovrebbe essere sostituita con un OAC

Il CHA₂DS₂-VASc molto elevato impone una terapia OAC. Le patologie arteriose non sono acute (entro i 12 mesi dall'esordio) e possono essere trattate con sola terapia OAC evitando ASA

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)

**La paziente
dovrebbe ricevere
un anticoagulante
orale VKa per
poterne monitorare
l'attività, vista la
multimedicazione**

Dei farmaci in atto solo atorvastatina può interferire con Warfarin. Il rischio di emorragia intracranica – aumentato con Warfarin soprattutto in una ipertesa – è controindicazione a questa scelta.

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)

La scelta del clinico



L'ASA viene sostituita con un DOAC

Torna allo snodo

Prosegui con il caso

Da considerare



ALTO RISCHIO EMORRAGICO

- Basso peso corporeo
- Anemia
- Disfunzione epatica e/o renale
- Storia di sofferenza GI
- Fragilità (autonomia, rischio cadute, etc.)

COMORBIDITA'

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE
(FANS, terapia triplice, altro)

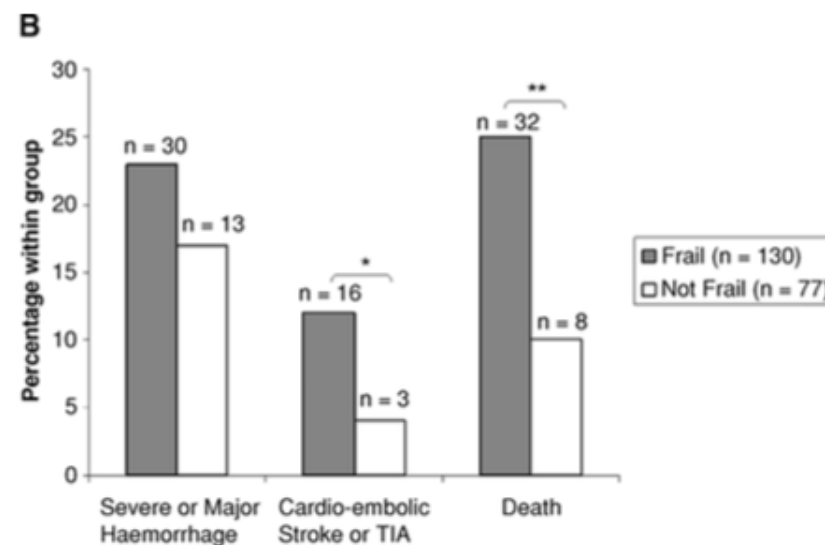
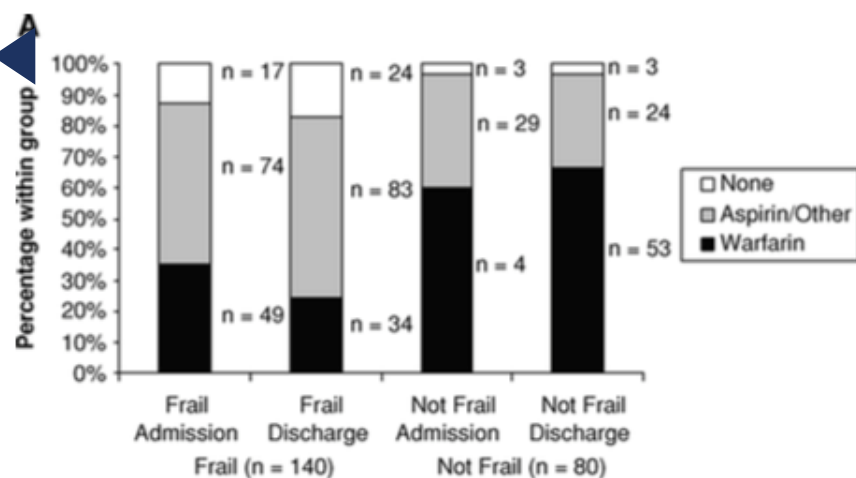
DIVERSO METABOLISMO FARMACI

The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation

VIDYA PERERA^{1,2,3}, BEATA V. BAJOREK³, SLADE MATTHEWS², SARAH N. HILMER^{1,2}

La fragilità è:

- significativamente associata a ridotta prescrizione di terapia anticoagulante
- fattore di rischio indipendente di eventi tromboembolici e morte



Thromboprophylaxis of elderly patients with AF in the UK: an analysis using the General Practice Research Database (GPRD) 2000–2009

Anna C E Scowcroft,¹ Sally Lee,¹ Jonathan Mant²

Table 1 Frequency of comorbidities in total atrial fibrillation patient population and among those treated with warfarin

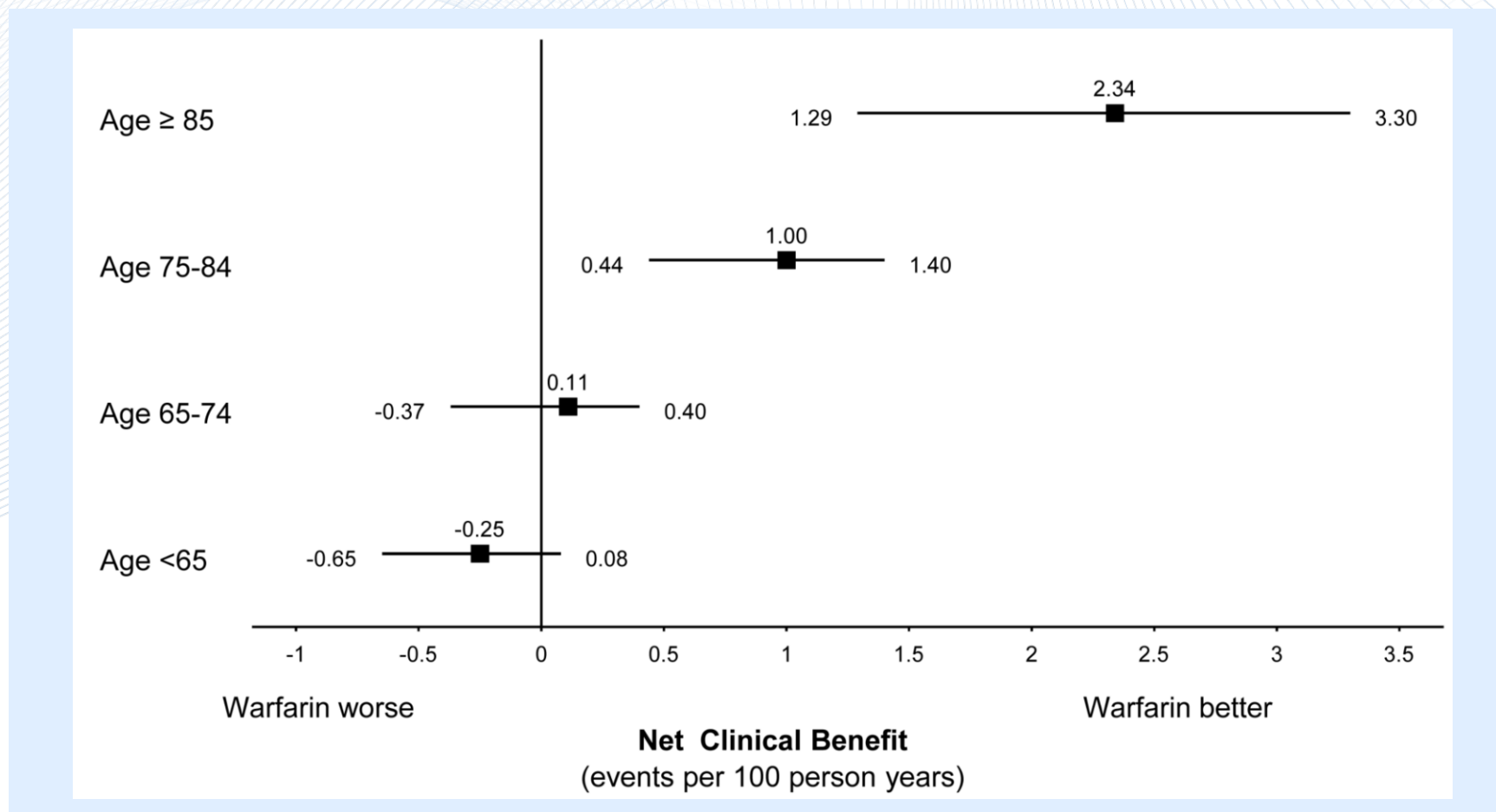
Age group	60–69 years					70–79 years				80+ years (reference group)	
	All patients n (%)	Patients n (%)	Patients treated with warfarin n (%)	χ^2 Value*	p Value*	Patients n (%)	Patients treated with warfarin n (%)	χ^2 Value†	p Value†	Patients n (%)	Patients treated with warfarin n (%)
CHADS₂ score											
0	10 241 (13)	6243 (37)	3072 (49)	–	–	3998 (13)	2038 (51)	–	–	0 (0)	0 (0)
1	24 859 (31)	6701 (39)	3925 (59)	1514	<0.0001	9865 (33)	5297 (54)	1310	<0.0001	8293 (24)	2249 (27)
2+	46 281 (57)	4110 (24)	2651 (65)	1458	<0.0001	16 487 (56)	9306 (56)	2181	<0.0001	25 684 (76)	8581 (33)
CHA₂DS₂-VASc score											
0	1620 (2)	1620 (9)	798 (49)	–	–	0 (0)	0 (0)	–	–	0 (0)	0 (0)
1	6276 (8)	4348 (25)	2292 (53)	–	–	1928 (6)	1028 (53)	–	–	0 (0)	0 (0)
2+	73 485 (90)	11 086 (65)	6 558 (59)	2625	<0.0001	28 422 (94)	15 613 (55)	3370	<0.0001	33 977 (100)	10 830 (32)
HAS-BLED											
0–1	31 522 (39)	10 337 (61)	5805 (56)	1169	<0.0001	10 445 (34)	5857 (56)	1167	<0.0001	10 740 (32)	3518 (33)
2+	49 859 (61)	6717 (39)	3843 (57)	1478	<0.0001	19 905 (66)	10 784 (54)	2271	<0.0001	23 237 (68)	7312 (31)

Database di 81380 pazienti: solo il 32% dei pz con FA ed età > 80 anni era anticoagulato

Heart 2013;99:127–132

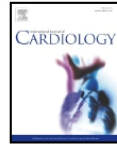
The Net Clinical Benefit of Warfarin Anticoagulation in Atrial Fibrillation

Daniel E. Singer, MD, Yuchiao Chang, PhD, Margaret C. Fang, MD, MPH, Leila H. Borowsky, MPH, Niela K. Pomernacki, RD, Natalia Udaltsova, PhD, and Alan S. Go, MD



13500 pts dello studio ATRIA

Ann Intern Med. 2009 September 1; 151(5): 297–305.



The safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation in the elderly

Giuseppe Patti ^{a,*}, Ilaria Cavallari ^a, Olivier Hanon ^b, Raffaele De Caterin



Registro Europeo **PREFER** in **AF** (6400 pt, 505 > 85):
rischio TE, sanguinamenti e **beneficio clinico netto**

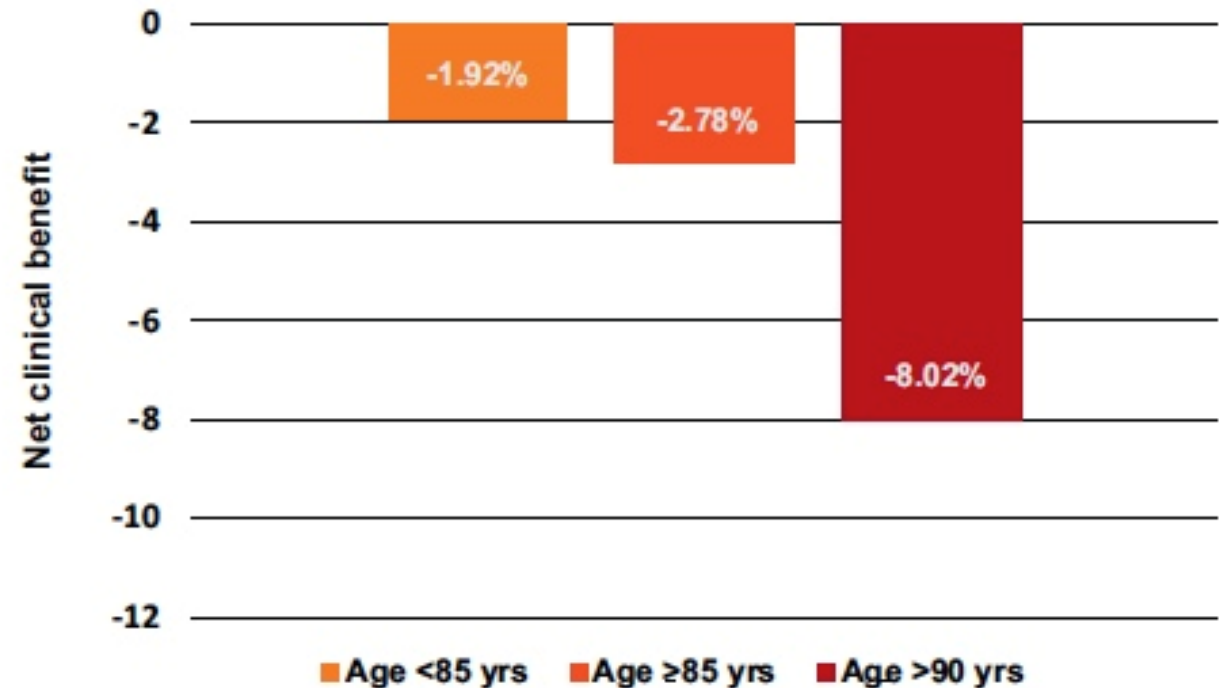
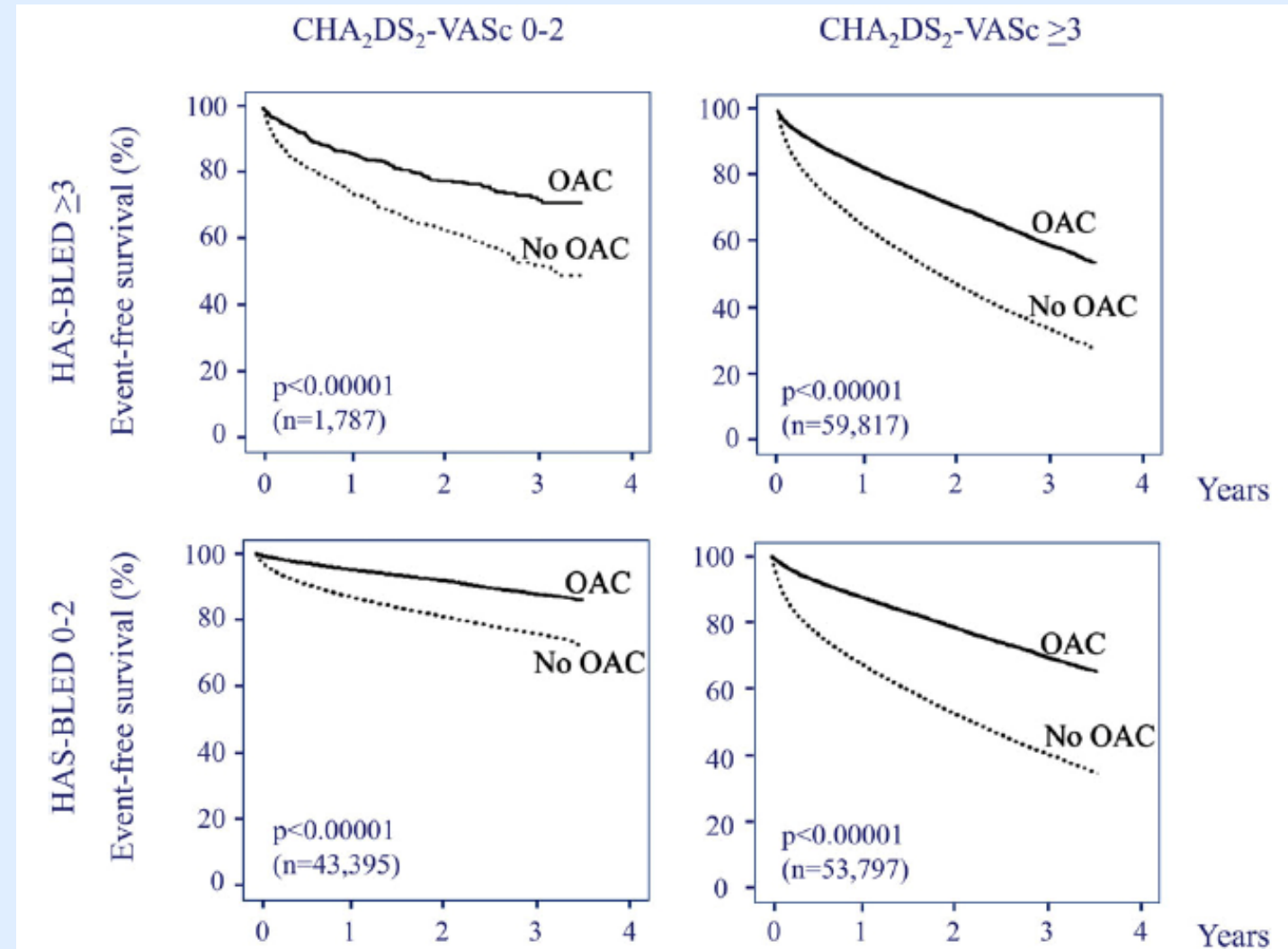


Fig. 1. Net clinical benefit, adjusted for the risk of subsequent death, of OACs vs no OACs according to different age groups [10]. The lower is the value, the higher the net benefit. OAC = Oral anticoagulant therapy.

Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis



Il beneficio della OAC (libertà da morte, stroke ischemico, ed ICH) espresso dalla separazione delle curve, si mantiene anche nei pazienti ad alto rischio emorragico

I vantaggi dei NOAC nei pazienti fragili e/o anziani



- Hanno un dosaggio stabile
- Non necessitano di monitoraggio di laboratorio
- Hanno rapido esordio e cessazione d'azione

Quale DOAC scegliere tenendo conto che:

- CHA2DS2-VASc score 8
- HASBLED score 3
- VFG Cockcroft-Gault 66 ml/min
- Peso corporeo 62 kg

Dabigatran alla dose di 110 mg BID

Rivaroxaban alla dose di 20 mg OD

Apixaban alla dose di 5 mg BID

Edoxaban alla dose di 60 mg OD

Rivaroxaban o Apixaban o Edoxaban a dose ridotta

**Dabigatran alla
dose di 110 mg
BID**

Si tratta della dose raccomandata secondo RCP
nel paziente di età superiore a 80 anni

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)

Rivaroxaban alla dose di 20 mg OD

Si tratta della dose raccomandata secondo RCP:
CrCl non al di sotto di 15-50 ml/min

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)

Apixaban alla dose di 5 mg BID

Si tratta della dose raccomandata secondo RCP nel paziente di età superiore a 80 anni ma peso corporeo >60 Kg e funzione renale non marcatamente compromessa.

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)

Edoxaban alla dose di 60 mg OD

Si tratta della dose raccomandata secondo RCP:
CrCl non al di sotto di 15-50 ml/min, peso
maggiore di 60 Kg e non farmaci quali
ciclosporina, dronedarone, eritromicina o
ketokonazolo

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)

Rivaroxaban o Apixaban o Edoxaban a dose ridotta

La riduzione della dose, comprensibile in funzione della fragilità della paziente, non è raccomandata in base ad età, peso e altre terapie concomitanti.

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)

La scelta del clinico



Viene avviato Dabigatran alla dose di 110 mg BID. Si tratta della scelta della dose più bassa (in base ai criteri EMA) viste le caratteristiche cliniche della paziente (età >80 anni). La dose di 110 mg BID è supportata dalla forte evidenza dello studio RE-LY.

Torna allo snodo

Prosegui con il caso

Scelta della dose

Dabigatran: 150 mg BID

- 110 mg BID raccomandata se età ≥ 80 anni o verapamil
- 110 mg BID utilizzabile se età 75-80, CrCl 30-50 ml/min, gastrite o elevato rischio emorragico

Rivaroxaban: 20 mg OD

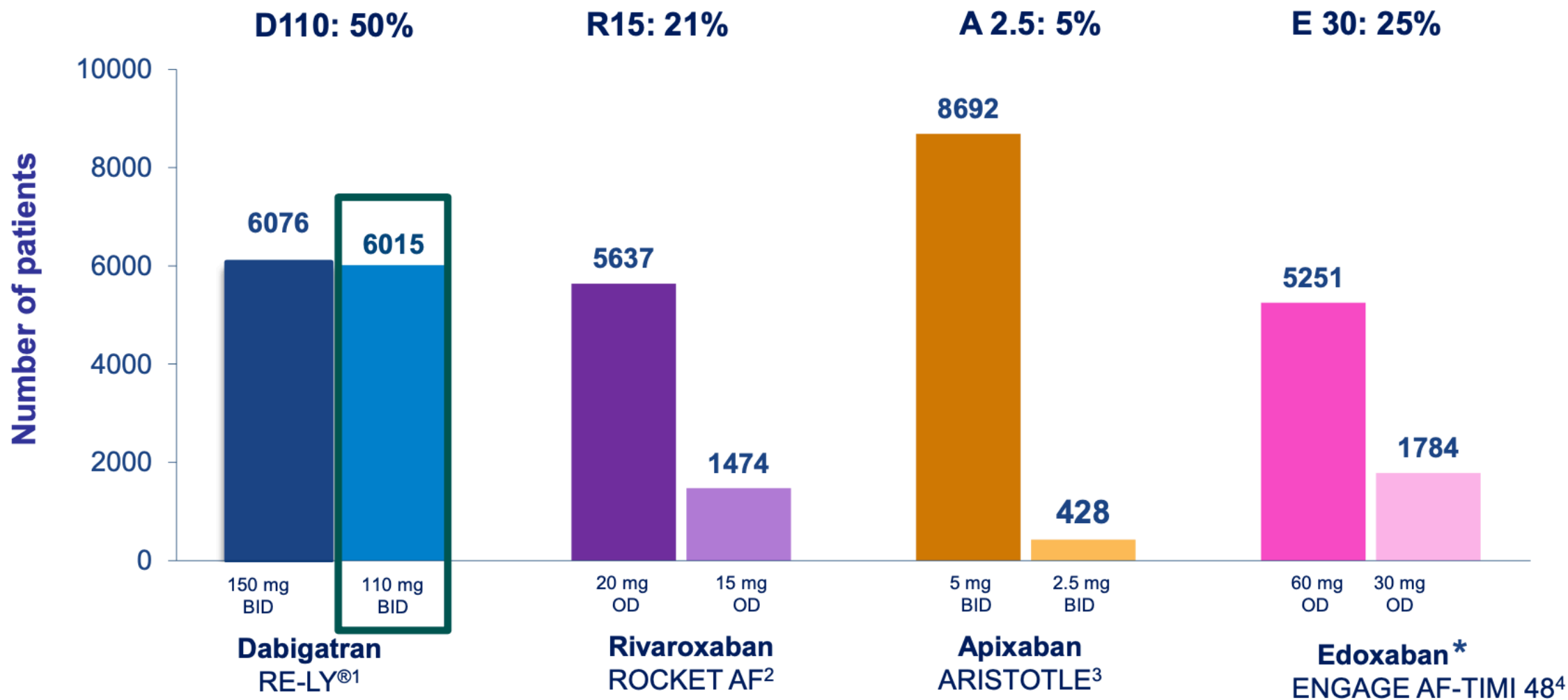
- 15 mg OD raccomandata se CrCl 15-50 ml/min

Apixaban: 5 mg BID

- 2,5 mg BID raccomandata se almeno 2 tra: età ≥ 80 anni, peso ≤ 60 Kg, Crea $\geq 1,5$ mg/dl o CrCl 15-30 ml/min

Edoxaban: 60 mg OD

- 30 mg OD raccomandata se CrCl 15-50 ml/min o peso ≤ 60 Kg o uso di ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketokonazolo



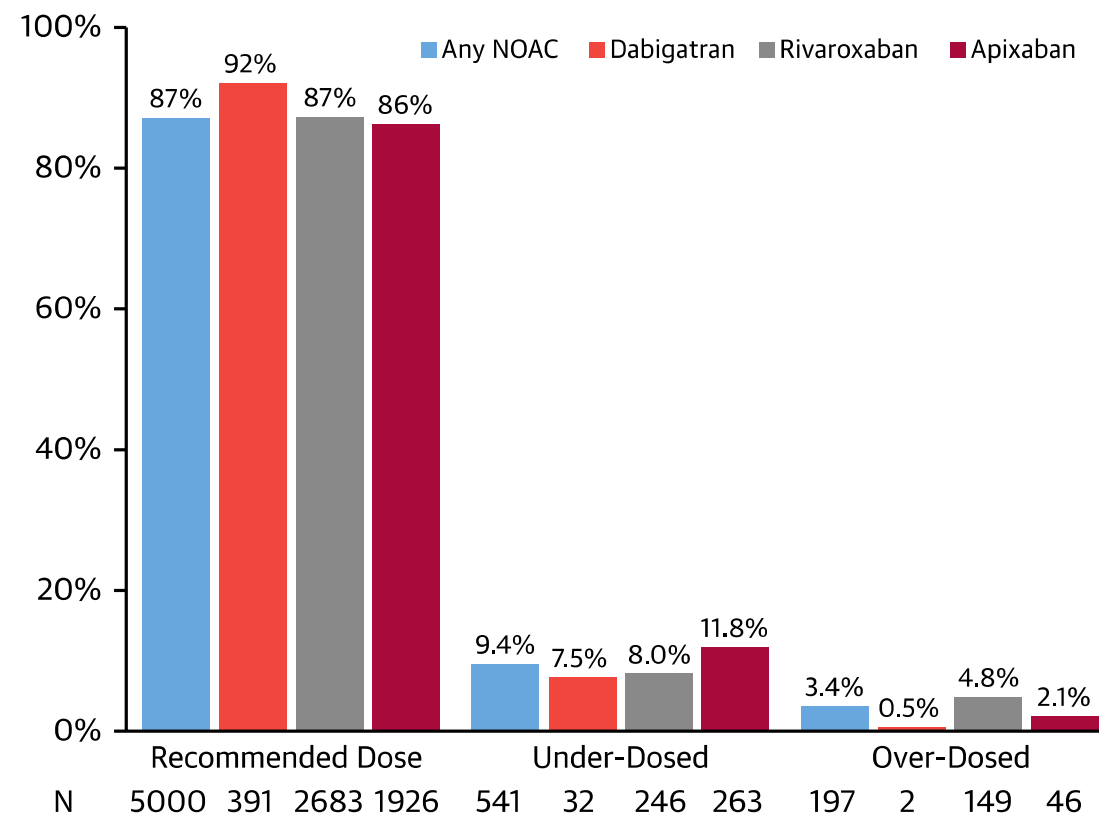
1. Pradaxa: Corrent EU SPC; 2. Xarelto Corrent EU SPC ; 3. Patel et al. New Engl J Med 2011; 4. Fox et al. Eur Heart J 2011; 5. Eliquis Corrent EU SPC ; 6. Granger CB et al. N Engl J Med 2011 7. Lixiana Corrent EU SPC ; 8. Giugliano et al. N Engl J Med 2013

Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes

The ORBIT-AF II Registry

5700 pts: uno su otto riceveva un dosaggio scorretto

FIGURE 1 NOAC Dosing By Drug

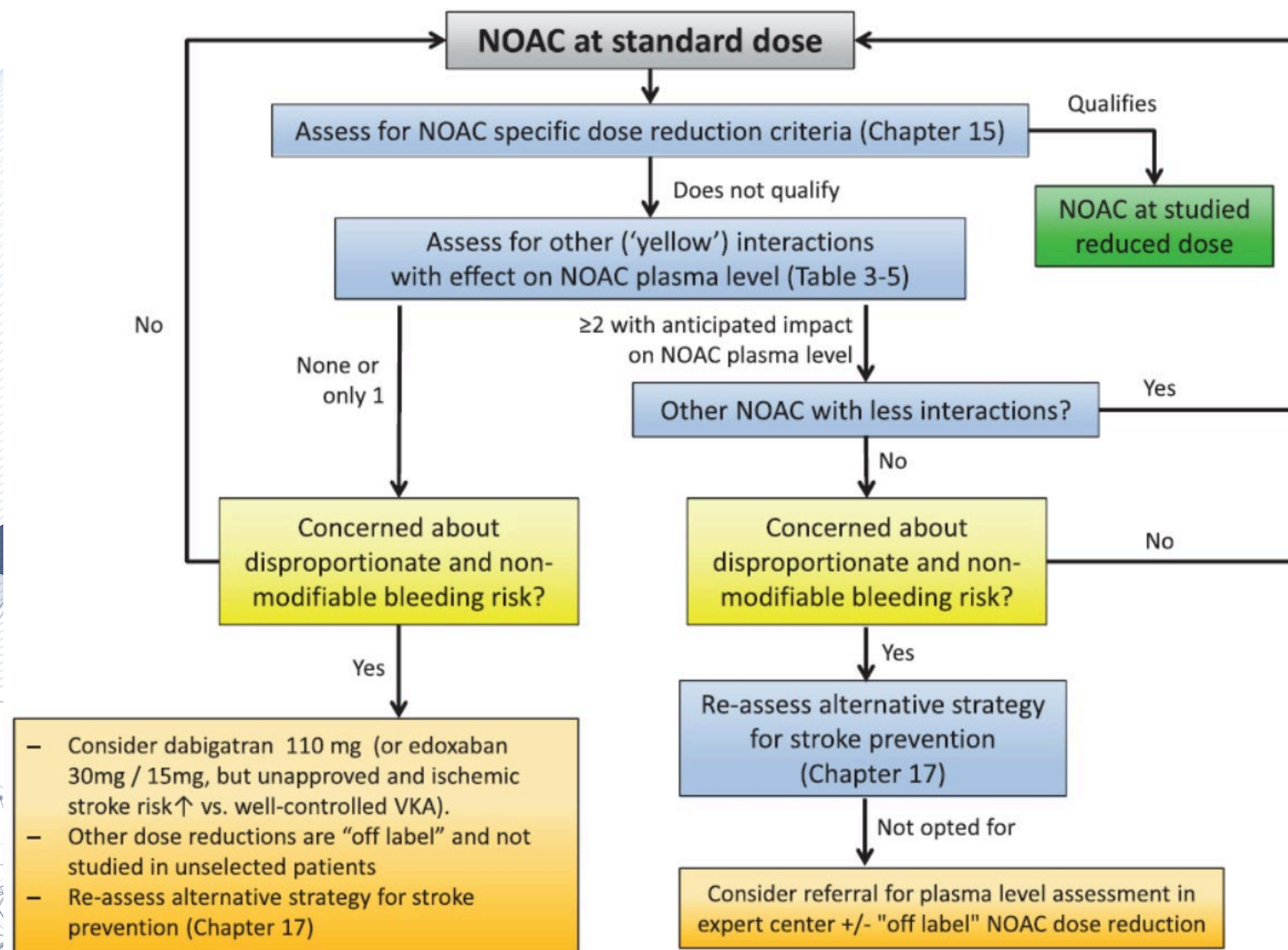


Rates of NOAC prescription, according to the U.S. FDA-approved labeling, using the recommended dose, below the recommended dose (underdosing), and above the recommended dose (overdosing). NOAC = nonvitamin K antagonist oral anticoagulant.

TABLE 1 Demographics, Medical History, and Laboratory Studies

	Overall (N = 5,738)	Recommended Dose (n = 5,000, 87%)	Underdosed (n = 541, 9.4%)	Overdosed (n = 197, 3.4%)	p Value
Age, yrs	71.00 (64.00-79.00)	70.00 (63.00-77.00)	79.00 (72.00-85.00)	80.00 (76.00-84.00)	<0.0001
Female	2,399 (41.81)	2,006 (40.12)	261 (48.24)	132 (67.01)	<0.0001
Race					0.07
White	5,062 (88.22)	4,425 (88.50)	473 (87.43)	164 (83.25)	
Black or African American	232 (4.04)	200 (4.00)	24 (4.44)	8 (4.06)	
Hispanic	250 (4.36)	211 (4.22)	27 (4.99)	12 (6.09)	
Health insurance status					<0.0001
Private health insurance	2,967 (51.71)	2,666 (53.32)	228 (42.14)	73 (37.06)	
Medicaid	230 (4.01)	193 (3.86)	27 (4.99)	10 (5.08)	
Medicare	2,282 (39.77)	1,907 (38.14)	269 (49.72)	106 (53.81)	
Other	206 (3.59)	185 (3.70)	15 (2.77)	6 (3.05)	
None	53 (0.92)	49 (0.98)	2 (0.37)	2 (1.02)	
CHA ₂ DS ₂ -VAsC score					<0.0001
0	188 (3.28)	181 (3.62)	5 (0.92)	2 (1.02)	
1	556 (9.69)	539 (10.78)	14 (2.59)	3 (1.52)	
≥2	4,994 (87.03)	4,280 (85.60)	522 (96.49)	192 (97.46)	
ORBIT bleeding score					<0.0001
Low: 0-2	4,114 (72.85)	3,737 (75.97)	283 (52.90)	94 (48.70)	
Medium: 3	793 (14.04)	638 (12.97)	117 (21.87)	38 (19.69)	
High: ≥4	740 (13.10)	544 (11.06)	135 (25.23)	61 (31.61)	
History of coronary artery disease	1,626 (28.34)	1,353 (27.06)	210 (38.82)	63 (31.98)	<0.0001
Prior cerebrovascular events	683 (11.90)	573 (11.46)	79 (14.60)	31 (15.74)	0.02
Congestive heart failure	1187 (20.69)	1,001 (20.02)	139 (25.69)	47 (23.86)	0.005
Prior gastrointestinal bleeding	226 (3.94)	186 (3.72)	32 (5.91)	8 (4.06)	0.04
Concomitant aspirin therapy	1,487 (25.91)	1,306 (26.12)	133 (24.58)	18 (9.13)	0.7
Body mass index, kg/m ²	31.35 ± 7.98	31.65 ± 7.99	30.34 ± 7.59	26.32 ± 6.64	<0.0001
Calculated creatinine clearance, ml/min/1.73 m ² *	89.15 ± 42.55	93.24 ± 42.66	66.70 ± 28.41	47.16 ± 27.68	<0.0001
New-onset AF at baseline	2,386 (41.58)	2,066 (41.32)	225 (41.59)	95 (48.22)	0.08
Left ventricular ejection fraction	55.02 ± 11.50	54.89 ± 11.50	55.43 ± 11.23	57.24 ± 11.81	0.005
Physician specialty					<0.0001
Primary care	316 (5.51)	241 (4.82)	52 (9.61)	23 (11.68)	
Cardiology	3,916 (68.25)	3,386 (67.72)	393 (72.64)	137 (69.54)	
Electrophysiology	1,503 (26.19)	1,370 (27.40)	96 (17.74)	37 (18.78)	
Neurology	3 (0.05)	3 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	

- In un follow-up di un anno, la frequenza di eventi avversi era superiore nei pazienti con dosaggio off label.
- Il sovradosaggio era associato ad un'aumentata mortalità per tutte le cause (adj HR 1,9).
- Il sottodosaggio era associato ad un incrementato rischio di ospedalizzazioni per causa cardiovascolare (adj HR 1,26)



Linee guida 2018
coerenti con l'anno
in cui è stato valutato
il caso

Una complicanza...



10 giorni dopo la paziente si presenta in ambulatorio: con la nuova terapia hanno ripreso a sanguinare le emorroidi...

Cosa fare vista la complicanza emorragica?

Cambiare DOAC/passare ad altro DOAC a dose ridotta?

Tornare ad ASA?

Passare a Warfarin?

Confermare Dabigatran 110 mg BID?

Cambiare DOAC/passare ad altro DOAC a dose ridotta?

La complicanza emorragica osservata è di tipo minore e agevolmente controllabile con misure locali. Non esiste nessuna prova che il passaggio ad altro DOAC sia più vantaggioso, soprattutto se a dosi ridotte, non indicate - secondo scheda tecnica - in una paziente del genere.

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)



Tornare ad ASA

ASA nei soggetti anziani (>75 anni) non presenta minor rischio emorragico rispetto a Warfarin (Studio BAFTA, Lancet 2007)

Torna allo snodo

Scopri la scelta del clinico

Passare a Warfarin?

Il rischio di emorragie maggiori risulta significativamente ridotto rispetto a Warfarin nei pazienti trattati con dabigatran 110 mg BID. La complicanza emorragica osservata è di tipo minore e potrà essere controllata agevolmente con le misure locali e la sospensione di alcune (una o più)

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)

Confermare Dabigatran 110 mg BID?

Si tratta di complicanza emorragica minore. Dallo Studio RE-LY emerge la maggior sicurezza di questa dose rispetto a Warfarin e l'efficacia sovrapponibile. Dabigatran è l'unico DOAC ad avvalersi di un antidoto disponibile per la pratica clinica.

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)

La scelta del clinico



CONFERMATO Dabigatran
110 mg BID, anche in ragione
della disponibilità di antidoto

Torna allo snodo

Prosegui con il caso

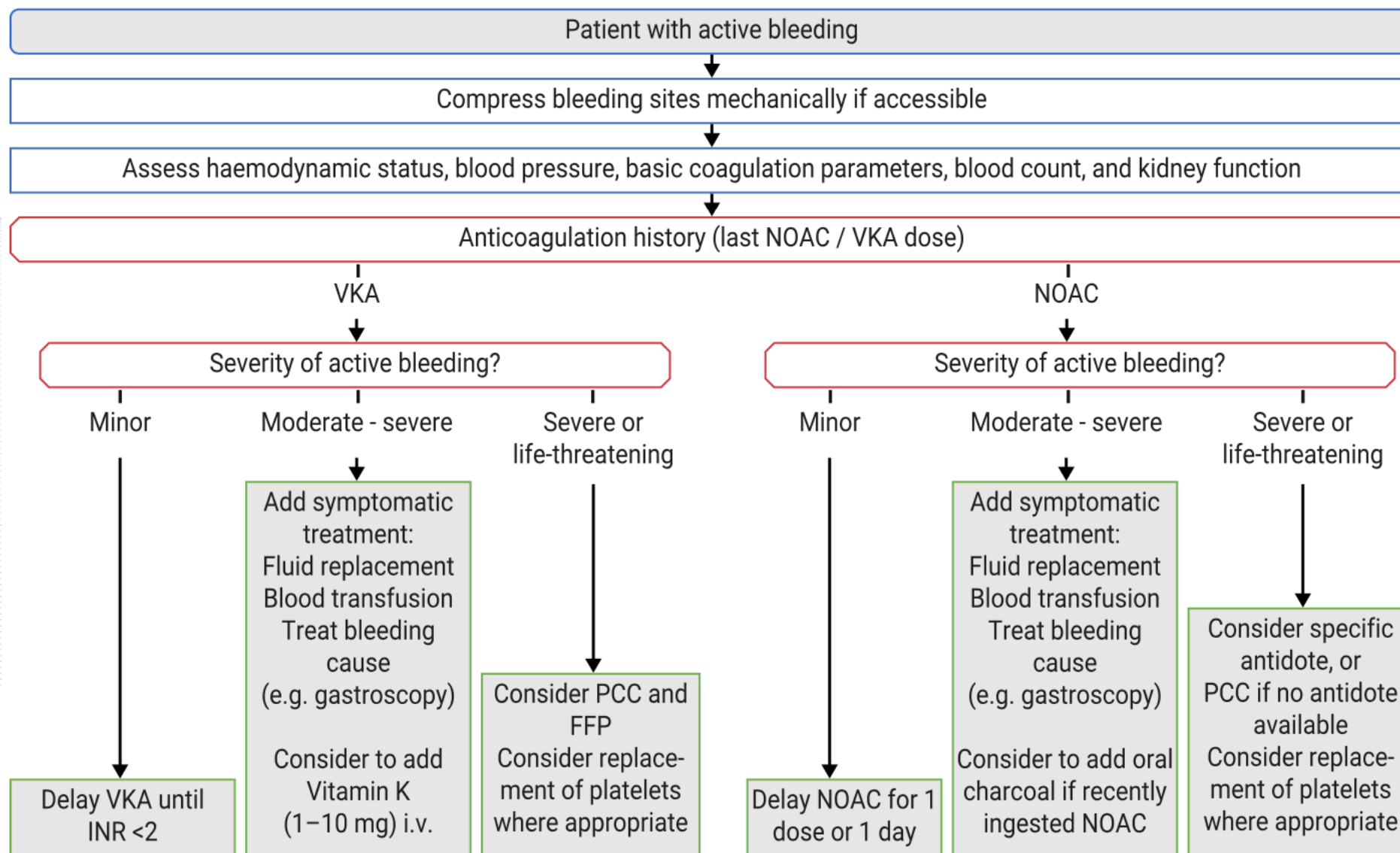
Sanguinamento

MAGGIORE

- associato a riduzione dell'Hb $> 2\text{g/L}$ o che richiede/necessita trasfusione di almeno 2 unità di eritrociti
- sintomatico intraoculare, intracranico, intraspinale o intramuscolare con sindrome compartimentale, retroperitoneale, intra-articolare o pericardico

MINACCIOSO PER LA VITA

- intracranico sintomatico
- associato a riduzione dell'Hb $> 5\text{g/L}$ o che richiede/necessita trasfusione di almeno 4 unità di eritrociti
- associato ad ipotensione che richieda l'uso di agenti inotropi somministrati per via endovenosa
- che richieda intervento chirurgico



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.

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. PMID: 32860505 No abstract available.

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Table 3. Safety Outcomes, According to Treatment Group.*

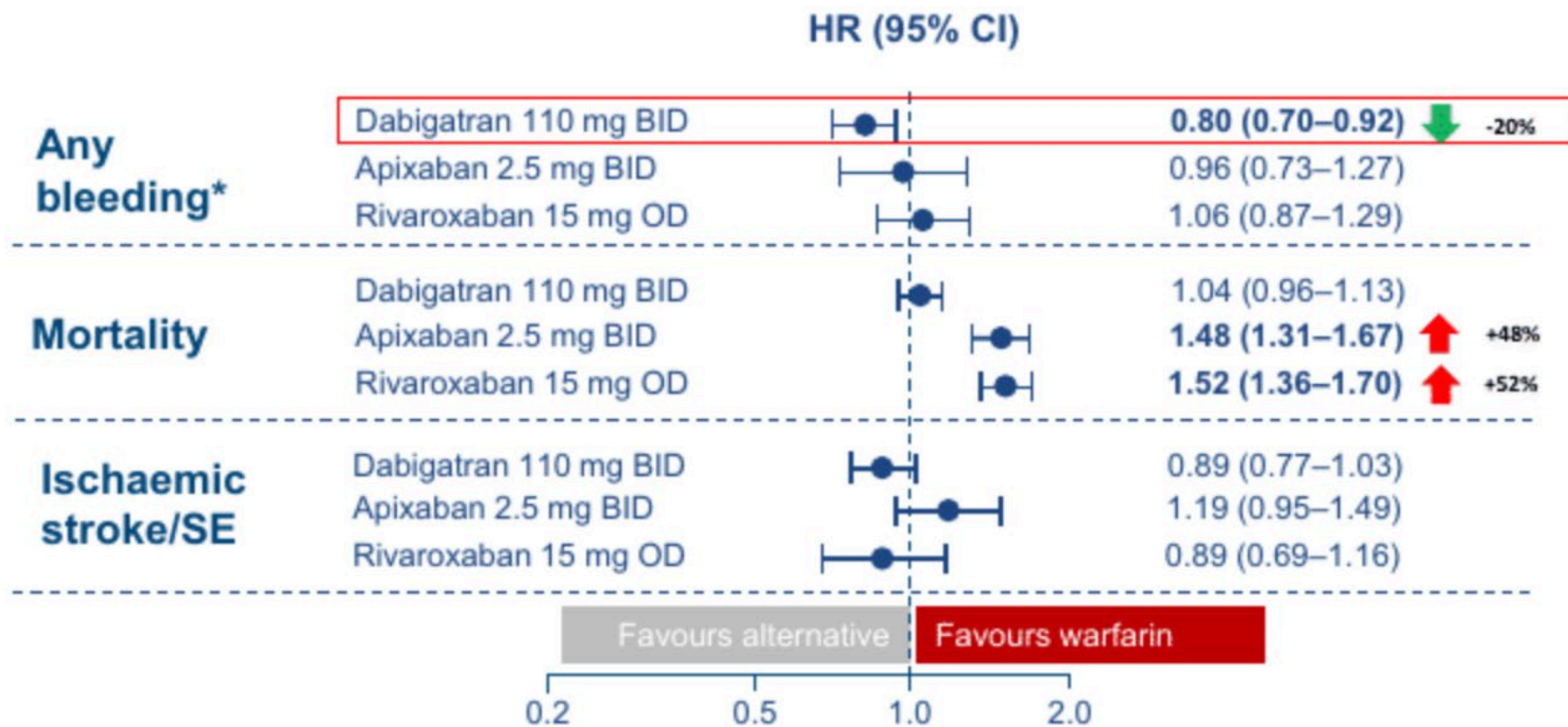
Event	Dabigatran, 110 mg		Dabigatran, 150 mg		Warfarin		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
	no. of patients	% /yr	no. of patients	% /yr	no. of patients	% /yr	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Major bleeding	322	2.71	375	3.11	397	3.36	0.80 (0.69–0.93)	0.003	0.93 (0.81–1.07)	0.31	1.16 (1.00–1.34)	0.052
Life threatening	145	1.22	175	1.45	212	1.80	0.68 (0.55–0.83)	<0.001	0.81 (0.66–0.99)	0.04	1.19 (0.96–1.49)	0.11
Non-life threatening	198	1.66	226	1.88	208	1.76	0.94 (0.78–1.15)	0.56	1.07 (0.89–1.29)	0.47	1.14 (0.95–1.39)	0.17
Gastrointestinal†	133	1.12	182	1.51	120	1.02	1.10 (0.86–1.41)	0.43	1.50 (1.19–1.89)	<0.001	1.36 (1.09–1.70)	0.007
Minor bleeding	1566	13.16	1787	14.84	1931	16.37	0.79 (0.74–0.84)	<0.001	0.91 (0.85–0.97)	0.005	1.16 (1.08–1.24)	<0.001
Major or minor bleeding	1740	14.62	1977	16.42	2142	18.15	0.78 (0.74–0.83)	<0.001	0.91 (0.86–0.97)	0.002	1.16 (1.09–1.23)	<0.001
Intracranial bleeding	27	0.23	36	0.30	87	0.74	0.31 (0.20–0.47)	<0.001	0.40 (0.27–0.60)	<0.001	1.32 (0.80–2.17)	0.28
Extracranial bleeding	299	2.51	342	2.84	315	2.67	0.94 (0.80–1.10)	0.45	1.07 (0.92–1.25)	0.38	1.14 (0.97–1.33)	0.11
Net clinical benefit out- come‡	844	7.09	832	6.91	901	7.64	0.92 (0.84–1.02)	0.10	0.91 (0.82–1.00)	0.04	0.98 (0.89–1.08)	0.66

Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30. PMID: 19717844

Safety and Effectiveness at one-year follow-up

Reduced NOAC doses



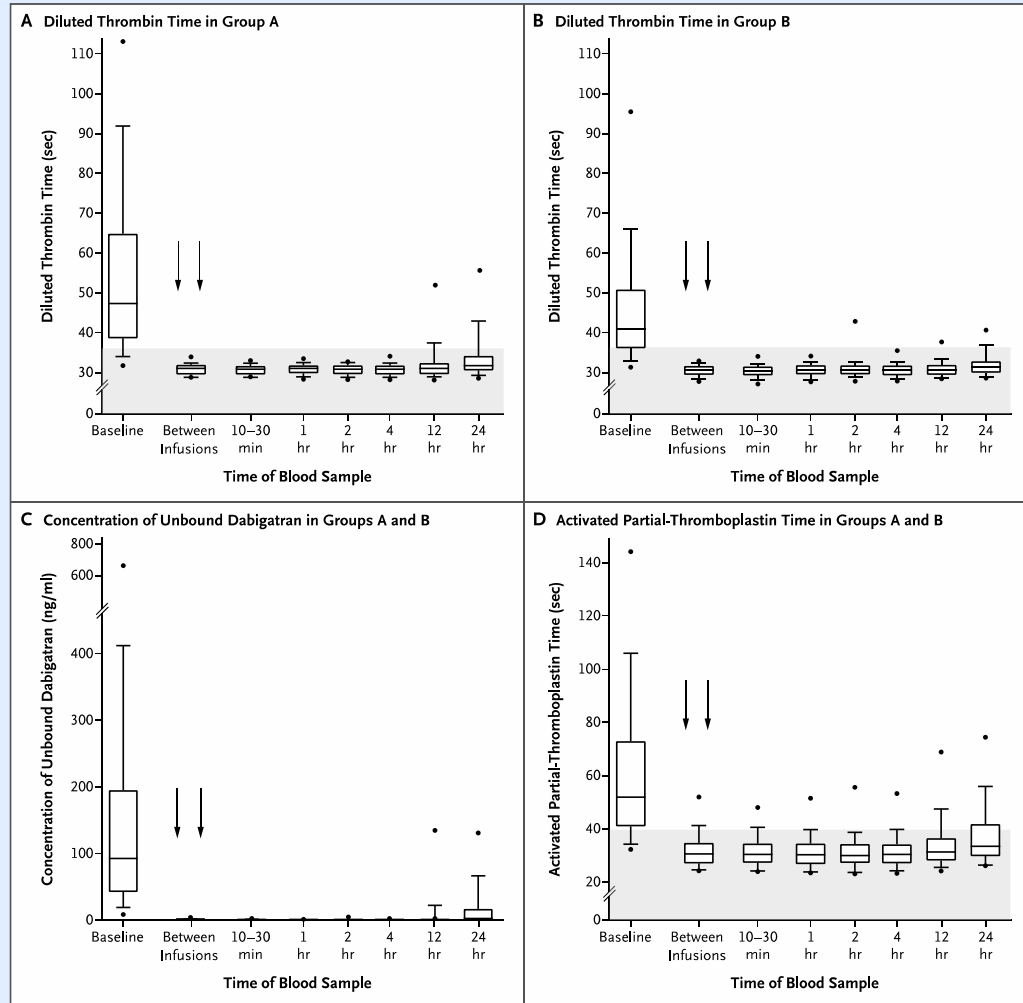
Registro Danese: 55000 pts

Una complicanza...



10 giorni dopo la paziente si presenta in ambulatorio: con la nuova terapia hanno ripreso a sanguinare le emorroidi...

Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis



Tempo mediano di cessazione del sanguinamento (non controllato o potenzialmente fatale): 2,5 ore

Tempo mediano di inizio dell'intervento indifferibile: 1,6 ore

Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis.
Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. *N Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5):431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28693366 **Free article.** *Clinical Trial.*

Conclusioni



- Nei pazienti anziani e/o fragili con FA è documentato un sottoutilizzo della terapia anticoagulante, nonostante l'elevato rischio trombotico, spesso non giustificato dal rischio emorragico
- In questa popolazione il beneficio clinico netto sembra essere ancora superiore
- I NOAC rappresentano i farmaci di prima scelta anche nel paziente anziano fragile
- E' importante una conoscenza approfondita del paziente e delle sue comorbidità per scegliere il giusto NOAC e la posologia più adeguata



Boehringer
Ingelheim