Nei fibrillanti cronici anziani meglio warfarin o ASA ?

Data 28 maggio 2008
Categoria cardiovascolare

Lo studio BAFTA evidenza la superiorità della TAO su ASA 75 mg/die nella prevenzione degli accidenti cerebrovascoalri dei fibrillanti cronici non valvolari anziani, ma i risultati sono pesantemente inficiati da gravi limiti metodologici.

Al fine di valutare l'efficacia relativa di ASA e TAO in un campione di soggetti molto anziani, di età superiore a 75 anni, non ospealizzati è stato progettato un trial randomizzato, in aperto.

Tra il 2001 ed il 2004 sono stati selezionati, prevalentemente dagli archivi computerizzati dei medici di medicina generale inglesi, pazienti con fibrillazione atriale documentata elettrocardiograficamente di età superiore od eguale a 75 anni. Tra i criteri di esclusione:
valvolopatiareumatica
rischio elevato di emorragia (episodio emorragico maggiore nei 5 anni precedenti, emorragia intracranica, ulcera peptica dimostrata endoscopicamente nell'anno precedente, varici esofagee)
intolleranza a warfarin e ASA
valori elevati di pressione arteriosa (PA > 180/110 mmHg)
pazienti che, a giudizio del medico curante, avevano una chiara indicazione o una netta controindicazione alla TAO

I pazienti selezionati sono randomizzati ad ASA (75 mg/die) o warfarin (INR compreso tra 2 e 3, con target 2.5) sospendendo il trattamento antitrombotico eventualmente già in atto. L'outcome primario è l'insorgenzadel primo ictus disabilitante (fatale o non fatale, di natura ischemica od emorragica), emorragia intracranica o tromboembolia arteriosa clinicamente significativa. Gli outcome secondari considerati sono: emorragie extracraniche maggiori, ricoveri per emorragia, ricoveri o decessi non dovuti ad ictus e mortalità per tutte le cause. L'assegnazione del trattamento è stata fatta in aperto, ma la valutazione degli eventi relativi agli outcomes primari e secondari è stata effettuata in cieco. L'analisi dei risultati è stata effettuata secondo l'intenzione a trattare.

Sono stati identificati 4639 pazienti ultrasettantacinquenni con fibrilazione atriale di cui solo 973 sono stati randomizzati ai trattamenti, mentre gli altri sono stati esclusi. In 1995 casi (54.4%) l'escludione è stata decisa in quanto il medico curante riteneva la TAO sicuramente indicata o controindicata. Gli altri casi sono stati esclusi per volontà del paziente (N=905, 24.7%) o per presenza dei criteri di esclusione prespecificati.

Sono stati registrati 21 eventi primari (21 ictus, 2 emorragie intracraniche, e 1 embolia sistemica) nei pazienti assegnati al warfarin e 48 eventi primari (44 ictus, 1 emorragia intracranica, 3 embolie sistemiche) in quelli assegnati all'aspirina (rishio annuale 1,8% vs 3,8%, RR 0,48 95% CI 0,28–0,80, p=0,003; riduzione assoluta annuale del rischio 2%, 95% CI 0,7–3,2). Il rischio annuale di emorragia intracranica è stato di 1,4% (warfarin) versus 1,6% (aspirina) (RR 0,87, 0,43–1,73; ARR 0,2%, da −0,7 a 1,2). Anche altri end-point secondari (mortalità totale, mortalità vascolare e non vascolare) non differivano tra i due gruppi.

Gli autori concludono che la TAO con INR target 2-3 è più efficace dell'ASA nella prevenzione dell'ictus in anziani con FA e può essere effettuata senza rischi rilevanti anche in soggetti di età superiore a 75 anni, a meno che non ci siano controindicazioni o il paziente non decida che il beneficio non vale il disagio del continuo monitoraggio. La TAO, quindi, dovrebbe essere utilizzata più frequentemente nei soggetti anziani e l'età avanzata non dovrebbe essere considerata come una controindicazione.

Fonte: Lancet 2007; 370: 493–503

Commento di Luca Puccetti

La fibrillazione atriale è presente nel 12% circa degli anziani ed aumenta di 5 volte il rischio di eventi cerebrovascolari. La maggior partebdelle evidenze suggerisce che la terapia anticoagulante orale è più efficace rispetto all'aspirina nel ridurre il rischio tromboembolico nei soggetti con fibrillazione atriale non valvolare, ma negli anziani il rischio emorragico è aumentato. Gli studi comparativi dell'efficacia della TAO vs ASA sono stati generalmente condotti su pazienti relativamente giovani ed ospedalizzati. Pertanto il presente studio è stato realizzato al fine di valutare l'effetto sugli eventi cerebrovascolari della TAO vs ASA in fibrillanti molto anziani non ospedalizzati.

I risultati dello studio BAFTA indicano che nel gruppo trattato con warfarin rispetto a quello trattato con ASA 75 mg/die è stata osservata una significativa riduzione degli eventi primari con una riduzione assoluta del rischio del 2% per anno (3.8% ASA, 1.8% TAO) a cui corrisponde un NNT di 50 (ossia occorre trattare 50 pazienti per un anno per evitare un evento). Tra i due gruppi non si è evidenziata alcuna differenza significativa nell'incidenza degli eventi emorragici maggiori (che rappresentavano l'outcome secondario).

Molto spesso nei soggeti molto anziani la TAO non viene effettuata pur in presenza di indicazioni per la mancanza di

chiare evidenze a supporto nei pazienti molto anziani e per il timore di complicanze emorragiche . Nei pazienti molto anziani esistono frequentemente propensione alle cadute, deficit cognitivi, comorbilità e relativi trattamenti farmacologici potenzialmente interagenti con gli anticoagulanti e soprattutto sussistono notevoli difficoltà pratiche alla conduzione di una corretta TAO.

Lo studio in questione purtroppo non può fornire alcuna attendibile risposta per una serie di problemi metodologici. Il primo limite deriva dalla numerosità del campione, calcolata in funzione dell' obiettivo primario, che ha raggiunto una dimensione molto inferiore a quella prevista pertanto lo studio non ha la potenza statistica sufficiente per rilevare eventuali differenze tra i trattamenti per quanto riguarda gli obiettivi secondari tra cui le emorragie. La mancanza di differenze significative nell'incidenza di eventi emorragici maggiori tra i due trattamenti è in controtendenza con i risultati di studi precedenti che hanno evidenziato con la TAO un aumento del rischio emorragico. E' singolare che gli Autori invece di ammettere il grave limite della potenza statistica del loro studio, abbiano ipotizzato che il rischio emorragico della TAO possa essere stato in passato sovrastimato per aver perseguito target terapeutici più elevati. Infine lo studio è in aperto per quanto riguarda l'effettuazione del trattamento.
Un ulteriore grave limite dello studio è l'enorme numero di soggetti esclusi, in base al giudizio del curante, sull'esistenza di chiara indicazione o controindicazione all'uso della TAO. Questo può aver alterato il processo di randomizzazione e dunque anche il risultato relativo all'evento primario può essere messo in discussione. Inoltre la dose di ASA utilizzata è stata di soli 75/mg/die, ossia molto bassa.

Permane dunque incertezza sulla migliore strategia da seguire nei fibrillanti molto anziani, poiché questo studio non ha fornito le risposte sperate. Nelle linee guida ACCP 2005 la TAO viene raccomandata nei pazienti a più alto rischio tromboembolico e l'età superiore a 75 anni viene considerata condizione sufficiente a far porre l'indicazione alla TAO. Le linee guida ACC-AHA-ESC suggeriscono di perseguire negli anziani livelli di INR più bassi di quelli abitualmente raccomandati. Le linee guida italiane SPREAD affermano che l'indicazione alla TAO nei pazienti anziani va posta dopo un'attenta valutazione del caso. Le linee guida NICE propongono per il fibrillante con età superiore a 75 anni la TAO, ma se in presenza di diabete, ipertensione o malattia cardiovascoalre coronarica o periferica, negli altri casi si suggerisce di decidere caso per caso.

Che cosa possiamo concludere ? Lo studio BAFTA non ci dice nulla di sicuro pertanto la profilassi tromboembolica dell'anziano con fibrillazione atriale non valvolare non può prescindere da un'attenta valutazione dei fattori ambientali, cognitivi, clinici e dalle **preferenze del paziente correttamente informato** , se possibile. Nel caso si propenda per una TAO occorre un attento monitoraggio per mantenere l'INR nel range tra 2 e 3.

Referenze

1) Circulation. 2006;114(7): 257-354 http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/CIRCULATIONAHA.106.177031v1.pdf
2) http://www.spread.it
3) Chest. 2004;126: 429S-456S http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/126/3_suppl/429S.pdf
4) http://guidance.nice.org.uk/CG36
5) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2621
6) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2512
7) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2500
8) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2355

Commento di Renato Rossi

Nella fibrillazione atriale la superiorità del warfarin sull'aspirina nel ridurre il rischio di stroke è ormai accertata. Anche recentemente sono state pubblicate meta-analisi e revisioni sistematiche che confermano questo assunto . Tuttavia finora gli studi avevano coinvolto un numero esiguo di anziani, popolazione nella quale la terapia con warfarin viene ritenuta a più elevato rischio emorragico per una serie di ragioni (scarsa compliance sia nell'assunzione che nel monitoraggio dell'anticoagulante, coesistenza di fattori di rischio come ipertensione non controllata o abuso di FANS). Per questi motivi molti medici preferiscono, nell'anziano fibrillante, passare all'aspirina, che viene ritenuta più sicura.
Lo studio BAFTA dimostra però che non è così perchè il warfarin si conferma più efficace e con un profilo di sicurezza simile all'asa anche negli over 75 anni. Secondo i dati dello studio ogni cento pazienti fibrillanti trattati per un anno con warfarin invece che con asa si risparmiano due eventi gravi (stroke, emorragie intracraniche o embolia sistemica). Rimane da stabilire se questi risultati, ottenuti in un RCT, siano completamente trasferibili nella pratica clinica reale anche se, per il vero, lo studio BAFTA è stato realizzato in un setting di cure primarie, quindi aderente alla pratica di tutti i giorni. In ogni caso le conclusioni degli autori sembrano ragionevoli e condivisibili.

Referenze

1) Ann Intern Med 2007; 146.857-867
2) Cochrane Database Syst Rev. 2007;3:CD006186.