

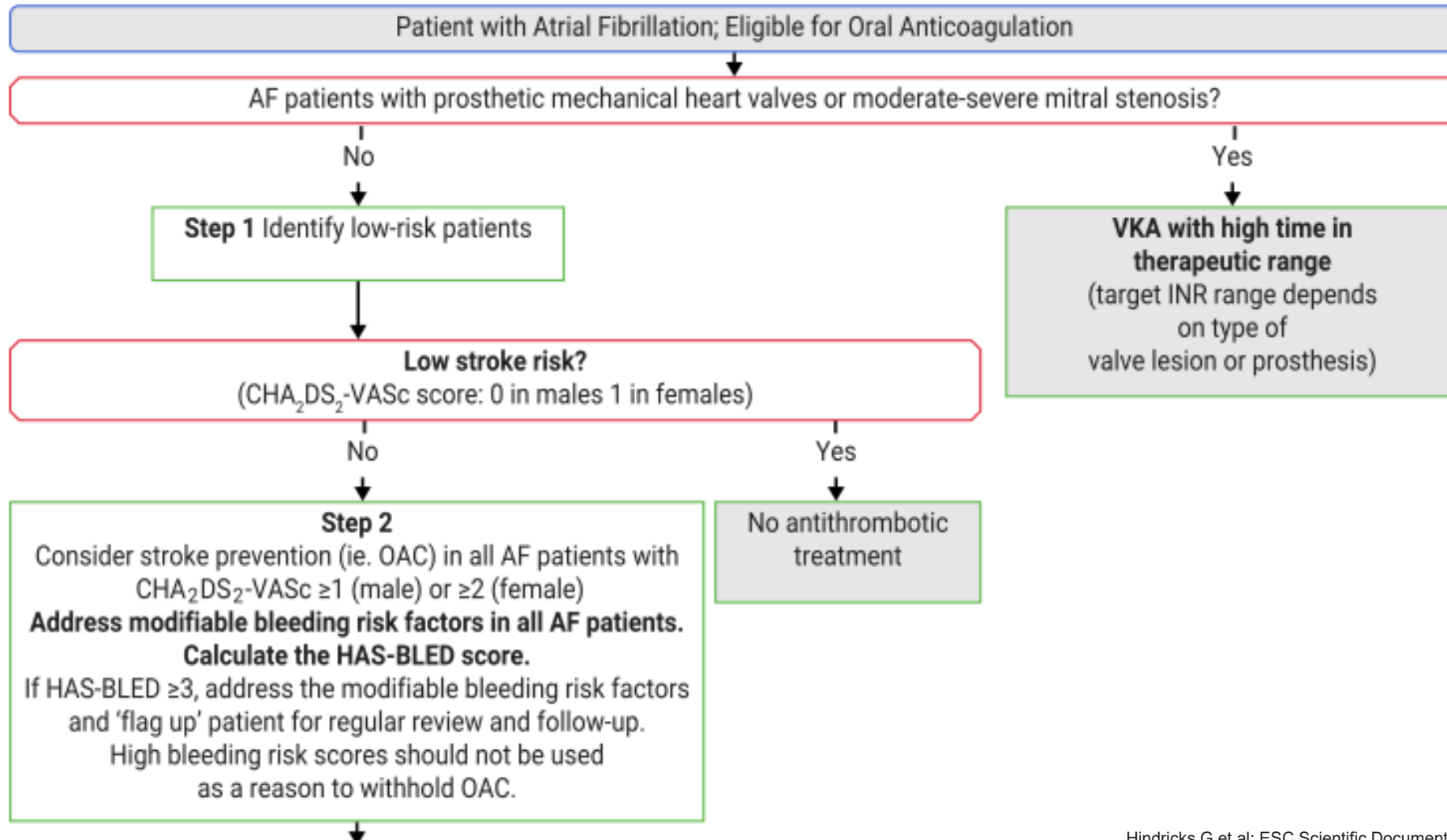


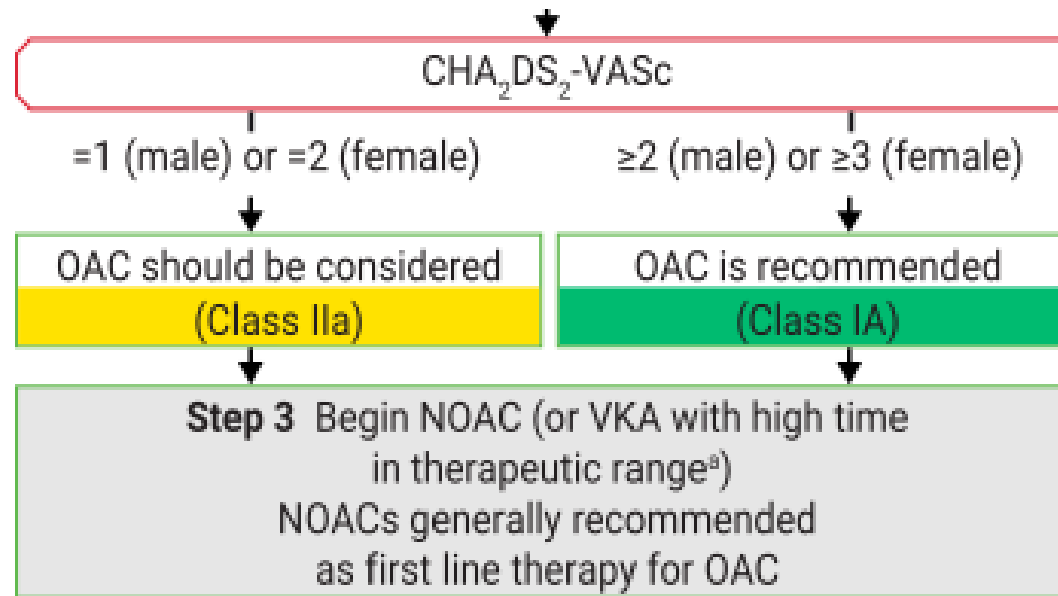
Azienda Ospedale - Università di Padova
Clinica Geriatrica

Profili di efficacia e sicurezza della terapia con anticoagulanti orali diretti (DOACs) nei pazienti anziani con fibrillazione atriale

Occhipinti G., Catalani F., Zorzi A., Bensi E., Patetta L.,
Scilla Foti A., Curreri C., Zanforlini B., Sergi G.

INTRODUZIONE





Recommendations

For stroke prevention in AF patients who are eligible for OAC, NOACs are recommended in preference to VKAs (excluding patients with mechanical heart valves or moderate-to-severe mitral stenosis).^{423,424}

Class ^a	Level ^b
I	A



Fattori di rischio di emorragia in corso di terapia con OAC

Non-modifiable

Age >65 years
Previous major bleeding
Severe renal impairment (on dialysis or renal transplant)
Severe hepatic dysfunction (cirrhosis)
Malignancy
Genetic factors (e.g. CYP 2C9 polymorphisms)
Previous stroke, small-vessel disease, etc.
Diabetes mellitus
Cognitive impairment/dementia

Potentially modifiable

Extreme frailty \pm excessive risk of falls^a
Anaemia
Reduced platelet count or function
Renal impairment with CrCl <60 mL/min
VKA management strategy^b

Modifiable

Hypertension/elevated SBP
Concomitant antiplatelet/NSAID
Excessive alcohol intake
Non-adherence to OAC
Hazardous hobbies/occupations
Bridging therapy with heparin
INR control (target 2.0 - 3.0), target TTR >70%^c
Appropriate choice of OAC and correct dosing^d



	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Standard dose	150 mg b.i.d.	20 mg o.d.	5 mg b.i.d.	60 mg o.d.
Lower dose	110 mg b.i.d.			
Reduced dose		15 mg o.d.	2.5 mg b.i.d.	30 mg o.d.
Dose-reduction criteria	Dabigatran 110 mg b.i.d. in patients with: <ul style="list-style-type: none"> • Age ≥80 years • Concomitant use of verapamil, or • Increased bleeding risk 	CrCl 15–49 mL/min	At least 2 of 3 criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Age ≥80 years, • Body weight ≤60 kg, or • Serum creatinine ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L) 	If any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • CrCl 15–50 mL/min, • Body weight ≤60 kg, • Concomitant use of dronedarone, ciclosporin, erythromycin, or ketoconazole



SCOPI DELLO STUDIO

- **OUTCOME PRIMARIO:** valutare il profilo di efficacia e sicurezza della terapia con DOACs prescritti per FA in una coorte di anziani di età ≥ 75 anni
- **OUTCOME SECONDARIO:** valutare nei pazienti con età ≥ 85 anni i profili di efficacia e sicurezza in base al regime di somministrazione dei farmaci (dosaggio standard/ridotto) e alla prescrizione di dosaggio secondo le indicazioni ministeriali o meno (on label/off label)



MATERIALI E METODI

Studio prospettico di coorte con follow-up di 12 mesi di pazienti con FA giunti in ambulatorio di Malattie Trombotico-Emorragiche della Clinica Geriatrica AOP tra gli anni 2013 e 2019

Criteri di inclusione:

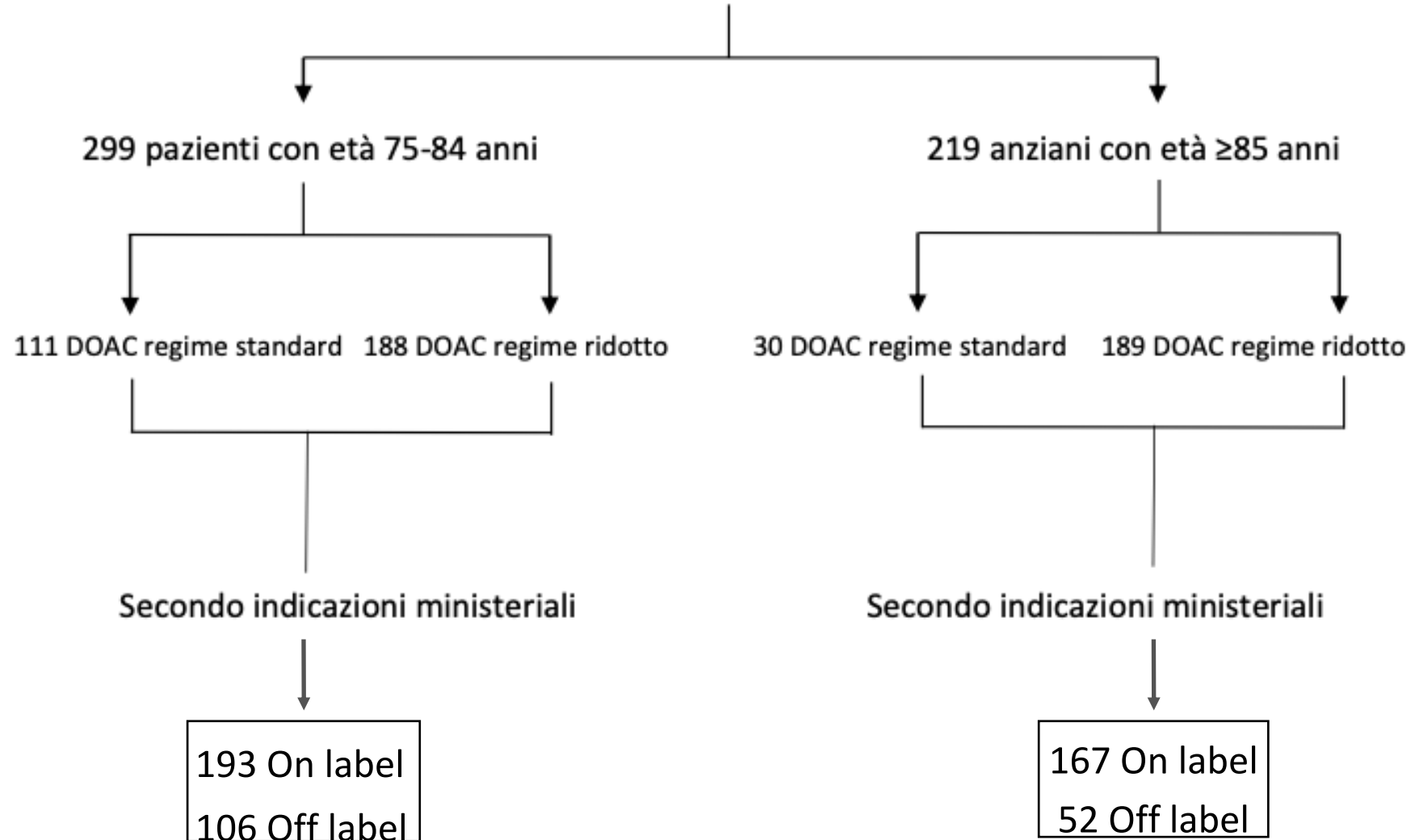
- Pazienti di **età ≥ 75 anni** affetti da FA documentata da ECG e con:
 - $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$, se **donne**
 - $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$, se **uomini**

Criteri di esclusione:

- Pazienti con FA portatori di valvole meccaniche;
- Pazienti con stenosi mitralica moderata-severa;
- Pregressa o attuale terapia con DOAC;
- Controindicazioni alla terapia anticoagulante;



518 in base alla valutazione clinico-laboratoristica sottoposti alla prima prescrizione di terapia anticoagulante con DOAC



Terapia con DOAC			
Regime DOAC			< 0.001
Standard	141 (27.2)	111 (37.1)	30 (13.7)
Ridotto	377 (72.8)	188 (62.9)	189 (86.3)
Secondo indicazioni			0.005
On label	360 (69.5)	193 (64.5)	167 (76.3)
Off label	158 (30.5)	106 (35.5)	52 (23.7)
Tipologia DOAC			< 0.001
Dabigatran	139 (26.8)	100 (33.4)	39 (17.8)
Rivaroxaban	189 (36.5)	103 (34.4)	86 (39.3)
Apixaban	134 (25.9)	73 (24.4)	61 (27.9)
Edoxaban	56 (10.8)	23 (7.7)	33 (15.1)

	Intera coorte	Età 75-84 anni	Età ≥ 85 anni	p value
Numero	518	299	219	
Socio-demografiche				
Età (anni)	83.00 (79.00, 87.00)	79.0 (77.0, 82.0)	88.0 (86.0, 90.0)	< 0.001
Sesso (Femmine)	283 (54.6)	139 (46.5)	144 (65.8)	< 0.001
Stato sociale				0.05
Solo	110 (21.2)	54 (18.1)	56 (25.6)	
Familiare o badante	388 (74.9)	236 (78.9)	152 (69.4)	
Istituzionalizzato	20 (3.9)	9 (3.0)	11 (5.0)	
Scolarità				0.222
Nessuna	321 (62.2)	176 (59.1)	145 (66.5)	
Elementari, Medie	151 (29.3)	95 (31.9)	56 (25.7)	
Superiori, Laurea	44 (8.5)	27 (9.1)	17 (7.8)	
Caregiver	249 (48.1)	102 (34.1)	147 (67.1)	< 0.001
Deambulazione				< 0.001
Allettato	35 (6.8)	8 (2.7)	27 (12.3)	
Autonoma	308 (59.5)	225 (75.3)	83 (37.9)	
Con bastone	140 (27)	54 (18.1)	86 (39.3)	
In carrozzina	35 (6.8)	12 (4.0)	23 (10.5)	
Storia di cadute	120 (23.2)	53 (17.7)	67 (30.6)	0.001
Peso (Kg)	70.00 (61.00, 80.00)	74.0 (64.0, 82.0)	65.0 (57.0, 74.0)	< 0.001
Analisi biochimiche				
Globuli Rossi (x10 ⁹)	4396.0 ± 545.1	4516.1 ± 525.3	4232.0 ± 529.8	< 0.001
Emoglobina (g/L)	131.0 ± 16.9	134.6 ± 16.6	126.2 ± 16.1	< 0.001
Piastrine (x10 ³)	211.0 (177.0, 255.0)	206.0 (177.5, 256.0)	214.0 (177.0, 252.0)	0.633
AST (UI/ml)	22.0 (17.0, 27.0)	22.5 (18.0-27.0)	21 (16.0-25.0)	0.06
ALT (UI/ml)	17.0 (12.0, 23.0)	18.0 (14.0-25.0)	15.0 (11.0-20.0)	< 0.001
Creatinina (mg/dL)	0.90 (0.76, 1.06)	0.88 (0.77-1.04)	0.94 (0.76-1.09)	0.210
Cl Creatinina (ml/min)	54.60 (43.88, 69.20)	62.3 (50.0-75.2)	45.0 (37.0-55.0)	< 0.001



	Intera coorte	Età 75-84 anni	Età ≥ 85 anni	p value
Comorbidità				
CHARLSON INDEX elevato ≥ 6	262 (50.7)	119 (39.9)	143 (65.3)	< 0.001
CHA ₂ DS ₂ VASC elevato ≥ 5	286 (55.2)	150 (50.2)	136 (62.1)	0.007
Scompenso cardiaco	147 (28.4)	67 (22.4)	80 (36.5)	< 0.001
Ipertensione arteriosa	464 (89.6)	270 (90.3)	194 (88.6)	0.562
Diabete Mellito	116 (22.4)	70 (23.4)	116 (21.0)	0.525
Storia di stroke o TIA	138 (26.6)	70 (23.4)	68 (31.1)	0.06
Vasculopatia periferica	184 (35.5)	102 (34.1)	82 (37.4)	0.458
Cardiopatía ischemica	80 (15.4)	45 (15.1)	35 (16.0)	0.806
HASBLED elevato ≥ 3	186 (35.9)	110 (36.8)	76 (34.7)	0.644
Alterata funzione renale	28 (5.4)	17 (5.7)	11 (5.0)	0.845
Alterata funzione epatica	8 (1.5)	5 (1.7)	3 (1.4)	0.998
Storia di emorragia				
Maggiore	113 (21.8)	52 (17.4)	61 (27.9)	0.05
cl clinicamente rilevante	35 (6.8)	17 (5.7)	18 (8.2)	0.290
Gastrite o reflusso in atto	101 (19.5)	58 (19.4)	43 (19.6)	1.000
Demenza	111 (21.4)	38 (12.7)	73 (33.3)	< 0.001
Terapia farmacologica				
Terapia ≥5 farmaci	404 (78.1)	232 (77.9)	172 (78.5)	0.914
FANS	54 (10.4)	35 (11.7)	19 (8.7)	0.309
Acido acetilsalicilico	29 (5.6)	19 (6.4)	10 (4.6)	0.442
Altri antiaggreganti	6 (1.1)	4 (1.3)	2 (0.9)	0.521
Verapamil	19 (3.7)	12 (4.0)	7 (3.2)	0.814
Inibitori di pompa protonica	242 (46.7)	131 (43.8)	111 (50.7)	0.130
Amiodarone	17 (3.3)	14 (4.7)	3 (1.4)	0.05
Antipsicotici	35 (6.8)	14 (4.7)	21 (9.6)	0.033
Atorvastatina	86 (16.6)	54 (18.1)	32 (14.6)	0.339



ENDPOINT

- Composito tra eventi cardio-embolici sistemici e decessi
- Decessi per tutte le cause
- Eventi cardio-embolici sistemici
- Emorragia maggiore
- Emorragia non maggiore clinicamente rilevante



RISULTATI

	Incidence Rate		Hazard Ratio	p value
	gruppo 75-84 anni	gruppo età ≥85 anni		
numero pazienti (%)	299 (57.7)	219 (42.3)		
Cardioembolismo sistemico e morte	6.47 (18)	23.79 (45)	0.27 (0.15-0.46)	< 0.001
Morte	3.55 (10)	15.63 (30)	0.23 (0.11-0.47)	< 0.001
Cardioembolismo sistemico	2.87 (8)	11.70 (22)	0.24 (0.13-0.54)	< 0.001
Emorragia maggiore	4.68 (13)	12.23 (23)	0.38 (0.19-0.75)	0.004
Emorragia clinicamente Rilevante	7.23 (20)	15.64 (29)	0.46 (0.26-0.81)	0.008



RISULTATI

≥ 85 anni	Incidence Rate		Hazard Ratio	p value
	regime standard	regime ridotto		
numero pazienti (%)	30 (13.6)	189 (86.4)		
Cardioembolismo sistemico e morte	27.45 (7)	23.22 (38)	1.17 (0.52-2.63)	0.697
Morte	15.59 (4)	15.67 (26)	0.99 (0.34-2.85)	0.994
Cardioembolismo sistemico	15.69 (4)	11.04 (18)	1.42 (0.48-4.20)	0.524
Emorragia maggiore	11.95 (3)	12.24 (20)	0.98 (0.29-3.30)	0.974
Emorragia clinicamente rilevante	4.01 (1)	17.47 (28)	0.22 (0.03-1.67)	0.064



RISULTATI

≥ 85 anni	Incidence Rate		Hazard Ratio	p value
	on label	off label		
numero pazienti (%)	167 (76.2)	52 (23.8)		
Cardioembolismo sistemico e morte	24.56 (35)	21.51 (10)	1.14 (0.56- 2.30)	0.711
Morte	16.51 (24)	12.70 (6)	1.29 (0.53-3.17)	0.557
Cardioembolismo sistemico	11.95 (17)	11.13 (5)	1.11 (0.41-3.00)	0.836
Emorragia maggiore	11.13 (16)	15.63 (7)	0.71 (0.29-1.74)	0.473
Emorragia clinicamente rilevante	15.11 (21)	17.39 (8)	0.87 (0.38- 1.97)	0.752



	VARIABLE	HAZARD RATIO	P VALUE
CARDIOEMBOLISMO SISTEMICO E MORTE	Età ≥ 85 anni	0.41 (0.22 - 0.76)	0,005
	CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 5	0.49 (0.27 - 0.89)	0,020
	Antipsicotici	0.44 (0.21 - 0.88)	0,022
MORTE	Età ≥ 85 anni	0.39 (0.17 - 0.87)	0,022
	CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 5	0.42 (0.19 - 0.93)	0,033
CARDIOEMBOLISMO SISTEMICO	Età ≥ 85 anni	0.33 (0.13 - 0.83)	0,019
EMORRAGIA MAGGIORE			
EMORRAGIA NON MAGGIORE CLINICAMENTE RILEVANTE	Età ≥ 85 anni	0.53 (0.29 - 0.98)	0,046
	Scompenso cardiaco	0.22 (0.08 - 0.55)	0,001



CONCLUSIONI

- I pazienti con **età ≥ 85 anni** hanno ricevuto DOAC a regime ridotto (86.3%) rispettando i criteri di riduzione (on label 76.3%); il tasso di incidenza annuale degli eventi di interesse è risultato **indipendente** dal regime di DOAC (standard/ridotto) e dal dosaggio on label/off label;
- Prescrivere un DOAC con posologia al di fuori delle indicazioni ministeriali in base alla percezione del rischio trombotico/emorragico **non** si traduce in un miglioramento effettivo del profilo di efficacia e sicurezza;
- All'analisi multivariata, aggiustata per i comuni fattori di rischio, la variabile età ≥ 85 anni risulta predittore significativo di tutti gli endpoint eccetto l'emorragia maggiore;
- Ulteriori studi andranno condotti per definire il profilo più appropriato di paziente da sottoporre a terapia con DOAC per una più efficace profilassi cardioembolica senza significativo aumento degli eventi emorragici.





GRAZIE PER L'ATTENZIONE !

