

L'emorragia in corso di terapia anticoagulante. Come prevenirla?

Domenico Prisco, Caterina Cenci, Elena Silvestri, Simona Brancati

SOD Patologia Medica, AOU Careggi e Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze

Riassunto

Gli eventi emorragici costituiscono la più temibile complicanza della terapia con anticoagulanti orali a lungo termine che, del resto, rappresenta l'unica strategia validata per la prevenzione del tromboembolismo in pazienti affetti da fibrillazione atriale cronica. Pertanto, è di fondamentale importanza eseguire una corretta stratificazione del rischio sia tromboembolico che emorragico, avvalendosi dei modelli suggeriti dalle attuali linee guida, allo scopo di stimare il beneficio clinico netto della terapia per ogni paziente con un approccio il più possibile personalizzato. La decisione in merito alla terapia da intraprendere dovrà inoltre tener conto delle eventuali controindicazioni all'utilizzo degli anticoagulanti orali e delle possibili alternative terapeutiche, non tralasciando le esigenze e le preferenze del paziente, che dovrà ricevere la corretta informazione. La prevenzione degli eventi avversi di qualsiasi terapia include infine l'attuazione di uno stretto monitoraggio clinico.

Summary

Bleeding events represent the most serious complication of long term therapy with oral anticoagulants which is, however, the only validated strategy for the prevention of thromboembolism in patients with chronic atrial fibrillation. Therefore, it is of fundamental importance to perform a correct stratification of both hemorrhagic and thromboembolic risk by using the models suggested by current guidelines, in order to estimate the net clinical benefit of therapy for the single patient. The decision about the treatment to be undertaken should also take into account any contraindications to the use of oral anticoagulants, possible therapeutic alternatives, and the needs and preferences of the patient, who should receive the correct information. The prevention of adverse events of any therapy includes also a close clinical monitoring of patients.

Parole chiave: Sanguinamento, Stratificazione del rischio, Beneficio clinico netto, Terapia personalizzata

Key words: Bleeding events, Risk stratification, Net clinical benefit, Personalized therapy

Introduzione

La prevenzione del tromboembolismo rappresenta l'obiettivo principale della terapia anticoagulante orale in pazienti affetti da fibrillazione atriale. Tuttavia, poiché il beneficio assoluto della terapia antitrombotica dipende dal rischio di ictus, nel corso degli anni sono stati sviluppati diversi modelli di stratificazione del rischio tromboembolico tra cui il **modello CHA₂DS₂-Vasc** (Tab. 1)¹ che le attuali linee guida² indicano come il "gold standard". Secondo

The CHA ₂ DS ₂ -VAsc score	
Risk factor	Score
Congestive heart failure /LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease*	1
Age 65-74	1
Sex category (i.e. female sex)	1
Maximum score	9

Tab. 1 - Modified from ESC guidelines 2010¹.

tale score, i pazienti con 1 fattore di rischio maggiore o 2 o più fattori di rischio minori clinicamente rilevanti (ad esempio, un punteggio CHA₂DS₂-VAsc ≥ 2) dovrebbero essere trattati con terapia anticoagulante orale (ad esempio, **antagonisti della vitamina K -AVK-**, mantenendo un INR fra 2 e 3), i pazienti con un solo fattore di rischio minore clinicamente rilevante (CHA₂DS₂-VAsc score = 1) potrebbero essere gestiti sia con terapia anticoagulante orale sia con aspirina (75-325 mg al

giorno), ma preferibilmente con l'anticoagulante orale, i pazienti senza fattori di rischio (CHA₂DS₂-VAsc score = 0) possono essere gestiti con l'aspirina, 75-325 mg al giorno, o, preferibilmente, con nessuna terapia antitrombotica³. L'approccio alla tromboprolifassi nei pazienti con fibrillazione atriale richiede, tuttavia, non solo la valutazione del rischio di ictus, ma anche la considerazione del rischio di sanguinamento^{4,5} in quanto il bilancio tra il rischio individuale di sanguinamento e di ictus è di fondamentale importanza per massimizzare i benefici di un'appropriate terapia antitrombotica e ridurre al minimo gli eventi avversi⁶.

Definizione ed incidenza di emorragia in corso di terapia anticoagulante orale

Sulla base delle linee guida proposte dalla Società Internazionale di Emostasi e Trombosi (ISTH)⁷ la definizione di **emorragia maggiore** comprende:

- 1) le emorragie intracraniche ed altri sanguinamenti in organi o sedi critiche (midollo spinale, retro peritoneo, tratto gastroenterico, torace, articolazioni, occhio);
- 2) tutte le emorragie che determinino un calo dell'emoglobina di almeno 2 g/dL o che richiedano la trasfusione di almeno due sacche di globuli rossi per trattarle;
- 3) le emorragie che richiedano l'intervento chirurgico o manovre invasive per arrestarle;
- 4) le emorragie fatali.

Rientrano invece fra le **emorragie minori** le ecchimosi, le petecchie, gli ematomi sottocutanei e muscolari, l'epistassi, le gengivorragie, le emorragie congiuntivali e palpebrali, l'emoftoe, l'otorragia, l'ematuria, le meno-metrorragie. Si stima che l'incidenza annuale di sanguinamento maggiore tra i pazienti con fibrillazione atriale che assumono AVK vari ampiamente dal 1,3% al 7,2% e che l'incidenza

di emorragie intracraniche e di sanguinamenti fatali si attestano rispettivamente tra lo 0,3% e l'1,8% e tra lo 0,5% e l'1%. Inoltre, il tasso di sanguinamenti aumenta marcatamente con l'età avanzata, è più alto nei primi tre mesi dopo l'inizio della terapia in pazienti con nuova diagnosi di fibrillazione atriale^{5,6}, ed è significativamente influenzato dalla concomitante assunzione di agenti antiplastrinici, sia ASA che clopidogrel, soprattutto nei soggetti anziani⁸.

Fattori di rischio e stratificazione del rischio emorragico

Prima di intraprendere la terapia anticoagulante orale è necessario stimare, da un lato, il rischio tromboembolico del paziente⁹ e, dall'altro, il rischio di sanguinamento e le eventuali controindicazioni alla terapia considerando il beneficio clinico netto del trattamento dato dalla differenza tra il tasso di ictus prevenuti e quello di emorragie intracraniche

The HAS-BLED bleeding risk score	
Clinical characteristic	Score
Hypertension	1
Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
Stroke	1
Bleeding	1
Labile INRs	1
Elderly (e.g. age > 65)	1
Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
Maximum score	9

Tab. 2 - Modified from Pisters, et al. 2010⁶.

attribuibili all'anticoagulazione, con un fattore di correzione che attribuisce più peso alle emorragie intracraniche che all'ictus ischemico in considerazione delle più gravi conseguenze¹⁰. Recentemente, Friberg e coll. hanno valutato il beneficio clinico netto della terapia con farmaci AVK in oltre 170.000 pazienti svedesi affetti da fibrillazione atriale cronica con diverso rischio tromboembolico e di cui gli autori hanno stimato il rischio emorragico basandosi sullo **score HAS-BLED**⁶ (Tab. 2). I risultati

hanno mostrato che la maggior parte dei pazienti arruolati, esclusi quelli con un basso rischio tromboembolico (CHA₂DS₂-VAsc = 0), beneficiavano della terapia anticoagulante: la riduzione del rischio di ictus, dovuta alla terapia, era cioè maggiore dell'incremento dell'incidenza di emorragia cerebrale, anche in pazienti con punteggio HAS-BLED elevato¹¹. I **fattori di rischio riconosciuti per il sanguinamento in corso di terapia anticoagulante** possono essere classificati in fattori correlati al paziente e

correlati alla conduzione della terapia¹⁰. Tra i primi si annoverano: l'**età avanzata**, in quanto è stato stimato che l'incidenza cumulativa di emorragie maggiori nei pazienti in terapia con AVK è di 1,9% anni/paziente in soggetti ultraottantenni rispetto a 0,9% anni/paziente nei soggetti con meno di 80 anni, indipendentemente dalla buona conduzione della terapia¹²; **fattori genetici** come alcuni polimorfismi a carico dei geni che codificano per il citocromo p450-2C9, responsabili di un alterato metabolismo del warfarin con conseguente tendenza dell'INR ad assestarsi su valori più elevati, oltre il range terapeutico; la **pregressa storia di eventi emorragici**, l'**ipertensione non controllata**, l'**insufficienza epatica e renale**; la **concomitante assunzione di altri farmaci con effetto additivo (come gli antiaggreganti o i FANS)** o che possano interferire con il metabolismo del warfarin¹³.

Nel corso degli anni, sono stati proposti vari modelli per la stratificazione del rischio di sanguinamento nel paziente in TAO, anche se pochi sono stati validati in popolazioni di pazienti affetti da fibrillazione atriale e molti non sono facili da applicare, poiché richiedono complesse formule matematiche o contemplano parametri che non sono misurabili nella pratica clinica di routine^{4, 5}. Ad esempio, lo score HEMOR2RHAGES¹⁴ (malattie epatiche o renali, abuso di etanolo, malignità, età avanzata [> 75 anni], recidiva di sanguinamento, ridotto numero o funzione delle piastrine, ipertensione non incontrollata, anemia, fattori genetici, rischio di caduta ed ictus) è caratterizzato da una sovrapposizione tra fattori di rischio per sanguinamento e di ictus così che i pazienti a più alto rischio tromboembolico sono anche quelli con maggiore probabilità di avere complicanze emorragiche creando delle difficoltà nel decidere la più appropriata terapia antitrombotica.

Recentemente, Pisters et al.⁶ hanno sviluppato un punteggio più pratico per stimare il rischio di sanguinamento maggiore ad un anno e lo hanno validato in una coorte reale di pazienti con fibrillazione atriale: l'**HAS-BLED (Tab. 2)**. Questo nuovo punteggio si è dimostrato migliore rispetto allo score HEMOR2RHAGES ed è dotato di una buona accuratezza predittiva. Inoltre, a differenza di alcuni fattori di rischio incorporati nel punteggio HEMOR2RHAGES che richiedono parametri di laboratorio o anche test genetici, tutti i fattori di rischio che compongono il modello HAS-BLED sono facilmente recuperabili dalla storia clinica dei

pazienti o da esami di routine. L'utilità di un sistema di stratificazione del rischio di sanguinamento semplice ed efficace è evidente, soprattutto in vista del recente arrivo dei nuovi farmaci anticoagulanti orali alcuni dei quali sono disponibili in diversi dosaggi. In questo nuovo scenario, i pazienti considerati a più alto rischio di sanguinamento secondo il punteggio HAS-BLED, potrebbero beneficiare della dose più bassa (110 mg x 2) dell'inibitore orale diretto della trombina, il dabigatran, che ha dimostrato una significativa riduzione del sanguinamento maggiore rispetto a warfarin, con una analoga riduzione del rischio di ictus, mentre ai soggetti a minore rischio di sanguinamento potrebbe essere prescritta la dose più alta (150 mg x 2) del farmaco, che offre una superiore efficacia, ma un rischio di sanguinamento simile a quello del warfarin^{1, 6}. Inoltre, il punteggio HAS-BLED potrebbe anche essere utilizzato per identificare i pazienti in cui la terapia con anticoagulanti orali è più pericolosa a causa del loro alto rischio di emorragie, e che potrebbero beneficiare di approcci diversi, ad esempio dell'impianto di un dispositivo di occlusione dell'auricola¹⁵. Più recentemente, è stato sviluppato un nuovo modello di stratificazione del rischio emorragico, lo score ATRIA¹⁶ (anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation) che permette la suddivisione dei pazienti in tre categorie di rischio alto, medio e basso, ed ha dimostrato una buona efficacia predittiva. Tuttavia, le ultime linee guida ESC² consigliano di utilizzare il punteggio HAS-BLED per la stratificazione del rischio dei pazienti con fibrillazione atriale raccomandando cautela e/o revisione regolare della terapia, sia con AVK che con aspirina, in pazienti con punteggio HAS-BLED di ≥ 3 . Ma anche l'HASBLED è composto di diversi fattori che si associano sia ad un aumentato rischio tromboembolico che emorragico. Le stesse linee guida ESC lo suggeriscono per prendere atto del rischio emorragico del paziente ma non per assumere decisioni automatiche in quanto **per la maggior parte dei pazienti con HASBLED elevato il beneficio clinico netto dell'anticoagulazione resta favorevole**.

Strategie di prevenzione degli eventi emorragici in corso di terapia anticoagulante

Per una corretta gestione della terapia anticoagulante al fine di prevenire gli eventi emorragici è necessario innanzi tutto considerarne le **controindica-**

zioni assolute (gravidanza, emorragia maggiore in atto, ipertensione maligna, storia di emorragia intracranica recidivante) e **relative** (malattie psichiatriche, alcolismo, ipertensione grave, insufficienza cardiaca, renale o epatica gravi, endocardite, pericardite, recente ictus non embolico, recenti biopsia epatica o renale, intervento neurochirurgico o trauma cranico, malattie infiammatorie croniche intestinali, ulcera peptica attiva, varici esofagee, difetti dell'emostasi, grave piastrinopenia). In seconda battuta è di fondamentale importanza eseguire una corretta stratificazione del rischio tromboembolico ed emorragico, secondo le indicazioni fornite dalle attuali linee guida, allo scopo di stimare il beneficio clinico netto della terapia per ogni paziente con un approccio il più possibile personalizzato. Sulla scelta delle misure terapeutiche da adottare deve inoltre pesare la **valutazione della compliance del paziente e delle sue preferenze**, ed è necessario che il medico provveda ad una corretta informazione del paziente includendo la discussione dei pro e dei contro del trattamento antitrombotico e la chiara spiegazione delle possibili complicanze e di come gestirle. Per una corretta conduzione della terapia è necessario monitorarne la qualità mediante frequenti rivalutazioni dei pazienti e della loro **aderenza alle prescrizioni**: si stima che perfino tra i pazienti complianti, seguiti in centri che si occupano del monitoraggio della terapia con AVK, il tempo medio in range terapeutico (TTR) è intorno al 65-70% a fronte di un significativo incremento del rischio di emorragie maggiori potenzialmente fatali nei soggetti con INR labile, proporzionale ai valori stessi dell'INR¹⁰. A questo proposito, dato che i **nuovi anticoagulanti orali** non richiederanno il monitoraggio dei parametri coagulativi^{17, 18}, questi farmaci potrebbero rappresentare una valida alternativa nei pazienti che non riescono ad ottenere un controllo ottimale dell'INR. Inoltre, i nuovi anticoagulanti orali, ormai prossimi ad entrare nell'uso clinico, dabigatran, rivaroxaban ed apixaban si sono dimostrati efficaci almeno quanto il warfarin nel prevenire il tromboembolismo, con un importante vantaggio in termini di sanguinamento in quanto l'incidenza di emorragia intracranica è risultata inferiore dal 33% al 60% rispetto al warfarin, su un totale di più di 50.000 pazienti, considerando i risultati dei tre studi di non inferiorità¹⁹. Tuttavia, un

potenziale problema che può scaturire dalla somministrazione dei nuovi anticoagulanti è che, a differenza delle eparine e del warfarin, non esiste un antidoto in grado di neutralizzare la loro attività in caso di sovradosaggio o di sanguinamento anche se studi preliminari suggeriscono che i concentrati di complesso protrombinico possano almeno parzialmente invertire l'effetto anticoagulante di rivaroxaban e dabigatran^{20, 21}. Va tuttavia ricordato che il migliore antidoto dei nuovi farmaci è la loro breve emivita che rende rara la necessità di un rapido reversal della loro azione. Inoltre, è importante tener presente che i principali fruitori dei nuovi farmaci saranno i pazienti anziani i quali sono in genere affetti da polipatologie tra cui l'insufficienza renale e la disfunzione epatica e non è chiaro se il loro utilizzo in questi contesti sia meno pericoloso, poiché negli studi clinici sono solitamente esclusi tali categorie di pazienti. Senza dubbio, anche i pazienti in trattamento con i nuovi anticoagulanti avranno bisogno di particolari attenzioni e dovranno essere seguiti dal medico di famiglia o dai centri di riferimento per la terapia anticoagulante per monitorare gli effetti dei farmaci, valutare la compliance e determinare la durata del trattamento^{21, 22}. Un'altra possibile strategia di safety per la gestione dei pazienti ad elevato rischio emorragico consiste nel cercare delle **possibili alternative all'anticoagulazione**. I dati della letteratura dimostrano che l'**aspirina da sola** non è efficace nella prevenzione del rischio tromboembolico e determina comunque un incremento delle emorragie intracraniche di circa il 40% rispetto a nessuna terapia²³; anche l'associazione di **clopidogrel più aspirina**, sebbene comporti una significativa riduzione del rischio tromboembolico rispetto alla sola aspirina, è gravata da un incremento dell'87% del rischio di emorragie intracraniche, di poco inferiore a quello determinato dall'assunzione degli anticoagulanti²⁴. Pertanto, nei pazienti ad elevato rischio embolico e altrettanto elevato rischio di sanguinamento, tale da controindicare la terapia con anticoagulanti, una valida alternativa può essere rappresentata dall'**intervento di chiusura dell'auricola**: i risultati dello studio PROTECT AF dimostrano infatti che l'approccio chirurgico, se eseguito da operatori esperti, non è inferiore alla terapia con warfarin in termini di prevenzione del rischio tromboembolico²⁵.

Bibliografia

1. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 31: 2369-2429.
2. Esc Committee for practice Guidelines. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-2747.
3. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006; 37: 447-451.
4. Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet* 2012; 379: 648-661.
5. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011; 13: 723-746.
6. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-1100.
7. Shulman S, Kearon C on behalf the subcommittee on control of anticoagulation on the Scientific and Standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations and antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-694.
8. Vitry AI, Roughead EE, Ramsay EN, et al. Major bleeding risk associated with warfarin and co-medications in the elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 1057-1063.
9. Prisco D, Cenci C, Silvestri E, et al. The risk stratification in atrial fibrillation. *Intern Emerg Med* 2012; 7 Suppl 3: S233-240.
10. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. *POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYNY WEWNĘTRZNEJ* 2012; 122.
11. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012; 125: 2298-2307.
12. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, et al. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 999-1002.
13. Del Conde I, Halperin JL. Ineligibility for anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *The Am J Med* 2013; 126: 105-111.
14. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713-719.
15. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374: 534-542.
16. Fang MC, Go AS, Chang Y. A new risk scheme for predict warfarin-associated hemorrhage. The ATRIA Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 395-401.
17. Pengo V. Laboratory testing during direct oral anticoagulant treatment? Yes. *Intern Emerg Med* 2013; May 21.
18. Di Minno G, Ricciardi E, Scalera A. Laboratory testing during direct oral anticoagulant treatment? No. *Intern Emerg Med* 2013; May 21.
19. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573-1579.
20. Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomized crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012; 108: 217-224.
21. Franchini M, Mannucci PM. A new era for anticoagulants. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 562-568.
22. Di Minno G, Russolillo A, Gambacorta C, et al. Improving the use of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 288-294.
23. Hart RG, Halperin JL, McBride R, et al. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 2000; 57: 326-332.
24. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-2078.
25. Fuller CJ, Reisman M. Stroke prevention in atrial fibrillation: atrial appendage closure. *Curr Cardiol Rep* 2011; 13: 159-166.