



Organo ufficiale  
della Società Italiana  
di Gerontologia e Geriatria



# GIORNALE DI GERONTOLOGIA

Ipertensione resistente nell'anziano

Terapia antitrombotica domiciliare nel paziente geriatrico  
con fibrillazione atriale

Effetto degli estratti di papaya fermentata sullo stress ossidativo  
in pazienti con Malattia di Alzheimer

PASSI d'Argento

Occlusione intestinale nell'anziano

Emofilia A acquisita

La fibrillazione atriale nel paziente geriatrico

Agosto 2013

Volume LXI

Numero 4

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



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

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)

### *Geriatria 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

Lisa Andreazzi  
Giornale di Gerontologia  
Pacini Editore S.p.A.  
Via Gherardesca - 56121 Pisa  
Tel. 050 3130285 • Fax 050 3130300  
landreazzi@pacineditore.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**  
Giuseppe Paolisso

**Edizione**  
Pacini Editore S.p.A.  
Via Gherardesca - 56121 Pisa  
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300  
info@pacineditore.it

## SOMMARIO

### Articolo di aggiornamento

#### Review

- Iperensione resistente nell'anziano: definizione e strategie terapeutiche  
*Resistant hypertension in the elderly: definition and therapeutic strategies*  
F. Cacciatore, F. Mazzella, C. Gaudiosi, M. Schiavone, A. Magliocca, M.T. Del Genio, C. Basile, P. Abete 183

### Articoli originali

#### Original articles

- Terapia antitrombotica domiciliare nel paziente geriatrico con fibrillazione atriale: appropriatezza prescrittiva e fattori correlati  
*Home antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation: prescription appropriateness and factors related*  
G. Brombo, M. Cavicchi, E. Savino, L. Bianchi, G. Zuliani, S. Volpato 191
- Effetto degli estratti di papaya fermentata sullo stress ossidativo in pazienti con Malattia di Alzheimer  
*Effects of fermented papaya powder on oxidative stress in Alzheimer Disease*  
M. Barbagallo, M. Belvedere, A. Di Prima, S. Miraglia, L.J. Dominguez 199
- PASSI d'Argento: messa a regime e prospettive del sistema di sorveglianza nazionale della popolazione ultra64enne. I risultati della sperimentazione nazionale con particolare attenzione all'attività fisica  
*Silver steps (PASSI d'Argento): setting up a national surveillance system of the population aged over 64. The results of the national experimental survey with a focus on physical activity*  
B. Contoli, A. De Luca, R.M. Ferrelli, A. Baldi, M.C. Antoniotti, E. Bianco, L. Biscaglia, G. Carrozzi, L. Chiti, M. Cristofori, T. Di Fiandra, A. Dittami, M. Maurici, L. Penna, A. Perra 205

### Casi clinici

#### Case reports

- Occlusione intestinale nell'anziano: un raro caso di ileo biliare in donna di 80 anni  
*Bowel obstruction in the elderly: a rare case of gallstone ileus in 80-year old woman*  
E. Menegatti, F. Fabbian, R. Manfredini, G. Zuliani 217
- Emofilia A acquisita: una patologia rara dell'anziano. Come diagnosticarla, come trattarla. Presentazione di un caso clinico e discussione degli aspetti diagnostici e terapeutici  
*Acquired Haemophilia A: a rare disease in the elderly. How to diagnose, how to treat it. Report of a clinical case and discussion of diagnostic and therapeutic aspects*  
B. Anaclerico, M. Cedrone, S. Antonaci, F. Montella 220

### Articolo di aggiornamento

#### Review

- La fibrillazione atriale nel paziente geriatrico  
*Atrial fibrillation in the elderly*  
G. Testa, M. Schiavone, G. Gargiulo, A. Langellotto, D. Marandola, A. Magliocca, C. Basile, G. Galizia, D. Della-Morte, F. Cacciatore, P. Abete 228

## ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

REVIEW

Sezione di Geriatria Clinica

## Ipertensione resistente nell'anziano: definizione e strategie terapeutiche

### Resistant hypertension in the elderly: definition and therapeutic strategies

F. CACCIATORE<sup>1,2</sup>, F. MAZZELLA<sup>1,2</sup>, C. GAUDIOSI<sup>1</sup>, M. SCHIAVONE<sup>2</sup>, A. MAGLIOCCA<sup>2</sup>, M.T. DEL GENIO<sup>2</sup>, C. BASILE<sup>2</sup>, P. ABETE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Istituto Scientifico di Telesse, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Benevento; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Cattedra di Geriatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Resistant hypertension is defined as blood pressure that remains higher than the target values (140/90 mmHg for the general population and 130/80 mmHg for diabetics and patients with chronic renal failure), despite the use of three antihypertensive drugs, including a diuretic to the maximum tolerated dose. "Resistant" hypertension is a clinical entity with high prevalence, in elderly patients. The concept of "pseudo-resistant" hypertension attributed to poor adherence to therapy, to use of hypertensive drugs and to an wrong lifestyle, complicate the diagnosis of "resistant" hypertension. Accurate application of guidelines of pharmacological and not pharmacological treatment of hypertension and the use of devices (i.e., renal denervation and stimulation of the carotid sinus) represent tools to counteract "resistant" hypertension which is often characterized by a poor prognosis, especially in elderly patients.

**Key words:** Resistant hypertension, Pseudo-resistant hypertension, Elderly

L'ipertensione è definita resistente quando i valori di pressione arteriosa (PA) sono superiori ai valori target (140/90 mmHg per la popolazione generale e 130/80 mmHg per i diabetici e i pazienti con insufficienza renale cronica), nonostante l'utilizzo di tre farmaci antipertensivi, tra cui un diuretico alla dose massima tollerata anche tale definizione non dovrebbe essere applicata a soggetti con diagnosi recente di ipertensione<sup>1-4</sup>. Inoltre, bisogna sottolineare che l'ipertensione resistente non è sinonimo di ipertensione non controllata, che invece rappresenta un'entità nosologica che include tutti i pazienti ipertesi i cui valori pressori non sono controllati a causa di un inadeguato regime terapeutico, di una scarsa aderenza alla terapia,

di un'ipertensione arteriosa secondaria non correttamente diagnosticata<sup>1-4</sup>. I pazienti con ipertensione resistente dovrebbero ottenere il controllo dei valori pressori con il dosaggio pieno di 4 o più farmaci anti-ipertensivi e, pertanto, definiti "ipertesi resistenti controllati"<sup>1-4</sup>. Sebbene la definizione attuale di ipertensione resistente sia empiricamente fondata sul numero di farmaci anti-ipertensivi utilizzati, il concetto di ipertensione resistente potrebbe essere allargato all'identificazione di pazienti che hanno un'alta probabilità di avere un'ipertensione da cause reversibili e a pazienti che a causa di valori di PA persistenti possano beneficiare di specifiche considerazioni diagnostiche e terapeutiche.

■ Arrivato in Redazione l'11/10/2012. Accettato il 14/11/2012.

■ Corrispondenza: Francesco Cacciatore, Cardiologia Riabilitativa, Istituto Scientifico di Telesse-Terme, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, via Bagni Vecchi 1, Telesse (BN), Italy - E-mail: francesco.cacciatore@fsm.it

## PREVALENZA

La prevalenza dell'ipertensione resistente non è nota; evidenze da studi clinici ed epidemiologici indicano che il 20-30% degli ipertesi possono richiedere tre o più farmaci per raggiungere l'obiettivo pressorio target di 140/90 mmHg. I dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), mettono in evidenza che solo il 53% degli ipertesi aveva valori di pressione arteriosa < 140/90 mmHg e addirittura solo il 40% degli ipertesi con diabete riusciva a raggiungere il target di PA < 130/80 mmHg<sup>5</sup>. I dati del Framingham Heart Study, evidenziano come solo il 48% degli ipertesi trattati raggiungono valori di pressione arteriosa < 140/90 mmHg e meno del 40% degli ultra-settantacinquenni avevano valori di pressione arteriosa nella norma<sup>6</sup>. Dati derivanti da studi condotti su popolazione anziana in Italia mettono in evidenza che il 75,8% dei soggetti ipertesi aveva valori di PA sistolica > 140 mmHg e che il 20,3% aveva valori di PA diastolica > 90 mmHg; lo studio mostra inoltre come il 7,1% degli ipertesi utilizzzi più di tre farmaci antipertensivi sia da considerare quindi resistente e che ben il 92,9 % sia "pseudo-resistente"<sup>7</sup>. Questo dato molto elevato è soprattutto da ricondurre al fatto che gran parte della popolazione degli ipertesi anziani, almeno nell'osservazione fatta all'inizio degli anni novanta, aveva un sotto-trattamento: solo il 17,3% non era in trattamento farmacologico antipertensivo sebbene avesse valori medi di PAS di  $153 \pm 18$ <sup>8,9</sup>. Questi dati sono in linea con quanto si osserva in studi condotti in Europa che mostrano dati peggiori in cui la prevalenza di ipertensione resistente va dal 60 all'81%<sup>10</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

Nonostante l'assenza di studi specifici, si può ottenere indirettamente una stima dell'entità del fenomeno dalla valutazione dei trials clinici in cui la terapia viene intensificata fino al raggiungimento del target pressorio ("drug titration"). Nello studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack), che rappresenta il trial più ampio, condotto in una coorte di oltre 40.000 pazienti ipertesi, si evidenziava che il 27% assumeva più di tre farmaci, ma solo i 2/3 di essi raggiungeva alla fine dello studio il target pressorio di 140/90 mmHg, con una stima approssimativa di prevalenza di

ipertensione resistente del 15%<sup>11</sup>. Nelle popolazioni a più alto rischio cardiovascolare, come quella diabetica e nefropatica, in cui le Linee Guida Internazionali raccomandano livelli di PA più bassi, la prevalenza di ipertensione non controllata aumenta. I dati del NHANES III relativi ai pazienti affetti da insufficienza renale cronica, documentano che solo il 37% di essi presenta valori di PA inferiori a 130/80 mmHg e solo il 25% dei pazienti con diabete mellito presenta PA inferiore a 130/85 mmHg<sup>12</sup>. Recentemente è stato pubblicato il primo studio centrato sull'epidemiologia dell'ipertensione resistente che ha evidenziato, in una popolazione di 205.750 pazienti con diagnosi di ipertensione e in trattamento farmacologico, uno sviluppo nel 1,9% di ipertensione resistente dopo 1.5 anni dall'inizio della terapia. Questi pazienti erano più spesso uomini, diabetici e soprattutto anziani. Dopo 3.8 anni di follow-up, la frequenza di eventi cardiovascolari (morte, infarto miocardico, insufficienza cardiaca, ictus e insufficienza renale) era più alta nei pazienti con ipertensione resistente 18,0% versus 13,5% ( $p < 0,001$ )<sup>1-3 13</sup>.

## PSEUDO-RESISTENZA

Prima di definire il paziente resistente bisogna escludere la cosiddetta "pseudo-resistenza" e identificare i fattori reversibili che possono interferire sul controllo della PA (Tab. I, Fig. 1). Il termine di "pseudo-resistenza" si riferisce al mancato raggiungimento del target pressorio "apparente", in presenza di un appropriato trattamento antipertensivo. Il mancato trattamento di alti valori di pressione arteriosa è uno dei maggiori determinanti dell'ipertensione "pseudo resistente". Una recente analisi condotta sui dati del NHANES dimostra come la prevalenza dell'ipertensione non controllata negli Stati Uniti si sia ridotta dal 1988-1994 al 2005-2005 dal 73,2 al 53,2% e che ciò sia sostanzialmente legato alla maggiore determinazione degli

**Tab. I.** Cause di ipertensione pseudo-resistente.

- Errori di misurazione della pressione (manicotto piccolo)
- Effetto camice bianco
- Scarsa aderenza del paziente alla terapia prescritta (effetti collaterali, deficit cognitivo, incapacità a gestire le medicine)
- Dosi non adeguate del farmaco prescritto
- Inerzia da parte del medico nel cambiare o adeguare il dosaggio del farmaco

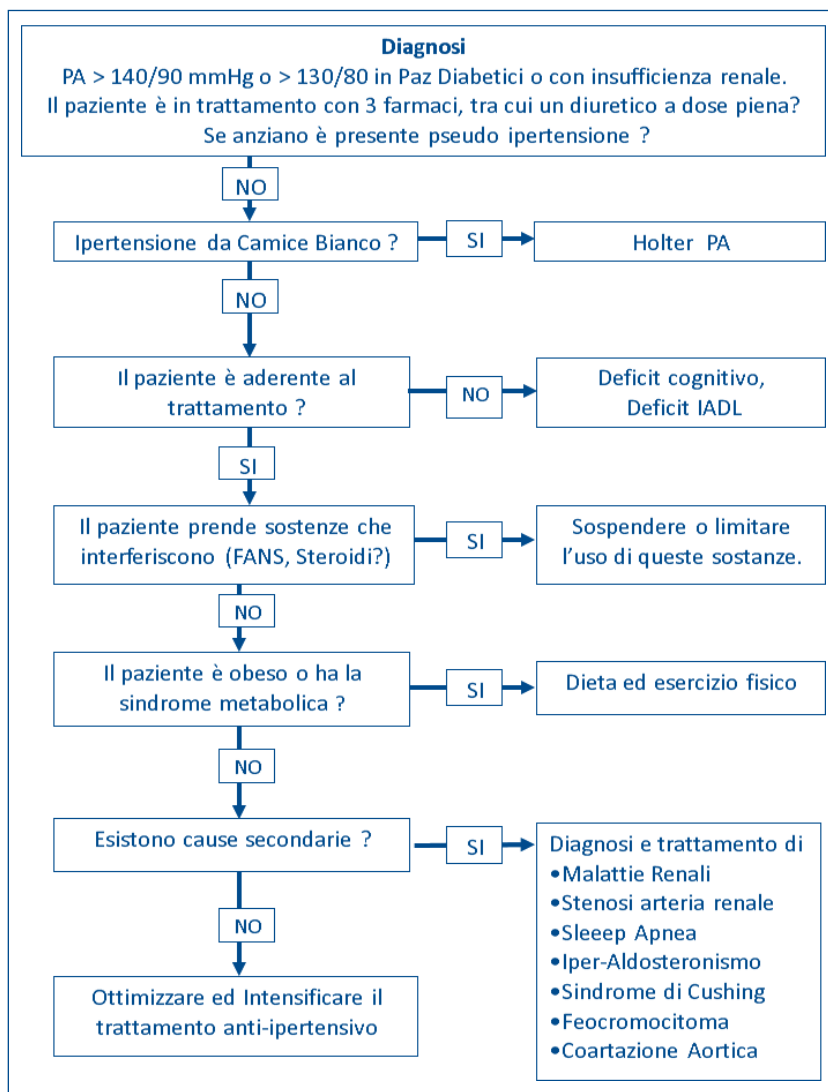


Fig. 1. Percorso Diagnostico ipertensione resistente.

operatori sanitari a superare “l’inerzia”, intesa come “riconoscimento del problema e coerente tentativo di ridurre i valori di PA”. Questo fenomeno si è ridotto dal 37,8 al 28,4% nello studio NHANES <sup>14</sup>.

Lo studio NHANES ha analizzato i fattori responsabili di uno scarso controllo della pressione arteriosa, identificando l’insufficienza renale cronica, il sesso femminile, la razza nera, l’obesità, il diabete, la presenza di uno score di rischio cardiovascolare calcolato secondo i Criteri di Framingham > 10% ma soprattutto l’età avanzata come predittori di ipertensione resistente. Altre cause di ipertensione pseudo-resistente sono l’inadeguata tecnica di misurazione della PA, l’ipertensione da Camice Bianco (WCE: White

Coat Effect) e la scarsa adesione alla terapia antipertensiva <sup>1-4</sup>. Secondo le raccomandazioni delle Linee Guida la misurazione della PA dovrebbe essere effettuata in ambiente tranquillo, dopo che il paziente è stato seduto per almeno cinque minuti, con il braccio posizionato all’altezza del cuore e impiegando un bracciale di misura adeguata alla grandezza del braccio <sup>15</sup>. Si è stimato, infatti, che un bracciale troppo piccolo o troppo stretto può sovrastimare la PA sistolica di 5-15 mmHg (“cuff hypertension”). Il valore di PA deve essere la media di tre misurazioni eseguite a intervalli di 1-2 minuti. La misurazione, inoltre deve essere effettuata a distanza di almeno 15-30 minuti dall’assunzione di fumo e di caffè <sup>15</sup>. Il monitoraggio della PA per 24 ore (ABPM: Ambulatory Blood Pressure Monitoring) permette l’identificazione del WCE, definito come il riscontro di elevati valori di PA durante la visita clinica, a fronte di valori normali all’ABPM. In questi ultimi venti anni diversi studi hanno dimostrato il maggior valore prognostico dell’ABPM rispetto alla misurazione clinica nella popolazione ipertesa <sup>16-19</sup>. Recentemente, uno studio condotto su 109 pazienti ipertesi resistenti evidenziava che l’ABPM rappre-

senta un fattore predittivo indipendente di mortalità, dimostrando che i pazienti “veri resistenti” (ipertesi anche all’ABPM) presentavano una più elevata mortalità a 5 anni rispetto ai pazienti “pseudo-resistenti” (con ABPM normale) <sup>20</sup>. Il WCE sembra essere una condizione abbastanza comune, essendo dimostrabile in circa il 25% dei pazienti ipertesi sottoposti ad ABPM e deve essere sospettata soprattutto in caso di elevati livelli di PA alla misurazione clinica in assenza di danno d’organo significativo<sup>21</sup>. Nel paziente anziano va considerata che la possibilità di avere letture sovrastimate è più alta a causa della diffusa calcificazione delle arterie e quindi la non completa collassabilità del vaso e quindi alterate letture dei valori di PA <sup>1-4</sup>.

## ADESIONE ALLA TERAPIA

L'adesione alla terapia antipertensiva va sempre analizzata scrupolosamente. In alcuni studi si è evidenziato, infatti, che quasi la metà dei pazienti ipertesi entro il primo anno dalla diagnosi interrompe la terapia<sup>22</sup> e, a distanza di 10 anni, la percentuale di pazienti che continuavano la terapia prescritta si riduce ulteriormente<sup>23</sup>. Le principali cause della scarsa compliance sono rappresentate soprattutto dal timore di effetti collaterali, da piani terapeutici complicati, da una scarsa comunicazione medico-paziente e in alcuni paesi, come gli Stati Uniti, anche dai costi della terapia<sup>24</sup>. Nella valutazione dell'ipertensione resistente si deve tener conto, inoltre, dei cosiddetti fattori reversibili che sono fondamentalmente correlati allo stile di vita, soprattutto tabagismo e alcolismo, alle abitudini alimentari, come la dieta ricca di sale, obesità e all'assunzione di alcuni farmaci (anti-infiammatori non steroidei – FANS, contraccettivi orali, ciclosporina, eritropoietina, ect.). In particolare nell'anamnesi farmacologica deve essere indagata la cronica assunzione di FANS, comunemente impiegati dai pazienti, anche all'insaputa del medico, il cui ruolo nella patogenesi dell'incremento di PA è ampiamente descritto soprattutto nei pazienti con ridotta funzionalità renale (Tabb. II, III)<sup>25</sup>.

La definizione dell'ipertensione resistente seppur arbitraria, in quanto basata sul numero di farmaci impiegati in terapia, è utile per l'identificazione di un particolare gruppo di pazienti, nei quali diventa obbligatorio un approfondimento diagnostico e terapeutico per l'elevato

**Tab. II.** Farmaci che possono interferire con la pressione arteriosa.

### Analgesici

- Antinfiammatori non steroidei (FANS)
- Inibitori selettivi COX-2

### Agenti Simpatomimetici

- Decongestionanti nasali
- Anoressizzanti – pillole per dimagrire
- Cocaina

### Stimolanti

- Methylphenidate – (Ritalin)
- Dexmethylphenidate – (Focalin)
- Dextroamphetamine – (Dexedrine – Dextrostat)
- Amphetamine, methamphetamine (Adderal)
- Modafinil – Provigil

**Tab. III.** Sostanze che possono interferire con la pressione arteriosa.

- Alcool
- Contraccettivi orali
- Ciclosporina
- Eritropoietina
- Liquirizia
- Composti a base di erbe: ephedra; ma huang, ginseng

**Tab. IV.** Cause secondarie di ipertensione resistente.

Comuni	Rare
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome delle apnee ostruttive</li> <li>• Iperaldosteronismo primario</li> <li>• Malattie renali parenchimali</li> <li>• Stenosi arteria renale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feocromocitoma</li> <li>• Malattia di Cushing</li> <li>• Iperparatiroidismo</li> <li>• Coartazione aortica</li> <li>• Tumore intracranico</li> </ul>

rischio di ipertensione secondaria ed eventi cardiovascolari e renali. Tra le cause più frequenti di ipertensione è la sindrome delle “apnee notturne” che contribuisce in modo rilevante all'incremento dell'ipertensione resistente, soprattutto negli ultimi anni, in cui la prevalenza di queste condizioni è estremamente aumentata a causa dell'aumento dell'obesità. Un'attenta anamnesi in pazienti con ipertensione resistente, rivolta a identificare segni e sintomi della sindrome delle apnee notturne (russamento, facile stancabilità, facile addormentamento, nicturia) va condotta nel tentativo di identificare la malattia e orientare il paziente a un approfondimento diagnostico (polisonnografia) per eventuale trattamento protesico con ventilatore a pressione positiva, che è dimostrato agire in modo efficace non solo nel controllo della sindrome apnoica, ma anche nel controllo della PA (Tab. IV, Fig. 1)<sup>1-4</sup>.

## MECCANISMO E FATTORI RESPONSABILI

I principali meccanismi chiamati in causa per spiegare la resistenza alla terapia antipertensiva sono rappresentati dall'espansione di volume e da un aumento dei livelli di aldosterone, campanello d'allarme per patologie renali e/o ormonali<sup>1-4</sup>. Negli ultimi anni si è ipotizzato che in alcuni soggetti il sodio abbia un ruolo centrale, non solo nel meccanismo volume-dipendente, ma anche come mediatore di complessi meccanismi di regolazione della vasocostrizione (sodio-sen-

sibilità pressoria). I pazienti sodio-sensibili sono caratterizzati da un'abnorme risposta ipertensiva alla somministrazione di anche minime quantità di sodio, indipendentemente dall'espansione del volume extracellulare, e, allo stesso modo, presentano una sensibile risposta antipertensiva alla ridotta introduzione di sale<sup>26</sup>. Il riscontro di elevati livelli di aldosterone giustifica l'impiego di farmaci antialdosteronici nei pazienti resistenti alla terapia antipertensiva, farmaci che tuttavia risultano sconsigliati nei pazienti con insufficienza renale cronica per l'effetto iperkaliemizzante<sup>27</sup>.

Altri fattori che contribuiscono all'ipertensione resistente sono certamente alcune classi di farmaci che possono determinare aumento dei valori di PA (Tab. II)<sup>28</sup>. I farmaci anti-infiammatori non steroidei sono una causa frequente del peggioramento del controllo dei valori pressori, aumentando mediamente di circa 5 mmHg, in parte per l'inibizione della produzione renale delle prostaglandine con una riduzione nel flusso renale seguito da ritenzione di sodio e liquidi<sup>29</sup>. I FANS inoltre interferiscono con tutti i farmaci anti-ipertensivi a esclusione dei calcio-antagonisti e il loro effetto è maggiormente evidente in pazienti con ridotta funzione renale<sup>30</sup>. Gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2 hanno effetti simili a quelli esercitati dai FANS sul controllo pressorio così come agenti simpatico-mimetici (decongestionanti nasali, anoressizzanti, cocaina, amfetamine), contraccettivi orali, glucocorticoidi, steroidi anabolizzanti, eritropoietina e ciclosporina sono farmaci che interferiscono con il controllo dei valori pressori<sup>1-3</sup>. La liquirizia, alcune erbe (ma huang, ginseng, ect.), e la cocaina agiscono nell'aumentare i valori di PA (Tab. III)<sup>1-3</sup>. Concetto estremamente importante è l'effetto variabile di queste sostanze da soggetto a soggetto: per alcuni la variazione è assolutamente

minima, ma altri hanno rilevanti modifiche dello stato pressorio<sup>1-3</sup>.

Un punto centrale responsabile di molte cause di ipertensione resistente è l'eccesso di consumo di sale con conseguente sovraccarico di liquidi<sup>1-3 31</sup>. Dati derivanti da studi clinici dimostrano che il 90% dei pazienti con ipertensione resistente hanno volumi espansi di plasma<sup>32</sup> con la maggioranza dei pazienti con un consumo medio di sodio > 10g/die<sup>33</sup>. La riduzione del consumo di sale < 3 gr/die è associato a una modesta riduzione dei valori di PA, che risulta invece significativamente maggiore nei pazienti anziani (le linee guida suggeriscono un consumo di sodio in un iperteso di 2,4 g/die<sup>34 35</sup>).

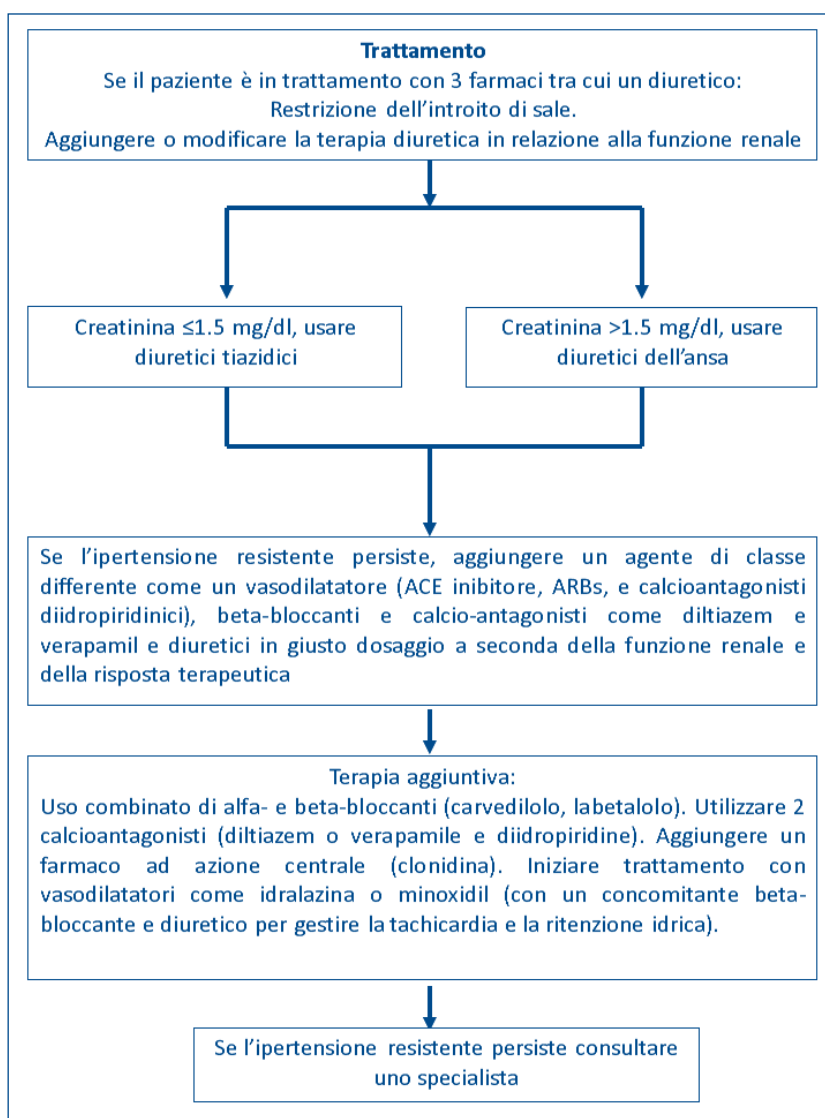


Fig. 2. Terapia Ipertensione Resistente.



Tuttavia, la causa più comunemente sottovalutata nella patogenesi dell'ipertensione resistente è il danno parenchimale a carico del rene. La malattia renale è, infatti, la causa più frequente di ipertensione secondaria e il suo mancato riconoscimento conduce a una valutazione che potrebbe essere non corretta nella scelta del farmaco antiipertensivo e del suo dosaggio. Ad esempio la funzione renale è centrale nella scelta del diuretico da utilizzare, dove è preferibile usare il diuretico tiazidico in pazienti con funzione renale conservata (creatinina < 1,5 mg/dl), preferendo tiazidici a lunga durata di azione – idroclorotiazidici e orientare la scelta verso diuretici dell'ansa per pazienti con creatinina > 1,5 mg/dl, raddoppiando il dosaggio con assunzione pomeridiana nei casi in cui i valori di PA rimangono elevati. Il mancato e non corretto utilizzo del diuretico è dimostrato essere la prima causa di ipertensione resistente (Fig. 2) <sup>36</sup>.

## TERAPIA DELL'IPERTENSIONE RESISTENTE

Il trattamento dell'ipertensione resistente non può prescindere da un trattamento non farmacologico che dovrebbe prevedere dieta ipocalorica/ipolipidica/iposodica, esercizio fisico aerobico regolare praticato per almeno 30 min al giorno e l'uso moderato di alcolici <sup>2 37 38</sup>. La terapia farmacologica è indicata nella Figura 2 <sup>4</sup>. Negli ultimi anni sono state adottate nel trattamento dell'ipertensione resistente alcune tecniche invasive come la denervazione renale e la stimolazione seno-carotidea. La denervazione renale, procedura chirurgica mininvasiva, prevede l'inserimento di un catetere all'interno dell'arteria renale, attraverso il quale mediante stimolo a radiofrequenza (mediante 38 minuti) vengono disattivate selettivamente le terminazioni del nervo simpatico, che influisce sul funzionamento e sulla risposta degli organi principali responsabili della regolazione della pressione: il cervello, il cuore, i reni e i vasi, producendo una riduzione della PA rispetto ai valori di partenza. Nello studio "Symplicity HTN-1", 153 pazienti in 19 centri in Australia, Europa e Stati Uniti hanno raggiunto una riduzione media della pressione arteriosa di 33/19 mmHg a 36 mesi (n = 24) rispetto ai valori basali. Una percentuale crescente di pazienti che hanno completato il follow-up ha avuto una riduzione di almeno 10 mmHg della PA sistolica. A 6 mesi il 71% dei pazienti

è stato classificato come responder; la percentuale è salita al 100% tra i pazienti che hanno completato il follow-up di 3 anni. La procedura in questo studio è stata senza complicanze nel 97% dei pazienti (149 of 153). Le 4 complicanze peri-procedurali sono stati 3 pseudoaneurismi e 1 dissezione di arteria renale <sup>39</sup>. Successivamente, il trial "Symplicity HTN-2", uno studio internazionale, multicentrico, prospettico, randomizzato e controllato che ha valutato la sicurezza e l'efficacia della procedura in 24 centri selezionati, dove 106 pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, o per essere sottoposti a denervazione renale o per mantenere solo il trattamento precedente: i pazienti sottoposti alla procedura dopo 12 mesi di follow-up hanno ottenuto un calo significativo della pressione arteriosa (28/10 mmHg dall'inizio), senza differenze significative rispetto al dato riportato dopo 6 mesi di follow-up (32/12 mmHg) <sup>40</sup>. Tali risultati hanno condotto European Society of Hypertension a esprimere interesse riguardo all'utilizzo della denervazione renale per pazienti che non riescono a raggiungere i livelli ottimali di pressione arteriosa, nonostante l'assunzione di numerosi farmaci <sup>41</sup>.

Altro metodo proposto è e la stimolazione seno-carotidea. Il sistema include un generatore di impulsi impiantabile, derivazioni per seni carotidei, sistema di programmazione esterna. Il sistema è stato progettato per attivare elettricamente i barocettori carotidei, che sono i sensori naturali di regolazione cardiovascolare del nostro organismo. Quando i barocettori si attivano, inviano segnali al cervello lungo i percorsi neurali, dove vengono interpretati come aumento di PA. Il cervello reagisce a questo percepito aumento di PA inviando segnali al sistema cardiovascolare (cuore, vasi sanguigni e reni) con induzione della vasodilatazione e riduzione della produzione degli ormoni anti-stress. Al momento sono presenti in letteratura solo pochi dati, certamente incoraggianti, di studi clinici non randomizzati condotti su un piccolo numero di pazienti <sup>42 43</sup>. Su questa metodica è in atto lo studio Rheos Pivotal Trial, studio prospettico, randomizzato, multicentrico avviato nel febbraio 2007, e che ha previsto un arruolamento di 300 pazienti tra 50 centri USA ed Europa. Tra gli obiettivi principali vi sono la valutazione della sicurezza e dell'efficacia del sistema, intesa come una riduzione sostenuta della PA a 12 mesi e l'indice di eventi avversi correlati alla procedura e al dispositivo stesso.

## CONCLUSIONI

L'ipertensione resistente rappresenta un'entità clinica sempre più prevalente soprattutto nel paziente anziano. La sovrapposizione del concetto di "pseudo-resistenza", da attribuire alla scarsa aderenza alla terapia, all'utilizzo di farmaci ipertensivanti e a un non corretto stile di vita, complicano la diagnosi di ipertensione resistente.

Una precisa applicazione delle linee guida nel trattamento "farmacologico" e "non farmacologico" dell'ipertensione arteriosa e il recente utilizzo di dispositivi quali la denervazione renale e la stimolazione seno-carotidea rappresentano gli strumenti terapeutici adeguati a fronteggiare questa forma di ipertensione arteriosa, molto spesso a prognosi infausta soprattutto nel paziente anziano.

L'ipertensione è definita resistente quando i valori di pressione arteriosa (PA) sono superiori ai valori target (140/90 mmHg per la popolazione generale e 130/80 mmHg per i diabetici e i pazienti con insufficienza renale cronica), nonostante l'utilizzo di tre farmaci antipertensivi, tra cui un diuretico alla dose massima tollerata. L'ipertensione resistente rappresenta un'entità clinica sempre più prevalente soprattutto nel paziente anziano. La sovrapposizione del concetto di "pseudo-resistenza", da attribuire alla scarsa aderenza alla terapia, all'utilizzo di farmaci ipertensivanti e ad un non corretto stile di vita, complicano la diagnosi di ipertensione resistente. Una precisa applicazione delle linee guida nel trattamento "farmacologico" e "non farmacologico" dell'ipertensione arteriosa e il recente utilizzo di dispositivi quali la denervazione renale e la stimolazione seno-carotidea rappresentano gli strumenti terapeutici adeguati a fronteggiare questa forma di ipertensione arteriosa, molto spesso a prognosi infausta, soprattutto nel paziente anziano.

**Parole chiave:** Ipertensione arteriosa resistente, Ipertensione pseudo-resistente, Anziano

## BIBLIOGRAFIA

- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al.; American Heart Association Professional Education Committee. *Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research*. *Circulation* 2008;117:e510-26.
- Sarafidis PA, Bakris GL. *Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment*. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1749-57.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. *Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients*. *Circulation* 2012;125:1635-42.
- Moser M, Setaro JF. *Clinical practice. Resistant or difficult to-control hypertension*. *N Engl J Med* 2006;355:385-92.
- Hajjar I, Kotchen TA. *Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000*. *JAMA* 2003;290:199-206.
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. *Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community*. *Hypertension* 2000;36:594-9.
- Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, et al. *The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population*. *Osservatorio Geriatrico Campano Group*. *J Hypertens* 1997;15:135-42.
- Cacciatore F, Gallo C, Ferrara N, et al. *Morbidity patterns in aged population in southern Italy. A survey sampling*. *Arch Gerontol Geriatr* 1998;26:201-13.
- Cacciatore F, Abete P, de Santis D, et al. *Mortality and blood pressure in elderly people with and without cognitive impairment*. *Gerontology* 2005;51:53-61.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. *Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States*. *Hypertension* 2004;43:10-7.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. *JAMA* 2002;288:2981-97.
- Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM, et al. *Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States*. *Hypertension* 2005;45:1119-24.
- Della Morte D, Abete P, Gallucci F, et al. *Transient ischemic attack before nonlacunar ischemic stroke in the elderly*. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:257-62.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN, et al. *Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008 BM*. *Circulation* 2011;124:1046-58.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. *Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure*. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. *Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure*. *Hypertension* 2006;47:846-53.
- Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. *Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring*

- 10-year follow-up from the Obasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:508-15.
- 18 Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al.; Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-15.
- 19 Segà R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777-83.
- 20 Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2008;168:2340-6.
- 21 Minutolo R, Borrelli S, Scigliano R, et al. Prevalence and clinical correlates of white coat hypertension in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2217-23.
- 22 Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* 2005;23:2093-100.
- 23 Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, et al. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005;23:2101-7.
- 24 Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998;339:1957-63.
- 25 Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-40.
- 26 Rodriguez-Iturbe B, Romero F, Johnson RJ. Pathophysiological mechanisms of salt-dependent hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007;50:655-72.
- 27 Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008;168:1159-64.
- 28 Grossman E, Messerli FH. Secondary hypertension: interfering substances. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:556-66.
- 29 Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do non steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.
- 30 Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension* 2000;36:461-5.
- 31 Galizia G, Abete P, Mussi C, et al. Role of early symptoms in assessment of syncope in elderly people: results from the Italian group for the study of syncope in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:18-23.
- 32 Graves JW, Bloomfield RL, Buckalew VM Jr. Plasma volume in resistant hypertension: guide to pathophysiology and therapy. *Am J Med Sci* 1989;298:361-5.
- 33 Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, et al. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:805-12.
- 34 Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med* 2001;135:1019-28.
- 35 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- 36 Singer GM, Izhar M, Black HR. Goal-oriented hypertension management: translating clinical trials to practice. *Hypertension* 2002;40:464-9.
- 37 Della-Morte D, Guadagni F, Palmirotta R, et al. Genetics of ischemic stroke, stroke-related risk factors, stroke precursors and treatments. *Pharmacogenomics* 2012;13:595-613.
- 38 Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, et al. High level of physical activity preserves the cardioprotective effect of pre-infarction angina in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1357-65.
- 39 Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911-7.
- 40 Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-9.
- 41 Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH position paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012;30:837-41.
- 42 Heusser K, Tank J, Engeli S, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2010;55:619-26.
- 43 Abete P, Testa G, Della-Morte D, et al. Treatment for chronic heart failure in the elderly: current practice and problems. *Heart Fail Rev* 2013;18:529-51.

## ARTICOLO ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLE

Sezione di Geriatria Clinica

## Terapia antitrombotica domiciliare nel paziente geriatrico con fibrillazione atriale: appropriatezza prescrittiva e fattori correlati

### Home antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation: prescription appropriateness and factors related

G. BROMBO, M. CAVICCHI, E. SAVINO, L. BIANCHI, G. ZULIANI, S. VOLPATO

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Medicina Interna, Gerontologia e Nutrizione Clinica, Università di Ferrara, Ferrara, Italia

**Introduction.** Atrial fibrillation (AF), a common geriatric disease, is associated with increased risk of death mainly due to cardioembolic stroke. Guidelines for AF suggest that the choice to use an antithrombotic therapy should be based on thromboembolic and bleeding risks. The aim of the study was to investigate domiciliary treatment in elderly patients with AF, to evaluate its appropriateness on the basis of guidelines and, if the therapy was inappropriate, to identify factors that limit the correct therapeutic prescription.

**Methods.** We examined the appropriateness of antithrombotic therapy and factors (socio-demographic characteristics, home therapy, medical conditions, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED score) potentially involved in the treatment choice in 189 elderly patients with AF admitted to our department of Internal Medicine.

**Results.** 54.5% of the sample did not take appropriate antithrombotic therapy according to the guidelines. We found a significant correlation among lack of antithrombotic prescription with old age, high bleeding risk and severe disability.

**Discussion.** Most patients, despite a high thromboembolic risk, were not adequately treated due to bleeding risk, old age, social, cognitive and functional conditions. These results reinforce the notion that current guidelines are not sufficiently tailored to complex geriatric patients and that clinicians should decide on treatment options by a thorough evaluation.

**Key words:** Atrial fibrillation, Elderly, Oral anticoagulant therapy, Stroke, Bleeding risk

---

■ Arrivato in Redazione il 21/9/2012. Accettato il 14/11/2012.

■ Corrispondenza: Gloria Brombo, Sezione di Medicina Interna, Gerontologia e Nutrizione Clinica, via Aldo Moro 8, 44124 Cona, Ferrara - Tel. +39 0532 247409 - E-mail: g.brombo@gmail.com

## INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA), tachiaritmia sopraventricolare caratterizzata da attività elettrica atriale caotica e irregolare, è l'aritmia cardiaca di più comune riscontro nella pratica clinica. La prevalenza nella popolazione generale, attualmente di 1-2%, appare in netto aumento rispetto agli anni precedenti, andamento che sembra confermare le previsioni di un incremento negli Stati Uniti di 2-3 volte il numero di pazienti affetti da FA entro l'anno 2050<sup>1,2</sup>. La prevalenza di FA aumenta con l'avanzare dell'età, variando da 0.1% nei soggetti di età inferiore a 55 anni a 9% in quelli di età superiore a 80 anni<sup>2</sup>.

La FA comporta un aumentato rischio di morte di 1,5-1,9 volte, prevalentemente a seguito di fenomeni tromboembolici sistemici, indipendentemente da concomitanti malattie cardiovascolari<sup>3</sup>. In oltre il 70% dei casi gli emboli, a partenza da trombosi dell'atrio o dell'auricola sinistra, interessano la circolazione cerebrale dando luogo a ictus, definiti cardioembolici. Il rischio di ictus tuttavia non è uniforme, variando dallo 0,4% al 12% per anno in base al contesto clinico e al profilo di rischio del paziente. È pertanto importante una corretta stratificazione del rischio<sup>4</sup> tromboembolico dei pazienti con FA ai fini delle scelte terapeutiche, limitando la terapia antitrombotica ai soggetti a maggior rischio. Tale strategia è particolarmente appropriata nel paziente geriatrico, con importante comorbilità e polifarmacoterapia, in quanto maggiormente esposto al rischio di reazioni avverse da farmaci<sup>5</sup>. Attualmente per la stima del rischio tromboembolico vengono utilizzati diversi sistemi di punteggio, fra i quali molto utile risulta essere il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>6</sup>, elaborazione del CHADS<sub>2</sub> risk score<sup>7</sup>, che tiene conto di età, sesso e condizioni cliniche che aumentano il rischio di ictus ischemico. In base al punteggio il rischio tromboembolico viene classificato in elevato, intermedio o basso. Attualmente le linee guida europee ed americane<sup>8,9</sup> raccomandano nei pazienti ad alto rischio la terapia anticoagulante orale (TAO) con warfarin (range INR 2-3) e, nei pazienti che la rifiutano, consigliano l'utilizzo di terapia antiaggregante piastrinica (terapia di associazione con aspirina e clopidogrel o, meno efficacemente, aspirina in monoterapia). Nei pazienti a rischio intermedio la scelta se intraprendere o meno la terapia antitrombotica è discrezionale e deve essere basata sulla fattibilità di un monitoraggio sicuro della TAO e sulla stima del rischio emor-

ragico individuale. Dal momento che le emorragie rappresentano la principale complicanza della TAO, è importante un'adeguata valutazione del rischio di sanguinamento prima di iniziare la terapia anticoagulante. Un sistema utile per la stima del rischio emorragico è il punteggio HAS-BLED, che tiene conto di caratteristiche cliniche, laboratoristiche e farmacologiche che incrementano la probabilità di sanguinamento<sup>10</sup>. Pazienti con punteggi indicativi di alto rischio richiedono maggior cautela nell'uso e nel monitoraggio della terapia antitrombotica e maggior sforzo nel correggere i fattori di rischio emorragico potenzialmente reversibili.

Nonostante la disponibilità di questi strumenti valutativi, l'implementazione della terapia antitrombotica nel paziente geriatrico rimane complessa e i dati della letteratura suggeriscono che questa terapia viene realmente effettuata in una percentuale limitata di soggetti. Nella valutazione del rapporto rischio-beneficio della terapia antitrombotica dovrebbero essere valutati anche altri fattori, che non sono esplicitamente considerati nelle linee guida ma che spesso limitano l'utilizzo della terapia anticoagulante, soprattutto in età avanzata, come per esempio il rischio di cadute, il deterioramento cognitivo o la presenza di dipendenza funzionale<sup>11</sup>.

Lo scopo del nostro studio è stato indagare, in un gruppo di pazienti ricoverati in reparto per acuti con FA parossistica o permanente, il tipo di trattamento antitrombotico effettuato a domicilio e valutarne l'appropriatezza sulla base delle indicazioni delle linee guida. Abbiamo inoltre cercato di identificare, nel caso di mancata aderenza della terapia alle suddette indicazioni, i fattori implicati nella scelta terapeutica che limitano il medico curante nella prescrizione di una corretta terapia.

## MATERIALI E METODI

Sono state analizzate le cartelle cliniche di pazienti ricoverati negli anni 2010 e 2011 nel reparto di Medicina Interna, Gerontologia e Nutrizione Clinica (Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara), che presentavano nella scheda di dimissione ospedaliera la diagnosi di FA. Sono stati inclusi nello studio i pazienti che presentavano una FA cronica o parossistica da almeno due mesi (189 pazienti), escludendo pertanto i casi di nuova diagnosi.

Tra le caratteristiche socio-demografiche della popolazione di studio sono state prese in considerazione: sesso, età (distinguendo tre fasce d'età: < 75 anni, 75-84 anni, ≥ 85anni), scolarità (bassa se inferiore a 5 anni, media se compresa fra 5 e 8 anni, alta se superiore a 8 anni) e assistenza da parte di un care-giver (non necessaria, coniuge, parente, badante, paziente residente in struttura). È stata inoltre rilevata la terapia farmacologica in atto al momento del ricovero. Il livello di disabilità è stato valutato sulla base del grado di autonomia nelle attività di base del vivere quotidiano attraverso l'indice di Barthel, distinguendo i pazienti secondo il punteggio in autonomi (≥ 90), con disabilità moderata (60-89) o con disabilità grave (< 60).

I parametri ematochimici estrapolati dalle cartelle cliniche ai fini dello studio sono stati: emoglobina (Hb, g/dl), INR, creatinina (mg/dl), transaminasi (ALT e AST, U/l), bilirubina totale (mg/dl). Tali parametri sono stati ottenuti da prelievi ematici eseguiti al momento dell'ingresso in ospedale.

La prevalenza di condizioni patologiche è stata stimata sulla base di criteri standardizzati che includevano informazioni anamnestiche, dati clinici ed esami ematochimici. Sono state considerate le seguenti patologie: declino cognitivo (definito per punteggi di Mini Mental State Examination/MMSE < 24 o di Short Portable Mental Status Questionnaire/SPMSQ < 7), pregresse cadute, TIA e/o ictus cerebrale, scompenso cardiaco, infarto miocardico, alterazioni della funzionalità renale (dialisi cronica, trapianto di rene o insufficienza renale cronica), alterazioni della funzionalità epatica (patologia epatica cronica, livelli di ALT o AST 3 volte superiori alla norma o concentrazioni di bilirubina 2 volte superiori alla norma), pregresso sanguinamento, diverticolosi colica, esofagite, ulcera gastrica e/o duodenale, anemia moderata/grave (Hb < 10 g/dl nelle femmine e < 11 g/dl nei maschi).

Per ciascun paziente è stato infine calcolato il rischio tromboembolico e il rischio emorragico, rispettivamente attraverso i punteggi CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e HAS-BLED. In base al calcolo del punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sono stati assegnati 2 punti in caso di storia di ictus/attacco ischemico transitorio (TIA) o età ≥75 anni e 1 punto per ciascuna delle seguenti condizioni: età 65-74 anni, ipertensione arteriosa, diabete, scompenso cardiaco congestizio/disfunzione ventricolare sinistra, patologia vascolare e sesso femminile<sup>7</sup>. Il calcolo del punteggio HAS-BLED, invece, si è

basato sulla presenza delle seguenti caratteristiche cliniche: ipertensione arteriosa, alterazioni della funzionalità renale e/o epatica, ictus, storia o predisposizione al sanguinamento, alterazioni dell'INR, età superiore a 65 anni, uso di farmaci e/o di alcool<sup>10</sup>.

## ANALISI STATISTICA

Sulla base dell'aderenza della terapia assunta alle linee guida per la FA, i pazienti sono stati suddivisi in due categorie. Per ciascuna categoria è stata valutata la distribuzione delle caratteristiche generali, delle condizioni patologiche e del rischio emorragico e tromboembolico, testando la significatività statistica delle associazioni. L'associazione tra trattamento non conforme alle linee guida e variabili coinvolte, identificate nelle analisi precedenti, è stata valutata con un'analisi di regressione logistica multivariata. L'analisi è stata eseguita attraverso il pacchetto statistico Stata 11.0 per Windows (College Station, TX: Stata Corporation).

## RISULTATI

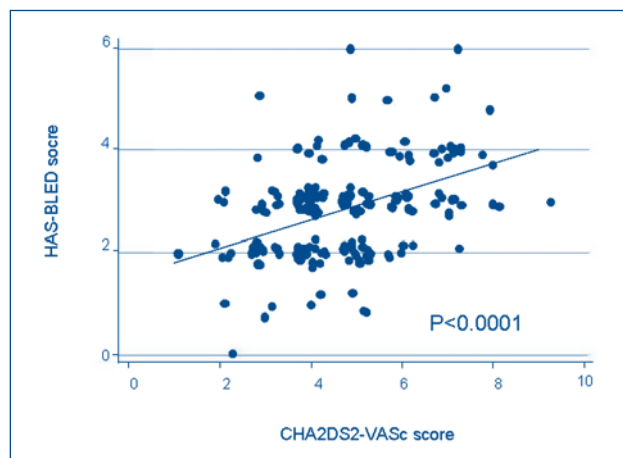
La Tabella I presenta le caratteristiche principali dei partecipanti allo studio. Dei 189 pazienti reclutati circa il 66% presentava FA permanente, mentre il restante 34% FA parossistica. L'età media del campione è risultata di 81,2 anni (DS 7,8), con una lieve prevalenza del sesso femminile (54%). Il care-giver, non necessario nel 43,9% dei pazienti, è risultato essere per lo più un parente (19,6%), una badante (13,8%) o il coniuge (11,6%) e meno frequentemente una struttura residenziale (4,8%). Al momento del ricovero il valore medio di emoglobina era pari a 11,9 g/dl (DS 2,1) e di INR a 2,4 (DS 0,9). Il numero medio di farmaci assunti dai pazienti all'ingresso è risultato essere 5,6 (DS 2,3). Il valore medio del punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc era di 4,7 (DS 1,5) e di HAS-BLED di 2,8 (DS 0,9). Attraverso il calcolo del punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sono stati individuati i pazienti con un rischio tromboembolico medio-alto e quindi meritevoli di terapia anticoagulante. È stata poi analizzata la terapia antitrombotica assunta a domicilio e confrontata con le indicazioni terapeutiche delle linee guida. I pazienti sono stati quindi suddivisi in due gruppi sulla base dell'aderenza del trattamento assunto a tali in-

**Tab. I.** Caratteristiche principali dei pazienti partecipanti allo studio (N = 189).

Caratteristiche popolazione	
<b>Età (N, %)</b>	
< 75 anni	28 (14,8)
75-84 anni	90 (47,6)
≥ 85 anni	71 (37,6)
<b>Sesso (N, %)</b>	
Maschi	87 (46,0)
Femmine	102 (54,0)
<b>Care-giver (N, %)</b>	
Indipendente	83 (43,9)
Coniuge	22 (11,6)
Parenti	37 (19,6)
Badante	26 (13,8)
Struttura	9 (4,8)
Non determinato	12 (6,3)
<b>Fibrillazione atriale (N, %)</b>	
FA permanente	125 (66,1)
FA parossistica	64 (33,9)
<b>Emoglobina, g/dl (media, DS)</b>	
	11,9 (2,1)
<b>INR (media, DS)</b>	
	2,4 (0,9)
<b>Numero farmaci assunti (media, DS)</b>	
	5,6 (2,3)
<b>Punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (media, DS)</b>	
	4,7 (1,5)
<b>Punteggio HAS-BLED (media, DS)</b>	
	2,8 (0,9)

dicazioni ed è emerso che 103 soggetti (54,5%) non erano trattati in modo appropriato secondo le linee guida. I due gruppi sono stati poi confrontati per varie caratteristiche, sia generali che cliniche, che potevano essere implicate nel processo decisionale del medico curante (Tab. II). L'aderenza del trattamento alle indicazioni delle linee guida è risultata significativamente correlata con età ( $p = 0,016$ ), scolarità ( $p = 0,038$ ), disabilità ( $p = 0,047$ ), dipendenza da care-giver ( $p = 0,038$ ), scompenso cardiaco ( $p = 0,032$ ), alterazioni della funzionalità epatica ( $p = 0,055$ ) ed esofagite ( $p = 0,029$ ). È inoltre emersa un'associazione, ma non statisticamente significativa, con declino cognitivo e pregresso sanguinamento.

L'appropriatezza del trattamento dei pazienti è stata successivamente analizzata sulla base del rischio tromboembolico (punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: 0 basso, 1-3 medio, > 3 alto) e del rischio emorragico (punteggio HAS-BLED: 0 basso, 1-3



**Fig. 1.** Correlazione tra punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e punteggio HAS-BLED.

medio, > 3 alto) (Tab. III). È emersa una differenza significativa ( $p = 0,001$ ) a favore del non trattamento, in caso di elevato rischio di sanguinamento. È stata inoltre valutata la correlazione tra punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e punteggio HAS-BLED (Fig. 1) che è risultata significativamente positiva ( $p < 0,0001$ ), anche dopo aggiustamento per sesso ed età, indicando che i pazienti con rischio tromboembolico maggiore hanno anche un più elevato rischio di sanguinamento.

Al fine di identificare i fattori indipendentemente associati alla somministrazione di terapia antitrombotica, le variabili significativamente differenti nei due gruppi di pazienti sono state inserite in un modello di regressione logistica multivariata per la probabilità di non prescrizione della terapia antitrombotica (Tab. IV). È stato in tal modo confermato che hanno maggiore probabilità di non essere sottoposti ad adeguata terapia antitrombotica i pazienti con età più avanzata ( $p = 0,003$  per età 75-84 anni,  $p < 0,001$  per età ≥ 85 anni), elevato rischio di sanguinamento ( $p < 0,001$ ) e grave disabilità ( $p = 0,007$ ). La presenza, invece, di alto rischio tromboembolico ( $p = 0,021$ ) e scompenso cardiaco ( $p = 0,03$ ) aumenta significativamente la probabilità di appropriata somministrazione di terapia antitrombotica.

## DISCUSSIONE

Dall'analisi è emerso che i pazienti anziani ricoverati nel nostro reparto con diagnosi di FA erano prevalentemente molto anziani, affetti da

**Tab. II.** Aderenza del trattamento alle indicazioni delle linee guida in base a caratteristiche selezionate della popolazione di studio (pazienti suddivisi in "trattati secondo le linee guida" e "non trattati secondo le linee guida").

	<b>Trattati (N = 86)</b>	<b>Non trattati (N = 103)</b>	<b>P</b>
<b>Età (N, %)</b>			
< 75 anni	18 (20,9)	10 (9,7)	
75-84 anni	44 (51,2)	46 (44,7)	
≥ 85 anni	24 (27,9)	47 (45,6)	0,016
<b>Sesso (N, %)</b>			
Maschi	43 (50,0)	44 (42,7)	
Femmine	43 (50,0)	59 (57,3)	0,317
<b>Scolarità (N, %)</b>			
Bassa	56 (65,1)	62 (60,2)	
Media	16 (18,6)	12 (11,7)	
Alta	9 (10,5)	9 (8,7)	
Non determinata	5 (5,8)	20 (19,4)	0,038
<b>Autonomia funzionale (N, %)</b>			
Autonomia	40 (46,5)	29 (28,1)	
Disabilità moderata	15 (17,5)	18 (17,5)	
Disabilità grave	16 (18,6)	32 (31,1)	
Non determinata	15 (17,4)	24 (23,3)	0,047
<b>Care-giver (N, %)</b>			
Indipendente	46 (53,5)	37 (35,9)	
Coniuge	10 (11,6)	12 (11,7)	
Parenti	10 (11,6)	27 (26,2)	
Badante	14 (16,3)	12 (11,7)	
Struttura	2 (2,3)	7 (6,8)	
Non determinato	4 (4,7)	8 (7,7)	0,038
<b>Numero farmaci assunti (media, DS)</b>	5,7 (2,2)	5,5 (2,4)	0,492
<b>Fibrillazione atriale (N, %)</b>			
FA permanente	61 (70,9)	64 (62,1)	
FA parossistica	25 (29,1)	39 (37,9)	0,203
<b>Condizioni patologiche (N, %)</b>			
Declino cognitivo	24 (27,9)	40 (38,8)	0,065
Precedenti cadute	8 (9,3)	17 (16,5)	0,146
TIA e/o ictus cerebrale	18 (20,9)	21 (20,4)	0,927
Scopenso cardiaco	36 (42,4)	28 (27,5)	0,032
Infarto miocardico	17 (19,8)	16 (15,5)	0,445
Alterazioni della funzionalità renale	17 (19,8)	19 (18,5)	0,818
Alterazioni della funzionalità epatica	1 (1,2)	7 (6,8)	0,055
Pregresso sanguinamento	6 (7,0)	16 (15,5)	0,068
Diverticolosi colica	7 (8,2)	17 (16,5)	0,091
Esofagite	6 (7,0)	1 (1,0)	0,029
Ulcera gastrica e/o duodenale	5 (5,8)	6 (5,8)	0,997
Anemia moderata/grave	18 (20,9)	32 (31,1)	0,116



**Tab. III.** Aderenza del trattamento alle indicazioni delle linee guida in base al rischio tromboembolico e al rischio emorragico della popolazione di studio (pazienti suddivisi in "trattati secondo le linee guida" e "non trattati secondo le linee guida").

	<b>Trattati (N = 86)</b>	<b>Non trattati (N = 103)</b>	<b>P</b>
<b>Punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (N, %)</b>			
Basso	1 (1,2)	0 (0,0)	
Medio	13 (15,1)	22 (21,4)	
Alto	72 (83,7)	81 (78,6)	0,311
<b>Punteggio HAS BLED (N, %)</b>			
Basso	6 (7,0)	3 (2,9)	
Medio	73 (84,9)	70 (68,0)	
Alto	7 (8,1)	30 (29,1)	0,001

**Tab. IV.** Analisi di regressione logistica multivariata per la probabilità di non prescrizione della terapia antitrombotica.

	<b>Odds Ratio</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>P</b>
75-84 anni	6,36	1,9-21,8	0,003
≥ 85 anni	13,56	3,6-50,8	< 0,001
Punteggio HAS BLED > 3	6,8	2,5-18,7	< 0,001
Punteggio CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc > 3	0,27	0,1-0,8	0,021
Disabilità grave	3,46	1,4-8,6	0,007
Scompenso cardiaco	0,44	0,2-0,9	0,03
Alterazioni della funzionalità epatica	7,41	0,6-89,4	0,115

I.C.: intervallo di confidenza

importante multimorbilità, spesso politrattati, con un elevato rischio tromboembolico cerebrovascolare e, quindi, con indicazione ad assumere TAO a dosi adeguate all'ottenimento di un INR compreso tra 2 e 3. Anche nel nostro campione un'ampia percentuale di pazienti non era trattata con farmaci antitrombotici, risultato in accordo con precedenti studi che avevano già evidenziato come nella pratica clinica sia diffuso un non adeguato trattamento anticoagulante<sup>12 13</sup>. Nel nostro studio il principale fattore associato al mancato trattamento è apparso il rischio di sanguinamento. Si è infatti osservato che la percentuale dei pazienti trattati con warfarin diminuiva all'aumentare del punteggio HAS-BLED, segno di forte attenzione dei medici curanti alle complicanze di sanguinamento della terapia antitrombotica. Confrontando la terapia con il punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc si è notato che non vi era invece una correlazione significativa tra percentuale di trattamento anticoagulante e incremento del rischio tromboembolico, in

quanto un'elevata percentuale di pazienti con punteggi elevati non era in trattamento con warfarin. Questo risultato suggerisce che vi sono altri fattori che il medico curante prende in considerazione nella scelta terapeutica, ma allo stesso tempo dimostra che sembra avere importanza maggiore nel processo decisionale il timore di sanguinamenti rispetto alla prevenzione di eventi ischemici. Studi condotti su pazienti anziani ad alto rischio sia emorragico che tromboembolico dimostrano invece quanto sia più elevato il rischio di eventi avversi di tipo ischemico in chi non assumeva la terapia anticoagulante, rispetto agli eventi di sanguinamento maggiore riscontrati in chi l'assumeva<sup>14</sup>.

Dal nostro studio si può inoltre notare che i pazienti non trattati adeguatamente secondo le linee guida erano quelli più anziani, con maggiore disabilità, dipendenti da un care-giver e con anamnesi positiva per declino cognitivo, alterazioni della funzionalità epatica, pregresso sanguinamento, diverticolosi colica e anemia mode-

rata/grave. In particolare, tra tutti i fattori considerati, sono risultati determinanti nella scelta di non intraprendere terapia con anticoagulanti età avanzata (specie se superiore a 85 anni), grave disabilità funzionale, mentre venivano più frequentemente trattati, indipendentemente da età e rischio di sanguinamento, quelli nei quali la FA si associava a scompenso cardiaco.

Questi dati mettono in risalto l'importante problema che i pazienti con elevato rischio tromboembolico presentano analogamente un alto rischio emorragico. Secondo le linee guida e le più importanti associazioni cardiologiche, anche in questi pazienti la terapia con anticoagulanti ha un bilancio rischio-beneficio positivo, se non sussistono controindicazioni e se presentano buona compliance. Allo stesso tempo le linee guida rimandano al medico il processo decisionale, richiamandolo a valutare sempre caso per caso e, non ultimo, consigliano di valutare attentamente l'affidabilità del paziente nel gestire correttamente la terapia. Tuttavia i risultati del

nostro studio sembrano indicare come il medico trovi difficoltà a implementare i suggerimenti delle linee guida nel paziente molto anziano, a conferma indiretta che la maggior parte delle linee guida non considera sufficientemente le peculiarità cliniche e sociali della popolazione geriatrica<sup>15</sup>.

In conclusione, con la nostra analisi abbiamo dimostrato come le linee guida non riescano a essere completamente esaustive nel processo decisionale del medico e come quest'ultimo debba affidarsi ad una più approfondita valutazione del paziente basata sulla conoscenza delle condizioni cliniche, del grado di autonomia/dipendenza e del livello organizzativo socio-sanitario della realtà in cui vive. Ad ogni modo, andrebbe potenziata la consapevolezza dei medici curanti che le linee guida attribuiscono un maggior beneficio rispetto al rischio nel trattamento anche di quei pazienti che per la loro complessità non vengono solitamente trattati pur avendo un alto rischio tromboembolico.

**Introduzione.** La fibrillazione atriale (FA), patologia frequente negli anziani, comporta un aumentato rischio di morte prevalentemente per ictus cardioembolici. Le linee guida per la FA suggeriscono che la scelta di intraprendere terapia antitrombotica deve basarsi sull'effettivo rischio tromboembolico ed emorragico. Scopo dello studio è stato indagare il trattamento domiciliare di pazienti anziani fibrillanti, valutarne l'appropriatezza sulla base delle linee guida e identificare, in caso di terapia inadeguata, i fattori che limitano la prescrizione della corretta terapia.

**Metodi.** Abbiamo valutato l'appropriatezza della terapia antitrombotica e i fattori (caratteristiche socio-demografiche, terapia domiciliare, patologie, punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e HAS-BLED) potenzialmente coinvolti nella scelta terapeutica attraverso uno studio retrospettivo condotto su 189 pazienti anziani con FA ricoverati nel nostro reparto di Medicina Interna.

**Risultati.** Il 54,5% del campione non assumeva terapia antitrombotica appropriata secondo le linee guida. Significativamente correlati con la scorretta prescrizione sono risultati età particolarmente avanzata, elevato rischio emorragico e grave disabilità.

**Discussione.** Sulla base delle linee guida, gran parte dei partecipanti allo studio, nonostante un elevato rischio tromboembolico, risultava non trattato adeguatamente e i fattori implicati sono apparsi, oltre al rischio emorragico, l'età avanzata e le condizioni sociali, cognitive e funzionali. Questi risultati rinforzano il concetto che le linee-guida attuali non sembrano sufficientemente adeguate alla complessità del paziente geriatrico e che il clinico deve supportare il suo processo decisionale con una più ampia valutazione del paziente.

**Parole chiave:** Fibrillazione atriale, Anziani, Terapia anticoagulante orale, Ictus, Rischio emorragico

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Naccarelli GV, Varker H, Lin J, et al. *Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States*. Am J Cardiol 2009;104:1534-9.
- <sup>2</sup> Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study*. JAMA 2001;285:2370-5.
- <sup>3</sup> Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study*. Circulation 1998;98:946-52.
- <sup>4</sup> Raviele A, Disertori M, Alboni P, et al. *Linee guida AIAC 2012 per la gestione e trattamento della fibrillazione atriale*. Giornale italiano di cardiologia 2011;7-49.
- <sup>5</sup> Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, et al. *Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents*. Am J Geriatr Pharmacother 2006;4:36-41.
- <sup>6</sup> Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. *Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation*. Chest 2010;137:263-72.
- <sup>7</sup> Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. *Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation*. JAMA 2001;285:2864-70.
- <sup>8</sup> Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation*. Europace 2012; Epub ahead of print.
- <sup>9</sup> Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. *2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines*. J Am Coll Cardiol 2011;57:e101-98.
- <sup>10</sup> Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. *A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey*. Chest 2010;138:1093-100.
- <sup>11</sup> Volpato S, Maraldi C, Blè A, et al. *Prescription of antithrombotic therapy in older patients hospitalized for transient ischemic attack and ischemic stroke: the GIFA study*. Stroke 2004;35:913-7.
- <sup>12</sup> Gorin L, Fauchier L, Nonin E, et al. *Prognosis and guideline-adherent antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation and atrial flutter: implications of undertreatment and overtreatment in real-life clinical practice; the Loire Valley Atrial Fibrillation Project*. Chest 2011;140:911-7.
- <sup>13</sup> Landi F, Cesari M, Onder G, et al. *Antithrombotic drugs in secondary stroke prevention among a community dwelling older population*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1100-4.
- <sup>14</sup> 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;125:2298-307.
- <sup>15</sup> Fried TR, Tinetti ME, Iannone L. *Primary care clinicians' experiences with treatment decision making for older persons with multiple conditions*. Arch Intern Med 2011;171:75-80.

ARTICOLO ORIGINALE  
ORIGINAL ARTICLE

Sezione di Geriatria Clinica

## Effetto degli estratti di papaya fermentata sullo stress ossidativo in pazienti con Malattia di Alzheimer

### Effects of fermented papaya powder on oxidative stress in Alzheimer Disease

M. BARBAGALLO, M. BELVEDERE, A. DI PRIMA, S. MIRAGLIA, L.J. DOMINGUEZ

Cattedra di Geriatria, UOC di Geriatria e Lungodegenza, Università degli Studi di Palermo

Brain tissue is particularly susceptible to oxidative damage, which has been associated with pathological findings of Alzheimer's disease (AD), such as amyloid plaques and protein fibrils. Oxidative stress alterations, including increased production of reactive oxygen metabolites, decline of antioxidant systems, and decreased efficiency in repairing molecules, have been linked to the development of AD. Postmortem studies on brain tissue from AD patients have shown several oxidative damage markers, such as increased lipid peroxidation, oxidative damage of proteins, glyco-oxidation, and reduction of antioxidant systems.

We studied 40 patients referred to our Geriatric Unit (age  $78,2 \pm 1,1$  years), 28 patients with AD and 12 age-matched controls. All patients were tested with measurements of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) in the urine to assess oxidative stress. Twenty AD patients (group 1) were supplemented with fermented papaya powder (FPP, Immun'Age, 4.5 grams twice a day) for 6 months, while other 8 AD patients (group 2) did not receive any treatment. At baseline, 8-OHdG was significantly higher in patients with AD vs. controls ( $13,7 \pm 1,61$  ng/ml vs.  $1,6 \pm 0,12$  ng/ml,  $p < 0,01$ ). In group 1, after supplementation with FPP, 8-OHdG was significantly reduced (from  $14,1 \pm 1,7$  ng/ml to  $8,45 \pm 1,1$  ng/ml,  $p < 0,01$ ), while in group 2 (AD patients, not supplemented) 8-OHdG did not change, with a non significant tendency to increase (from  $12,5 \pm 1,9$  ng/ml to  $19,6 \pm 4,1$  ng/ml,  $p = NS$ ). Our data show that: 1) AD is associated with increased oxidative stress, and 2) that antioxidant FPP may be helpful to counteract excessive production of free radicals in these patients.

**Key words:** Oxidative stress, ROS, Alzheimer's disease, Aging, Papaya, Immunage, Cognitive decline

## INTRODUZIONE

Il cervello è un organo particolarmente suscettibile ai danni da stress ossidativo. Il metabolismo del tessuto cerebrale necessita di elevate livelli di energia. È molto ricco di acidi grassi polinsaturi, facilmente ossidabili, e di metalli di transizione che facilitano la formazione di radicali liberi dell'ossigeno. Il cervello è inoltre caratterizzato infine da un basso contenuto di sistemi antiossidanti <sup>1</sup>.

La Malattia di Alzheimer (AD) è caratterizzata anatomopatologicamente dalla presenza di depositi extracellulari di beta-amiloide, da aggregati intracellulari di proteina tau iperfosforilata e da grovigli neurofibrillari. Tali alterazioni caratteristiche sono accompagnate da modificazioni mitocondriali e delle sinapsi neuronali. Numerosi mutamenti del metabolismo ossidativo quali un'aumentata produzione di metaboliti reattivi dell'ossigeno, e/o una riduzione di efficienza dei sistemi antiossidanti e della capacità riparativa

■ Arrivato in Redazione il 22/7/2013. Accettato il 30/7/2013.

■ Mario Barbagallo, UOC di Geriatria e Lungodegenza, AOUP Azienda Universitaria Policlinico, via del Vespro 129, 90127 Palermo - Tel. +39 091 6552885 - Fax +39 091 6552952 - E-mail: mario.barbagallo@unipa.it

delle molecole danneggiate sono presenti nell'AD e sono state collegate alla sua insorgenza. I danni da stress ossidativo sono uno degli eventi fisiopatologici precoci nello sviluppo dell'AD e sembrano anche precedere la formazione delle placche amiloidi e dei grovigli neurofibrillari. I radicali liberi dell'ossigeno (Reactive Oxygen Species - ROS) possono causare una serie di danni al DNA e al RNA cellulari, originando perossidazione delle membrane e danno neuronale. Le alterazioni del metabolismo ossidativo potrebbero rendere il cervello più suscettibile al danno da beta-amiloide, che a sua volta ha una azione pro-ossidante<sup>2</sup>. Studi autoptici su tessuto cerebrale di pazienti con AD hanno confermato la presenza di numerosi segni di stress ossidativo quali un aumento della perossidazione lipidica, della ossidazione delle proteine, e dei glicidi, ed una riduzione dei sistemi enzimatici antiossidanti<sup>3-5</sup>. Studi in vitro hanno evidenziato come le proprietà neurotossiche della beta-amiloide possano essere mediate dai radicali liberi dell'ossigeno. I depositi di amiloide si associano ad un'aumentata espressione dei markers di stress ossidativo, ad anomalie strutturali dei mitocondri e a danni del DNA mitocondriale<sup>6</sup>. Poiché l'accumulo di beta-amiloide può a sua volta causare un'ulteriore produzione di ROS, non è chiaro se l'eccesso di stress ossidativo sia un evento primario o secondario nell'AD. Tuttavia, questo aspetto appare di importanza relativa, in quanto la produzione di ROS, anche se fosse secondaria, a sua volta è dannosa per il tessuto cerebrale e può ulteriormente contribuire al danno neuronale, suggerendo che ogni sforzo volto alla rimozione e/o alla prevenzione della formazione dei ROS possa essere utile nei malati di AD.

La papaya (*Carica papaya L.*) ha dimostrato di esercitare numerose azioni protettive per le sue potenti proprietà antiossidanti naturali: inibisce la perossidazione lipidica<sup>7</sup>, favorisce l'aumento di attività enzimatiche antiossidanti quali la glutazione S-transferasi negli epatociti<sup>8</sup>, protegge il DNA e le proteine dai ROS ed ha mostrato di proteggere il tessuto cerebrale dai danni ossidativi<sup>7,9</sup>. A livello neuronale, la papaya ha dimostrato di avere una azione neuroprotettiva e di migliorare lo stato ossidativo in cellule neuronali umane, e di proteggere dagli insulti da stress ossidativo collegati ad esempio alla citotossicità da alluminio in cellule neuronali<sup>10</sup>. Una preparazione di papaya fermentata (FPP) prodotta mediante fermentazione del

frutto di papaya con dei miceti, ha dimostrato di proteggere le cellule in vitro sia dalla deposizione di beta-amiloide che dai danni ossidativi ad essa collegati. Il trattamento con FPP ha inoltre aumentato la sopravvivenza delle cellule neuronali, prevenendone l'apoptosi, la riduzione del calcio intracellulare, e la produzione e l'accumulo nelle cellule di ROS, quali radicali idrossilici liberi, anione superossido ed ossido nitrico<sup>11</sup>. A livello clinico la somministrazione orale di papaya in topi ha attenuato la riduzione della memoria a breve e lungo termine indotta dalla scopolamina<sup>12</sup>.

Obiettivo del presente studio è stato: a) quello di misurare lo stress ossidativo in pazienti con AD iniziale di grado lieve in confronto a pazienti di controllo di pari età senza AD utilizzando un test immunoenzimatico per la misurazione della 8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHdG) nelle urine; e b) di valutare il possibile ruolo antiossidante di una preparazione di papaya fermentata nel contrastare la eccessiva produzione di radicali liberi nei pazienti con AD.

## PAZIENTI E METODI

Sono stati studiati 40 pazienti (23 donne e 17 uomini, età media:  $78,2 \pm 1,1$  anni) valutati presso l'Unità Valutativa Alzheimer (UVA n. 6) della UOC di Geriatria e Lungodegenza del Policlinico Universitario (AOUP) di Palermo; 28 pazienti avevano avuto diagnosticato un AD iniziale di grado lieve in base ai criteri del DSM-IV e NINCDS-ADRDA, mentre gli altri 12 erano pazienti di controllo della stessa età (Tab. I).

Durante la durata dello studio i pazienti non erano in trattamento con altri farmaci neurotrofici. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a misurazione dello stress ossidativo, mediante test immunoenzimatico per la misurazione della 8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHdG) nelle urine<sup>13</sup>. Per dosare l'8-OHdG è stato validato un test ELISA, che mediante l'uso di una curva di taratura, permette di standardizzare in maniera quantitativa la concentrazione di 8-OHdG. I risultati del test sono stati considerati nella norma per valori di 8-OHdG compresi tra 0-10 ng/ml.

I 28 pazienti selezionati con AD sono stati suddivisi in due gruppi: I pazienti del gruppo 1 (venti pazienti) sono stati trattati per 6 mesi con un supplemento di una preparazione di

Tab. I. Caratteristiche cliniche dei pazienti.

	AD (group 1) Baseline pre-supplementazione	AD (group 2) non supplementati	Controlli	p
Età (anni)	78,1±1,1	78,3±1,0	77,9±1,2	NS
8-OHdG (ng/ml)	14,1±1,7	12,5±1,9	1,6±0,12	<0,001
SBP (mmHg)	132,9±1,9	130,7±2,1	131,0 ±2,3	NS
DBP (mmHg)	78,6±1,1	77,7±1,2	77,9±1,2	NS
CHOL (mg/dl)	207,9±39	205,8±38	195,7±41	NS
TG (mg/dl)	127,5±47	118±57	112±49	NS
HDL (mg/dl)	43,8±12	47,9±14	47,6±13	NS
LDL (mg/dl)	136,8±35	128,9±40	127,7±41	NS
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	24,9±5,5	24,8±6,4	24,1±6,1	NS
MMSE	22,1±1,5	21,9±1,4	28,8±2,1	P<0.01

papaya fermentata (FPP, noto commercialmente come Immun'Age, preparato fermentando la C. Papaya L. all'Osato Research Institute, Gifu, Japan) alla dose di 9 grammi (4,5 grammi due volte al giorno per via orale). I soggetti del gruppo 2 (8 pazienti con AD) non hanno ricevuto alcun trattamento.

## RISULTATI

Le caratteristiche cliniche dei soggetti studiati sono presentate in Tabella I.

In condizioni di base, l'8-OHdG era significativamente più alta nei pazienti con AD vs. i controlli ( $13,7 \pm 1,61$  ng/ml vs.  $1,6 \pm 0,12$  ng/ml,  $p < 0,01$ , Fig. 1).

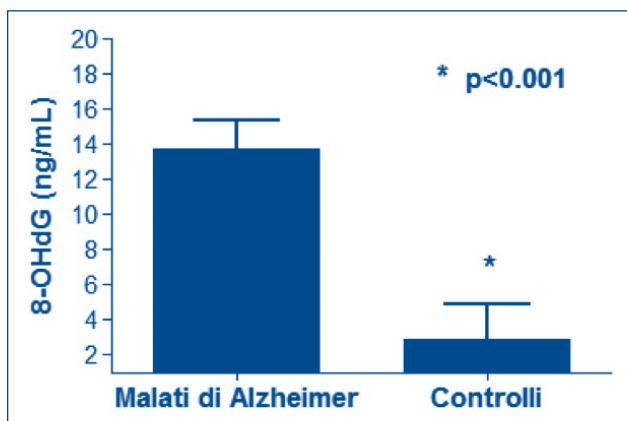


Fig. 1. Livelli di 8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHdG) nei pazienti con Malattia di Alzheimer e nei controlli

Nel gruppo 1, l'8-OHdG è risultato essere significativamente ridotto dopo la supplementazione con FPP (da  $14,1 \pm 1,7$  ng/ml a  $8,45 \pm 1,1$  ng/ml,  $p < 0,01$ , Fig. 2, panel A), mentre nel gruppo 2, non supplementato, l'8-OHdG non

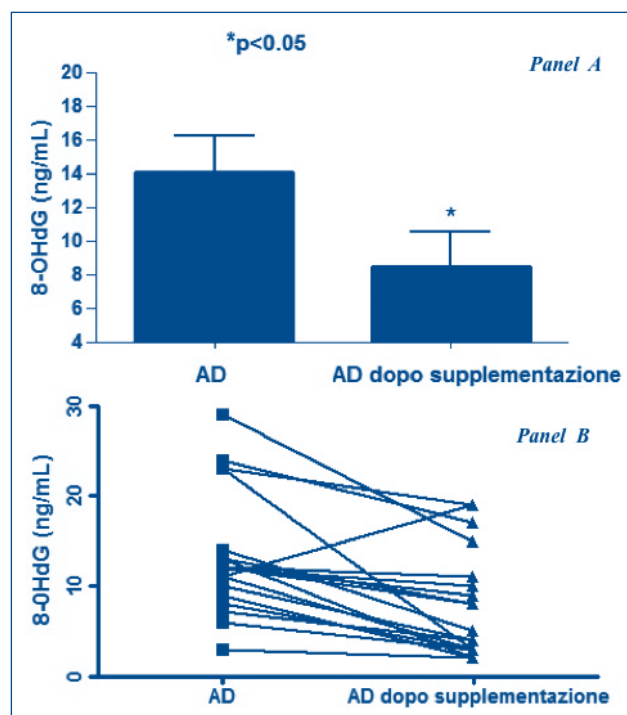


Fig. 2. Panel A. Livelli di 8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHdG) nei pazienti con Malattia di Alzheimer (AD) prima e dopo la supplementazione con FPP

Panel B. Valori di 8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHdG) in ciascuno dei 20 pazienti con Malattia di Alzheimer (AD) prima e dopo la supplementazione con FPP

si è modificato significativamente, mostrando una non significativa tendenza ad un aumento (da  $12,5 \pm 1,9$  ng/ml a  $19,6 \pm 4,1$  ng/ml,  $p=NS$ ). Nei 20 pazienti trattati con FPP, lo stress ossidativo misurato mediante 8-OHdG si è ridotto in tutti tranne che in un paziente (figura 2, panel B).

Non sono state evidenziate significative modificazioni nel MMSE e sui parametri di laboratorio esaminati.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I meccanismi molecolari e fisiopatologici che stanno alla base dei danni neurodistrofici dell'AD hanno ancora molti lati oscuri. Alcuni dati sperimentali attribuiscono ai ROS ed al conseguente danno ossidativo un ruolo nell'invecchiamento e nel determinismo del danno neurodistrofico dell'AD. Il processo di invecchiamento si associa ad un aumento dello stress ossidativo<sup>14</sup>. L'alterazione del metabolismo ossidativo presente nell'età avanzata potrebbe rendere il cervello più suscettibile al danno da peptidi neurotossici quali i depositi di beta-amiloide. Nei pazienti con AD è stata anche suggerita una alterazione della risposta immuno-infiammatoria, e della produzione di citochine<sup>15</sup>. Da un punto di vista fisiopatologico l'aumento di stress ossidativo associato all'età può essere ricondotto sia ad un aumento della produzione di metaboliti reattivi dell'ossigeno, che da un declino dei sistemi antiossidanti di difesa e o da una diminuita efficienza nella riparazione delle molecole danneggiate. Il tessuto cerebrale presenta un minore contenuto di sistemi antiossidanti rispetto ad altri tessuti ed organi ed è quindi particolarmente suscettibile al danno ossidativo. Inoltre, le alterazioni del metabolismo ossidativo presenti nell'età avanzata potrebbero rendere il tessuto cerebrale più suscettibile al danno causato dall'accumulo di peptidi neurotossici quali la proteina beta-amiloide<sup>16</sup>.

I radicali liberi sono specie estremamente reattive, che una volta formati possono iniziare una serie di reazioni nocive per la cellula. I principali danni avvengono per integrazione con macromolecole fondamentali alla sopravvivenza cellulare, quali DNA, proteine ed acidi grassi polinsaturi (che costituiscono la membrana cellulare, di cui è molto ricco il tessuto cerebrale). È importante sottolineare come, anche in condizioni fisiologiche, vi è una produzione di radicali liberi

che di norma è controbilanciato da sistemi cellulari di natura enzimatica e da antiossidanti di origine endogena. Il danno causato dai radicali liberi assume grande importanza quando si crea uno squilibrio tra produzione degli stessi ed i sistemi deputati alla loro neutralizzazione. Diversi studi hanno dimostrato come, con l'invecchiamento, ci sia una riduzione dell'attività dei mitocondri associata ad un aumento del danno del DNA mitocondriale. A livello cerebrale numerosi studi *in vitro* evidenziano come le proprietà neurotossiche della beta-amiloide possano essere mediate da alcune specie radicaliche dell'ossigeno<sup>16,17</sup>. La proteina beta-amiloide causa ossidazione di componenti essenziali alla corretta funzionalità cellulare come le membrane, le pompe ioniche, i mitocondri e il DNA nucleare, causandone la apoptosi<sup>18</sup>. Un utile parametro per la valutazione del danno ossidativo del DNA mitocondriale a livello cerebrale è rappresentato dalla misurazione dell'8-OH-2DG, forma ossidata della deossiguanosina<sup>19</sup>.

È stato proposto che sostanze dotate di proprietà antiossidanti o in grado di potenziare i sistemi endogeni di difesa dai radicali liberi potrebbero prevenire l'insorgenza o bloccare l'evoluzione di AD<sup>20</sup>. In passato, studi di intervento randomizzati e controllati nella AD, con antiossidanti quali seligilina e vitamina E, hanno prodotto risultati modesti ma significativi<sup>21</sup>.

La papaya fermentata (FPP) (un prodotto della fermentazione con miceti della *Carica Papaya* Linn) è un supplemento nutraceutico. Studi precedenti hanno evidenziato che la FPP ha un effetto favorevole sui parametri immunologici, ematologici, infiammatori e sui parametri di stress ossidativo in numerose malattie croniche e/o degenerative (talassemia, cirrosi, diabete)<sup>22</sup>. *In vitro* è stato suggerito un potenziale effetto neuroprotettivo in un modello cellulare di AD, mostrando che FPP ha significativamente contrastato la neurotossicità da beta-amiloide<sup>11 20</sup>. FPP ha anche ridotto l'apoptosi legata alla attivazione dello stress ossidativo e delle citochine infiammatorie<sup>11 18</sup> ed ha contrastato i danni del DNA e la produzione di radicali liberi indotta da numerose sostanze pro-ossidanti, inclusi ioni ferro, rame, benzopirene, metilguanidina, alluminio ecc.<sup>7-12 22-24</sup>.

Poiché i danni da radicali liberi sono stati implicati nel processo di invecchiamento ed in numerose patologie croniche e neurodegenerative ad esso collegate, è stato ipotizzato un ruolo dell'azione antiossidante della FPP nel contra-

stare lo stress ossidativo associato a queste condizioni <sup>22</sup>. Un utile parametro per la valutazione dell'aumento di danno ossidativo al DNA mitocondriale è rappresentato dalla misura della 8-idrossi-2-deossiguanosina, forma ossidata della deossiguanosina. Con l'invecchiamento aumenta il contenuto di questa base nucleotidica modificata nel DNA mitocondriale estratto da tessuto cerebrale umano <sup>19</sup>.

I risultati del presente studio mostrano che 1) AD si associa ad un aumento dello stress ossidativo, e che 2) FPP può essere utile nell'aiutare a contrastare la eccessiva produzione di radicali liberi presente nei pazienti con AD. Lo studio è stato mirato specificamente a studiare la azione di FPP sullo stress ossidativo, è stato eseguito in pazienti con AD iniziale e di forma lieve, e che ha avuto una durata breve (6 mesi). Studi successivi di maggiore durata e con un numero

maggiore di soggetti sarebbero utili per valutare le potenziali azioni cliniche di FPP e la possibile rilevanza della riduzione dello stress ossidativo sulla storia naturale della malattia.

I precedenti studi in vitro sono promettenti e la azione preventiva dimostrata sui danni da beta-amiloide <sup>11</sup> suggeriscono che sarebbe altresì utile valutare la azione di FPP in stadi più avanzati della malattia ed in combinazione con farmaci neurotrofici. Sarebbe altresì interessante identificare la componente di FPP ad azione neurotrofica. I dati presentati qui sono utili ed importanti per la consistenza e significatività della riduzione dello stress ossidativo nei soggetti studiati (Fig. 2), e conferma la possibilità di individuare nuove strategie terapeutiche utili a controbilanciare la produzione eccessiva di radicali liberi ed a riequilibrare il network ossido-riduttivo nei soggetti con AD.

**Il tessuto cerebrale è particolarmente suscettibile ai danni da stress ossidativo. Un'aumentata produzione di metaboliti reattivi dell'ossigeno ed una riduzione di efficienza dei sistemi antiossidanti sono state collegate alla Malattia di Alzheimer (AD). Alterazioni neuropatologiche connesse all'AD, quali placche amiloidi e degenerazione neurofibrillare sono state associate allo stress ossidativo e studi autoptici su tessuto cerebrale di pazienti con AD hanno mostrato segni di stress ossidativo quali un aumento della perossidazione lipidica, ossidazione di proteine, glucoossidazione e riduzione nei sistemi antiossidanti. Abbiamo studiato 40 pazienti (età media: 78,2±1,1 anni), 28 pazienti con AD, e 12 controlli di pari età. In tutti i soggetti è stato valutato lo stress ossidativo, mediante misurazione della 8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHdG) nelle urine. Dei 28 pazienti con AD, 20 (gruppo 1) sono stati trattati per 6 mesi con un supplemento di polvere di papaya fermentata (FPP, Immun'Age, 4,5 grammi due volte al giorno neovuto alcun trattamento. In condizioni di base, l'8-OHdG era significativamente più alta nei pazienti con AD vs. i controlli (13,7±1,61 ng/ml vs. 1,6±0,12 ng/ml, p<0,01). Nel gruppo 1 trattato con FPP, dopo la supplementazione, l'8-OHdG si è significativamente ridotta (da 14,1 ± 1,7 ng/ml a 8,45 ± 1,1 ng/ml, p < 0,01), mentre nel gruppo 2, non supplementato, l'8-OHdG non si è modificata significativamente, con una tendenza all'aumento (da 12,5 ± 1,9 ng/ml a 19,6 ± 4,1 ng/ml, p = NS). I nostri dati mostrano che: 1) l'AD si associa ad un aumento dello stress ossidativo, e che 2) il FPP può essere utile nell'aiutare a contrastare la eccessiva produzione di radicali liberi presente nei pazienti con AD.**

**Parole chiave:** Stress ossidativo, ROS, Malattia di Alzheimer, Invecchiamento, Papaya, Immunage, Declino cognitivo

## BIBLIOGRAFIA

- Floyd RA. *Antioxidants, oxidative stress and degenerative neurological disorders*. Proc Soc Exp Biol Med 1999;222:236-45.
- Jimenez Del Rio M, Velez-Pardo C. *The bad, the good, and the ugly about oxidative stress*. Oxid Med Cell Longev 2012;2012:163913.
- Coppede F, Migliore L. *DNA damage and repair in Alzheimer's disease*. Curr Alzheimer Res 2009;6:36-47.
- Mao P, Reddy PH. *Aging and amyloid beta-induced oxidative DNA damage and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's Disease: Implications for early intervention and therapeutics*. Biochim Biophys Acta 2011;1812:1359-70.
- Mutysia EM, Bowling AC, Beal MF. *Cortical cytochrome oxidase activity is reduced in Alzheimer's disease*. J Neurochem 1994;63:2179-84.
- Aliyev A, Chen SG, Seyidova D, et al. *Mitochondria DNA deletions in atherosclerotic hypoperfused brain microvessels as a primary target for the development of Alzheimer's disease*. J Neurol Sci 2005;229:285-92.
- Imao K, Wang H, Komatsu M, Hiramatsu M. *Free radical scavenging activity of fermented papaya preparation and its effect on lipid peroxide level and superoxide dismutase activity in iron-induced epileptic foci of rats*. Biochem Molec Biol Int 1998;45:11-23.
- Nakamura Y, Morimitsu Y, Uzu T, et al. *Glutathione S-transferase inducer from papaya: rapid screening, identification and structure-activity relationship of isothiocyanates*. Cancer Lett 2000;157:193-200.



- <sup>9</sup> Rimbach G, Guo Q, Akiyama T, et al. *Ferric nitrilotriacetate induced DNA and protein damage: inhibitory effect of a fermented papaya preparation*. *Anticancer Res* 2000;20:2907-14.
- <sup>10</sup> Waly MI, Guizani N, Ali A, Rahman MS. *Papaya epicarp extract protects against aluminum-induced neurotoxicity*. *Exp Biol Med* 2012;237:1018-22.
- <sup>11</sup> Zhang J, Mori A, Chen Q, Zhao BL. *Fermented papaya preparation attenuates  $\beta$ -amyloid precursor protein:  $\beta$ -amyloid-mediated copper neurotoxicity in  $\beta$ -amyloid precursor protein and in  $\beta$ -amyloid precursor Swedish mutation overexpressing SH-SY5Y cells*. *Neuroscience* 2006;143:63-72.
- <sup>12</sup> Imao K, Kaneyama T, Ukai M. *PS-501 fermented papaya preparation improves scopolamine induced amnesia in mice*. *Res Commun Pharmacol Toxicol* 2001;6:197-204.
- <sup>13</sup> Kikuchi Y, Yasuhara T, Agari T, et al. *Urinary 8-OHdG elevations in a partial lesion rat model of Parkinson disease correlate with behavioral symptoms and nigrostriatal dopaminergic depletion*. *J Cell Physiol* 2011;226:1390-8.
- <sup>14</sup> Dominguez LJ, Galioto A, Pineo A, et al. *Age, homocysteine and oxidative stress: relation to hypertension and type 2 diabetes mellitus*. *J Am Coll Nutr* 2010;29:1-6.
- <sup>15</sup> Pellicanò M, Bulati M, Buffa S, et al. *Systemic immune responses in Alzheimer's disease: in vitro mononuclear cell activation and cytokine production*. *J Alzheimer's Dis* 2010;21:181-92.
- <sup>16</sup> Axelsen PH, Komatsu H, Murray IVJ. *Oxidative Stress and Cell Membranes in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease*. *Physiology* 2011;26:54-69.
- <sup>17</sup> Behl C, Davis JB, Lesley R, et al. *Hydrogen peroxide mediates amyloid beta protein toxicity*. *Cell* 1994;77:817-27.
- <sup>18</sup> Shearman MS, Ragan CI, Iversen LL. *Inhibition of PC12 cell redox activity is a specific, early indicator of the mechanism of beta-amyloid-mediated cell death*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1470-4.
- <sup>19</sup> Mecocci P, MacGarvey U, Kaufman AE, et al. *Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked age-dependent increases in human brain*. *Ann Neurol* 1993;34:609-16.
- <sup>20</sup> Mayeux R, Sano M. *Drug therapy: treatment of Alzheimer's disease*. *N Engl J Med* 1999;341:1670-9.
- <sup>21</sup> Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. *A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease*. *N Engl J Med* 1997;336:1216-22.
- <sup>22</sup> Aruoma OI, Hayashi Y, Marotta F, et al. *Applications and bioefficacy of the functional food supplement fermented papaya preparation*. *Toxicology* 2010;278:6-16.
- <sup>23</sup> Noda Y, Murakami S, Mankura M, et al. *Inhibitory effect of fermented papaya preparation on hydroxyl radical generation from methylguanidine*. *J Clin Biochem Nutr* 2008;43:185-90.
- <sup>24</sup> Nakamura Y, Yoshimoto M, Murata Y, et al. *Papaya seed represents a rich source of biologically active isothiocyanate*. *J Agric Food Chem* 2007;55:4407-13.

ARTICOLO ORIGINALE  
ORIGINAL ARTICLE

Sezione di Gerontologia Psico-Sociale

## PASSI d'Argento: messa a regime e prospettive del sistema di sorveglianza nazionale della popolazione ultra64enne. I risultati della sperimentazione nazionale con particolare attenzione all'attività fisica

**Silver steps (PASSI d'Argento): setting up a national surveillance system of the population aged over 64. The results of the national experimental survey with a focus on physical activity**

B. CONTOLI, A. DE LUCA, R.M. FERRELLI, A. BALDI, M.C. ANTONIOTTI, E. BIANCO\*, L. BISCAGLIA, G. CARROZZI, L. CHITI, M. CRISTOFORI, T. DI FIANDRA, A. DITTAMI, M. MAURICI\*\*, L. PENNA, A. PERRA

Gruppo Tecnico Operativo "Passi d'Argento" – CNESPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma;

\* UOSD Sorveglianza e Prevenzione delle Malattie Croniche, Dipartimento di Prevenzione, ASL Avellino;

\*\* Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione dell'Università di Roma "Tor Vergata"

The surveillance system "PASSI d'Argento" (PDA) is promoted by the Ministry of Health and the Regions with the CNESPS technical-scientific support at the National Institute of Health. It has been designed with the purpose of making available useful information to decision makers for policies aimed at improving the quality of life of the population aged over 64. It is inspired to the WHO Active Ageing strategy, that foresees participation to the social life, health, economic and social protection as key factors for healthy ageing<sup>1</sup>. PDA testing started in 2008 and lasted two years, thanks to commitment of Regions, Local Health Authorities and Municipalities, under Umbria Region coordination. It included two surveys in 16 regions, with a standardised and validated questionnaire that was administered by specifically trained interviewers and by means of either telephone or face-to-face interview. The sample was randomly selected by the list of residents of the Local Health Unit, aged over 64, not hospitalised and stratified by age and sex.

One of the aspects that were studied was physical activity. It has been measured by PASE (Physical Activity for Elderly People) that estimates the activities over the last week in leisure, household and occupational activities. PASE questionnaire is a useful tool in epidemiological studies that permit to estimate the intensity of the physical activities; it promises to be a simple tool easy to use in clinical environment too.

PDA has shown to be able to monitor health and social aspects of ageing in a systematic, sustainable, repeatable and comparable way, allowing intervention for the population over 64, aimed at improving their quality of life, according to an evidence-based decision making approach and an efficient use of resources.

**Key words:** Population surveillance, Active ageing, Physical activity

■ Arrivato in Redazione il 28/3/2012. Accettato il 14/11/2012.

■ Corrispondenza: Benedetta Contoli, CNESPS, Istituto Superiore di Sanità, viale Regina Elena 299, 00161 Roma - E-mail: benedettacontoli@gmail.com

## INTRODUZIONE

Nel 2007, il Ministero della Salute, tramite il Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM), ha incaricato la regione Umbria di definire un modello di indagine periodica, da promuovere a livello nazionale, sulla qualità della vita nelle persone ultra64enni che rappresentano una buona parte della popolazione totale del Paese.

È così che, nel 2008, prende l'avvio "PASSI d'Argento", un progetto di sperimentazione di un sistema di sorveglianza sulla popolazione ultra 64enne.

Per la conduzione del progetto, che ha coinvolto complessivamente 16 regioni italiane, la Regione Umbria ha fatto ricorso all'esperienza accumulata dal Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità. Negli anni passati, il CNESPS ha infatti promosso e realizzato, sempre su mandato del CCM, diverse sperimentazioni di sorveglianza, quali PASSI, OKkio alla Salute, l'*Health Behaviour School Children Survey*. In questi ultimi anni, prima il PASSI e poi OKkio alla Salute sono gradualmente diventati sistemi di sorveglianza a regime nella quasi totalità delle regioni italiane.

Come PASSI e OKkio alla Salute, la sperimentazione PASSI d'Argento è centrata sulle regioni, che sono beneficiarie delle informazioni raccolte dal sistema, insieme alle unità territoriali che le costituiscono (aziende sanitarie, distretti, Comuni, ecc.). Si prevede che PASSI d'Argento, così come è avvenuto per gli altri sistemi di sorveglianza di popolazione già esistenti, potrà essere sostenibile con le risorse attualmente a disposizione dei servizi socio-sanitari e socio-assistenziali e permetterà da una parte di monitorare l'evoluzione delle problematiche sanitarie e sociali, legate al progredire dell'età, e dall'altra di valutare l'efficacia e la penetrazione degli interventi messi in atto in favore degli anziani. La sorveglianza di popolazione, e quindi anche PASSI d'Argento, per sua natura implica dei costi limitati e mette a disposizione dati di qualità, in quanto le informazioni sono raccolte sulla popolazione generale e non sugli utenti di singoli servizi. I risultati delle indagini possono essere utilizzati a livello locale per una valutazione degli interventi e dei processi, allo scopo di ri-orientare la programmazione in maniera più efficiente.

### Perché una sorveglianza sugli anziani?

L'invecchiamento della popolazione è un fenomeno globale che interessa quasi tutti i Paesi del mondo, producendo trasformazioni di natura economica, sociale e culturale <sup>2</sup>. L'Italia continua a essere uno dei Paesi con la maggiore proporzione di anziani, ad oggi, gli ultra 64enni costituiscono oltre il 20% della popolazione e fra 25 anni, nel 2035, costituiranno circa il 29% <sup>3</sup>. Con l'invecchiare della popolazione, cresceranno anche gli ultra79enni, i cosiddetti "grandi anziani", che passeranno dal 5,8% attuale al 9,5%. Questa evoluzione demografica è associata a un ulteriore incremento delle patologie cronicodegenerative legate all'invecchiamento, con conseguente aumento dei costi di cura e assistenza <sup>4</sup>. In particolare, la disabilità costituisce spesso un epilogo a tale condizione, con una diminuzione della qualità di vita delle persone ultra64enni e un aggravio in termini di costi socio-economici non solo per il sistema socio-sanitario ma anche per le famiglie che, nel 10,3% dei casi, nel nostro Paese hanno un disabile di cui occuparsi <sup>5,6</sup>. La disabilità in Italia interessa (stima conservativa) oltre 2,6 milioni di persone, l'80% delle quali ha più di 65 anni <sup>5</sup>, ed è maggiormente diffusa fra gli ultra75enni e le donne. Attualmente un punto di riferimento per la comprensione del fenomeno è la Convenzione internazionale sui diritti delle persone con disabilità dell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite <sup>7</sup>, ratificata in seguito anche nel nostro Paese con legge 18/2009 <sup>8</sup>. Negli ultimi anni, sono state sviluppate numerose politiche, a livello internazionale e italiano, che considerano l'invecchiamento demografico come un processo che riguarda tutte le fasi della vita (*life-course approach*), interessando la società nel suo complesso e senza differenze di età. Ciò ha comportato un profondo cambiamento anche nella definizione stessa di età anziana. A oggi, l'approccio culturale, necessario alla definizione di nuove politiche sull'invecchiamento, porta a superare il concetto di "anziano" come persona fragile e solo da assistere. La persona di età più avanzata è invece considerata anche come una risorsa attiva per la società civile. In questo modo le persone anziane non costituiscono più target passivi di politiche e interventi di carattere prevalentemente assistenziale, ma l'intera società è coinvolta in un processo di riforme tese a favorire quello che, nella definizione dell'OMS <sup>9</sup>, è indicato come invecchiamento attivo o *active ageing*.

Tab. I. L'invecchiamento attivo e i suoi pilastri.

<b>Salute</b>	Prevenire e ridurre l'eccesso di disabilità, malattie croniche e mortalità premature
	Ridurre i fattori di rischio associate alle malattie principali e aumentare i fattori protettivi della salute
	Sviluppare in continuo i servizi socio-sanitari accessibili e fruibili per le persone che invecchiano
	Formare ed educare i caregivers
<b>Partecipazione</b>	Creare opportunità di formazione e apprendimento durante tutta la vita
	Rendere possibile la partecipazione ad attività economiche e di volontariato assecondando preferenze e capacità delle persone
	Incoraggiare e rendere possibile la partecipazione ad attività sociali e comunitarie
<b>Sicurezza</b>	Assicurare la protezione, la sicurezza e la dignità delle persone che invecchiano, affrontando i problemi sociali ed economici
	Ridurre le disuguaglianze in fatto di sicurezza e di bisogni delle donne che invecchiano

Fonte: Organizzazione mondiale della Salute, 2002.

Per invecchiamento attivo s'intende il processo volto a ottimizzare le opportunità per la Salute, la Partecipazione e la Sicurezza allo scopo di migliorare la qualità della vita delle persone anziane (Tab. I). Il termine "attivo" si riferisce alla partecipazione continua agli affari sociali, economici, culturali, spirituali e civici e non solo alla capacità di essere fisicamente attivi o di partecipare alla forza lavoro.

Le *best practices* nel campo dell'invecchiamento di popolazione dimostrano che una strategia adeguata di invecchiamento attivo si costruisce su una pluralità di politiche integrate, capaci di considerare le molteplici dimensioni e conseguenze dell'invecchiamento di popolazione quali:

- la diversità tra le persone di età più avanzata in termini di risorse e bisogni e le differenze di genere;
- il declino relativo della popolazione in età lavorativa e l'invecchiamento della forza lavoro;
- la pressione sui sistemi pensionistici e sulle finanze pubbliche;
- il crescente bisogno di cure socio-sanitarie per le persone anziane.

Lo sviluppo di strategie di invecchiamento attivo richiede pertanto un approccio di tipo inter-

settoriale, basato su politiche diverse (occupazionali, previdenziali, abitative, socio-sanitarie, ecc.).

Le politiche costituiscono il quadro di riferimento in vista di azioni future; esse si traducono in strategie di intervento attraverso l'individuazione e la legittimazione di priorità e di indirizzi per l'utilizzo delle risorse. Ed è in questo contesto che si inserisce la sorveglianza della popolazione anziana, che contribuisce a orientare le politiche e le strategie di intervento, costituendo un essenziale strumento di documentazione e monitoraggio dei bisogni, di individuazione delle priorità e, in parte, di valutazione degli interventi.

Il nostro Paese è peraltro contraddistinto da un assetto giuridico-istituzionale che influisce sullo sviluppo delle politiche sociosanitarie in genere e, in particolare su quelle destinate alla popolazione anziana. Il sistema italiano è infatti caratterizzato da una storica separatezza tra la "sanità" e il "sociale" che hanno avuto tempi e modi di sviluppo molto diversi, determinando una situazione a due velocità. Da un lato la sanità, fin dalla fine degli anni settanta, ha avuto grande impulso innovativo per arrivare all'attuale assetto organizzativo territoriale della aziende sanitarie che gestiscono servizi ambulatoriali, domiciliari, semiresidenziali e residenziali sulla base di livelli essenziali fissati a livello nazionale (DPCM 29/11/2001 e s.m.i.). Dall'altro lato il sistema "sociale" codificato come "assistenza e beneficenza pubblica" ha trovato il proprio momento di riforma solo nel 2000 con l'attesa legge 328 ("Legge quadro per la realizzazione del sistema integrato di interventi e servizi sociali") che ha messo mano a un sistema risalente all'epoca pre-repubblicana (legge Crispi 1890 "Norme sulle istituzioni pubbliche di assistenza e beneficenza"). Ad oggi non esistono livelli essenziali delle prestazioni sociali, vanificando di fatto l'esigibilità del diritto all'assistenza, sempre e comunque relegato alla disponibilità di bilancio dei Comuni deputati a tale funzione.

Uno dei vincoli essenziali prospettati nel progetto del CCM è stato proprio quello di favorire l'integrazione operativa dei servizi socio-sanitari e socio-assistenziali, inizialmente nelle attività della sorveglianza e successivamente, grazie a una utilizzazione congiunta dei risultati, nella pianificazione e realizzazione di azioni integrate, basate sulla *evidence* prodotta dal sistema stesso.

Nella realtà, il modello organizzativo messo in piedi per la conduzione delle indagini sperimentali è stato fortemente influenzato dall'organizzazione locale dei servizi socio-sanitari e socio-assistenziali che, nelle varie regioni partecipanti, presentavano livelli di collaborazione e integrazione molto diversi. In ogni caso già in questa fase sperimentale, i servizi e gli operatori coinvolti a livello locale hanno potuto giovare di una crescita in competenza, grazie alla partecipazione diretta nella pianificazione, realizzazione e utilizzazione del sistema di sorveglianza.

## OBIETTIVI

La fase sperimentale della sorveglianza PASSI d'Argento ha avuto obiettivi ben definiti:

1. Sperimentare un sistema basato sui principi della sorveglianza di popolazione, di utilità per regioni, aziende e distretti socio-sanitari (o altre unità territoriali);
2. Produrre informazioni utili per suggerire e (ri)programmare azioni in favore e con la popolazione a livello locale, regionale, di ASL, distrettuale (o di altra unità territoriale);
3. Concretizzare le condizioni per una collaborazione a livello locale del personale dei servizi socio-sanitari e socio-assistenziali al fine di organizzare congiuntamente non solo la raccolta di dati ma anche e soprattutto l'azione conseguente suggerita dai risultati dell'indagine.

Il PASSI d'Argento, seguendo la strategia dell'OMS e le indicazioni di questi ultimi anni della politica del nostro Paese, ha voluto non solo misurare e comprendere gli aspetti assistenziali, di prevenzione e promozione dell'anziano, ma anche valutare quanto la società, l'*entourage* e la famiglia fossero in grado di valorizzare gli ultra64enni, indagando da un lato la capacità dell'anziano di auto-valorizzarsi frequentando centri sociali e corsi di formazione, e dall'altro di essere valorizzato come risorsa dalla famiglia, in termini di attenzione a familiari o amici, o dalla società, in relazione ad attività di volontariato all'interno della comunità. Lo stesso modello concettuale è stato utilizzato per studiare la qualità di vita e le condizioni di salute dell'anziano: non un approccio squisitamente bio-medico ma una struttura teorica di studio che vede l'abilità dell'anziano (e la disabilità) come risultato della sua interazione più o meno complessa con la società.

## METODI

Fin dall'inizio, la sperimentazione PASSI d'Argento si è caratterizzata per una modalità di progettazione e programmazione di tipo partecipativo, con l'organizzazione di numerosi workshop cui hanno partecipato gli operatori che, a vario livello, erano coinvolti nella realizzazione delle indagini sperimentali. L'approccio metodologico è stato quello della sorveglianza di popolazione, basata su indagini epidemiologiche ripetute su campioni rappresentativi della popolazione in studio. In particolare, il progetto PASSI d'Argento ha previsto la realizzazione di due indagini sperimentali che, di fatto, sono state svolte nei mesi di marzo-giugno 2009 e marzo-giugno 2010. Solo in alcune regioni l'inizio e la fine dell'indagine sono state differite di alcune settimane per motivi organizzativi.

L'indagine PASSI d'Argento 2009 si è svolta in sette regioni: Emilia-Romagna, Liguria, Puglia, Sicilia, Toscana, Umbria e Valle d'Aosta. La seconda indagine 2010 ha visto invece la partecipazione di nove regioni: Abruzzo, Calabria, Campania, Lazio, Marche, Molise, Piemonte, Sardegna, Veneto.

La sorveglianza è stata orientata alla raccolta di poche informazioni essenziali, che rispondevano a una duplice finalità:

- descrivere i problemi e gli aspetti di salute della popolazione ultra 64enne;
- monitorare gli interventi messi in atto e suggerire azioni efficaci e strategie d'intervento.

Per la realizzazione dell'indagine sono stati scelti strumenti e procedure semplici, accettabili da operatori e cittadini e sostenibili con le risorse dei servizi coinvolti nelle attività di sorveglianza; è stata raccomandata, per la sua sostenibilità, la collaborazione tra i servizi del settore socio-sanitario e socio-assistenziale. In linea con un'ottica di sperimentazione, il protocollo dello studio ha subito numerose modifiche nel passaggio dalla prima alla seconda indagine.

Di seguito verranno indicati alcuni argomenti fondamentali riportati nel protocollo.

La popolazione in studio è stata composta dai residenti di età superiore ai 64 anni iscritti nelle liste dell'anagrafe sanitaria, con esclusione delle persone temporaneamente ospitate in casa di cura o RSA o ricoverate in ospedale durante il periodo dell'indagine e di coloro che non disponevano di un recapito telefonico o che non erano in grado di sostenere una conversazione in italiano.

Un obiettivo operativo della sorveglianza Passi d'Argento è stato quello di ottenere un livello di rappresentatività dei risultati riferito a una unità territoriale (ASL, Distretto, comune, ecc.) e/o alla Regione. A questo scopo, in ciascuna regione partecipante, è stato estratto un campione rappresentativo di persone di età maggiore ai 64 anni, a partire dalle liste anagrafiche sanitarie. Nella maggior parte dei casi (14 regioni su 16) si è trattato di un campione casuale semplice stratificato per genere e classe di età. In Emilia-Romagna è stato realizzato un campionamento a grappolo a due stadi; in Toscana il campione è stato casuale semplice con stratificazione territoriale. Alcune regioni hanno partecipato all'indagine con una sola Asl (Liguria, Abruzzo, Calabria, Sardegna, Veneto, Molise e Marche), altre con una ASL e la regione (Umbria e Valle d'Aosta) oppure con più ASL e la regione (Piemonte e Campania); altre ancora con un distretto (Lunigiana) e la regione (Toscana) o esclusivamente con rappresentatività regionale (Emilia Romagna e Puglia). Nel Lazio hanno partecipato le ASL di Latina, Viterbo e Roma con campionamento a livello aziendale.

Per la raccolta dei dati è stato utilizzato un questionario strutturato e standardizzato, messo a punto con la collaborazione dell'Istituto Superiore di Sanità. Il questionario è stato somministrato alle persone campionate da operatori specificamente formati, appartenenti ai servizi socio-sanitari e socio-assistenziali delle aree di indagine, mediante intervista telefonica o faccia a faccia. Per la scelta della modalità di somministrazione si è tenuto conto dell'età, della disponibilità e della preferenza dell'intervistando e della presenza di eventuali ostacoli all'intervista telefonica; un filtro, costituito da un breve test per saggiare le capacità di memoria e di orientamento temporale, e un algoritmo hanno guidato l'operatore nella scelta.

Per confrontare i due tipi di intervista e verificarne l'effettiva interscambiabilità è stato condotto uno studio ad hoc, che ha previsto la somministrazione del questionario nella doppia modalità a un campione di convenienza di ultra 64enni. Il coefficiente kappa ( $k$ ) di Cohen, utilizzato come misura dell'accordo tra le due modalità di somministrazione, ha evidenziato una sostanziale sovrapposibilità delle modalità di intervista faccia a faccia e telefonica<sup>10-12</sup>.

Nei casi di impossibilità della persona campionata a rispondere direttamente alle domande, per ostacoli di natura fisica o psichica, si è fatto

ricorso a un familiare o altra persona di fiducia prossima all'anziano, denominata proxy.

Un altro strumento fondamentale utilizzato nella raccolta dei dati è stato il diario dell'intervistatore, grazie al quale è stato possibile disporre di informazioni sul processo, registrando ad esempio il numero di tentativi telefonici effettuati prima di intervistare la persona campionata, la collaborazione dei medici di medicina generale, i chilometri percorsi per realizzare le interviste faccia a faccia ecc.

Gli stessi operatori che hanno effettuato le interviste hanno anche realizzato, nella maggior parte dei casi, l'informatizzazione dei dati, in forma anonima, utilizzando il software Epi-Info versione 3.5.1. I questionari cartacei sono stati conservati sottochiave, in un luogo sicuro, dai coordinatori regionali o locali per tre mesi dalla fine della raccolta dati e successivamente sono stati distrutti.

Dopo una serie di validazioni da parte dell'intervistatore, del coordinatore locale e di quello regionale, i dati raccolti, prima di essere nuovamente messi a disposizione di ciascuna Regione e unità territoriale coinvolta, hanno subito un controllo finale a opera del CNESPS.

L'analisi dei dati, prevalentemente di tipo descrittivo, è stata realizzata in linea con gli obiettivi dell'indagine PASSI d'Argento, ossia sperimentare un sistema di sorveglianza fortemente orientato all'azione e descrivere i fenomeni connessi alla Salute e alla qualità della vita degli ultra 64enni. Sono stati così costruiti grafici e tabelle di frequenza e sono stati ricavati indici e prevalenze calcolando gli intervalli di confidenza al 95%. Ciò ha consentito di valutare l'entità dei fenomeni oggetto di studio e la qualità dei dati, suggerendo nuove strategie di analisi. In questa fase sperimentale, le differenze tra sottogruppi di popolazione non sono state valutate mediante l'uso di test statistici e devono quindi essere lette tenendo conto di alcuni fattori epidemiologici e di contesto che hanno potuto incidere sulle differenze osservate.

PASSI d'Argento ha permesso di indagare fenomeni molto diversi che vanno dalla salute percepita agli stili di vita, dall'isolamento sociale alla qualità percepita dell'aiuto o dell'assistenza ricevuti, all'uso dei farmaci ecc. Con il questionario sono state prese in considerazione numerose aree in ragione della molteplicità dei bisogni della popolazione ultra 64enne: le caratteristiche socio demografiche ed economiche, la percezione dello stato di salute, gli stili

di vita, eventuali cadute, problemi di vista udito e masticazione, sintomi di depressione, segni di isolamento sociale. I dati raccolti hanno permesso di valutare anche la capacità dell'anziano di essere risorsa e di partecipare alla vita sociale, di usufruire di cure e tutele avendo un reddito adeguato. Allo scopo di rendere l'indagine più funzionale alla programmazione e alla valutazione degli interventi messi in atto dalla Società civile e dai Servizi del settore Sociale e Sanitario è stata sperimentata una descrizione della popolazione ultra 64enne in 4 sottogruppi: anziani in buona salute, anziani in buona salute ma a rischio di malattia, a rischio di disabilità, con disabilità, utilizzando essenzialmente i criteri di capacità di svolgere le ADL (*activity daily living*) e le IADL (*instrumental activity daily living*) e secondo specifiche definizioni adottate nel protocollo.

In entrambe le indagini è stata data molta attenzione alla rilevazione del livello di attività fisica. Nel 2010 si è adottato il Physical Activity Scale for elderly People – PASE, un questionario in grado di misurare l'attività fisica considerando le attività comunemente svolte da persone anziane e non enfatizzando quelle sportive e ricreative. Il periodo di riferimento (*recall period*) è più breve di altri questionari, per tener in conto i possibili limiti della memoria degli intervistati. Negli ultimi venticinque anni, il PASE ha ricevuto numerose validazioni<sup>13-22</sup> per la sua capacità di stimare, in termini di consumo calorico, l'attività fisica degli anziani. IL questionario prevede 12 domande preparate a partire da una revisione di 40 pubblicazioni sull'argomento. L'attività fisica, riferita agli ultimi 7 giorni, è distinta in 3 gruppi (*leisure activity, household, occupational*).

Ogni attività ha un determinato peso e un PASE score, calcolato moltiplicando l'ammontare del tempo (ore/giorno) o la partecipazione (si/no) per tale peso. Il PASE totale è ottenuto sommando i singoli PASE score. Non vi è ancora uniformità di approccio per l'identificazione di cutoff che descrivano adeguati livelli di attività fisica negli anziani; per la rappresentazione dei risultati è stata quindi usata la mediana della distribuzione del PASE e i quartili. Sono stati definiti non eleggibili gli ultra64enni campionati che presentavano una disabilità e quelli per i quali la rilevazione delle informazioni del questionario fosse stata effettuata con l'aiuto del proxy, cioè un familiare o un'altra persona di fiducia regolarmente a contatto con l'ultra64enne che l'abbia supportato durante l'intervista, talvolta

rispondendo al suo posto. La disabilità è stata misurata attraverso l'Index of Independence in Activities of Daily Living di Katz (Index of ADL o Katz Index), uno strumento di misura dell'indipendenza funzionale nelle attività di base della vita quotidiana. Tale indice valuta la capacità di compiere sei attività, che consentono il soddisfacimento di bisogni fisiologici e di sicurezza fondamentali della persona e la cui compromissione determina uno stato di dipendenza funzionale. I dati sono stati analizzati con Epi-Info 3.5.1 e STATA-MP11.

La formazione degli operatori dei servizi coinvolti è stato un elemento chiave per la realizzazione delle indagini in quanto ha permesso la standardizzazione delle procedure e la conseguente omogeneità e confrontabilità dei dati raccolti. Sono stati previsti momenti di formazione in presenza e tirocini a distanza. In particolare, il percorso formativo è stato articolato in moduli progettati sulla base delle analisi delle attività e dei compiti dei soggetti coinvolti. Ciò ha consentito l'acquisizione delle conoscenze, abilità e competenze necessarie per la realizzazione dell'indagine e il funzionamento del sistema, secondo un'ottica che valorizza il collegamento tra strategie organizzative e bisogni formativi degli operatori coinvolti. È stato predisposto un percorso a cascata costituito da 2 livelli sequenziali, che hanno fornito l'acquisizione delle competenze necessarie alla gestione e al funzionamento del Sistema di indagini (selezione del campione, utilizzo degli strumenti, somministrazione del questionario nella modalità faccia a faccia o telefonica, gestione e analisi dei dati raccolti, comunicazione dei risultati). Un primo livello di formazione è stato rivolto ai coordinatori e formatori regionali che, durante la formazione in presenza, hanno acquisito le competenze e gli strumenti necessari (studiati e standardizzati preliminarmente dal CNESPS) per effettuare a loro volta la formazione per il secondo livello, rivolto agli operatori incaricati di effettuare le rilevazioni sul campo.

È stata chiesta una valutazione sull'indagine PASSI d'Argento al Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità, che ha formulato un parere favorevole. IL trattamento dei dati personali è stato effettuato nel rispetto della normativa sulla privacy (Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196 - Codice in materia di protezione dei dati personali).

## RISULTATI

Verranno riportati solo i risultati dell'indagine 2010 perché più completi e metodologicamente più corretti rispetto a quelli dell'indagine del 2009.

I risultati di questa sperimentazione costituiscono un primo tentativo, centrato sulle regioni, di strutturare una sorveglianza delle condizioni di invecchiamento attivo della popolazione, capace di fornire informazioni tempestive e facilmente utilizzabili sulle condizioni di salute e sulle "risposte" dei servizi. Seguendo le indicazioni del documento di strategia dell'OMS, all'interno del primo pilastro dell'invecchiamento attivo, la salute, sono stati analizzati alcuni indicatori di determinanti di salute (per esempio quelli comportamentali), sintomi di malattia (esempio la depressione) ma anche semplici condizioni come l'abilità nella ADL o IADL (Tab. II).

In merito ai fattori di rischio comportamentali, per il fumo e per l'alcol si rileva una generale diminuzione con l'avanzare dell'età, con differenze fra uomini e donne che rimangono importanti per il fumo (in media 7 punti percentuali di differenza) o molto importanti per il consumo di alcol a rischio (25-30 punti percentuali di differenza). Per il basso consumo di frutta e verdura, pur non evidenziandosi significative differenze

di genere, si nota un complessivo peggioramento con l'avanzare dell'età.

Per quanto riguarda l'attività fisica gli anziani eleggibili per le analisi sul questionario PASE sono stati 3.312. La curva di distribuzione del PASE score (punteggio che descrive il livello di attività fisica di ogni anziano/a) non ha forma normale, ha valore mediano pari a 86 con range 3-458 e il 25° percentile è pari a 56. Sono state considerate "più attive" le persone che hanno totalizzato un valore uguale o superiore a 56 e "meno attive" per valori inferiori. Le informazioni raccolte da PDA hanno permesso di descrivere la popolazione ultra64enne in 4 sottogruppi: in buona salute (47%), in buona salute ma a rischio di malattia (15%), con segni di disabilità (23%), con disabilità (15%) cui corrispondono target di interventi specifici. L'analisi in relazione al PASE ha evidenziato che l'appartenenza a un determinato sottogruppo incide sul livello mediano di attività fisica che si riduce progressivamente passando dal sottogruppo delle persone in buona salute (Me = 103) a quello delle persone con disabilità (Me = 38). Non vi sono differenze tra uomini e donne, mentre l'età è un fattore importante, la percentuale di persone attive è maggiore nella fascia di età 65-74 (84%) rispetto alla fascia 75 e più anni (68%). Incidono fortemente sul livello di attività fisica anche il li-

**Tab. II.** Salute (pilastro 1): fattori associati all'invecchiamento attivo, per gruppi di età e sesso (valori espressi in %).

Fattori di rischio comportamentali	65-74 anni		75 anni e più	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
Fumatori	16,0	9,7	10,2	3,4
Consumatori di alcol a rischio*	39,5	8,5	29,1	5,8
Inefficiente consumo di frutta e verdura**	50,8	49,5	58,1	59,7
Attività fisica limitata***	18,5	14,9	30,4	33,3
<b>Fattori fisici e sensoriali</b>				
Cattiva masticazione	9,9	10,7	18,9	21,8
Udito insufficiente	8,9	5,7	21,1	17,9
Vista insufficiente	10	17	23,8	29,6
Percezione di sintomi di depressione	16,5	26,5	28,5	40,5
Cadute negli ultimi 30 giorni	5,9	9,9	11	14,9
Non effettuazione vaccinazione anti-influenzale	39,3	42,6	20,4	25
Inabilità per uno o più IADL	29,4	29,8	59	69,2
Disabilità per uno o più IADL	5,7	7	19,2	24,4

Fonte: PASSI d'Argento, ISS, 2010

\* Più di una unità alcolica/die

\*\* Meno di 3-4 porzioni/die

\*\*\* Il cutoff statistico utilizzato era il 25esimo percentile della distribuzione dello studio



vello di istruzione, la percezione circa il proprio stato di salute, stati di depressione e l'esistenza di difficoltà economiche.

Relativamente ai fattori fisici e sensoriali studiati (masticazione, udito e vista), non si sono rilevate differenze importanti di genere, piuttosto si è evidenziato un peggioramento con l'età: nel gruppo degli ultra75enni in media 1 persona su 4 mostra uno o più limitazioni. In particolare si considera che la cattiva masticazione in questa fascia di età diventa un fattore di rischio di disabilità importante per le sue implicazioni nella corretta nutrizione e nel mantenimento di un peso corporeo e di una massa muscolare adeguata.

Con l'avanzare dell'età crescono anche altri 2 importanti problemi per la salute e la qualità di vita degli ultra64enni: la depressione e la frequenza della cadute; entrambe considerate, insieme all'incontinenza e ai disturbi cognitivi, come condizioni "disastrose", sono più frequenti nelle donne e aumentano con l'età. Per quanto attiene alle cadute, è ragione di preoccupazione che il 15% delle donne ultra75enni sia caduto nell'ultimo mese: questo fatto conferma, altresì, la raccomandazione dell'OMS per una particolare attenzione alle donne di questa fascia di età in quanto oggetto di disuguaglianze.

Per quanto riguarda le ADL e IADL, come prevedibile, si rileva un aumento della limitazione con l'avanzare dell'età, maggiormente a carico del sesso femminile, nel quale la disabilità (misurata con l'indice di Katz) si avvicina al 25%.

Il secondo pilastro, indicato dall'OMS come necessario per sostenere un invecchiamento attivo, riguarda la partecipazione dell'ultra64enne in

tutte le forme di espressione sociale, in famiglia come in comunità.

Il concetto di "ultra 64enne-risorsa" parte da una visione positiva della persona, che è in continuo sviluppo ed è in grado di contribuire, in ogni fase della vita, alla propria crescita individuale e collettiva. Inoltre, si riconosce l'importanza di attività che migliorano la salute fisica e mentale e accrescono la qualità delle relazioni interpersonali, contribuendo a ridurre il livello di dipendenza dagli altri e innalzare la qualità della propria vita.

Già nel 1996 l'OMS definiva la persona anziana come una risorsa per la famiglia, la comunità e l'economia. Oggi è sempre più riconosciuto il valore sociale ed economico di alcune attività effettuate anche dalle persone più anziane quali, ad esempio, attività lavorative retribuite, attività di volontariato non retribuito, attività svolte per membri del proprio nucleo familiare o amicale, come prendersi cura dei propri nipoti, assistere persone care, aiutare altri anziani.

Nell'indagine PASSI d'Argento è stato considerato l'essere risorsa per la famiglia e i conoscenti e l'essere risorsa per la collettività attraverso la partecipazione ad attività di volontariato. Inoltre, è stata valutata la partecipazione ad attività sociali e a corsi di cultura e formazione. Questi ultimi due aspetti, pur non rientrando nella definizione adottata di "ultra 64enne risorsa", permettono di valutare indirettamente alcune delle azioni messe in atto dalla società per valorizzare gli ultra 64enni. La Tabella III riassume alcuni indicatori che misurano, anche se non in maniera esaustiva e sempre condivisa, una condizione in cui l'ultra64enne e il suo ambiente familiare

**Tab. III.** Partecipazione (pilastro 2): fattori associati all'invecchiamento attivo, per gruppi di età e sesso (valori espressi in %).

	65-74 anni		75 anni e più	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
Essere risorsa per famiglia e collettività (complessivamente)*	41,9	52,4	25,9	24,2
Risorsa per famiglia	34,8	45,3	21,6	20,6
Risorsa per anziani della famiglia	15,8	21,6	11,5	10
Risorse per anziani amici	8	9,5	4,2	3,1
Attività di volontariato in collettività	14	14,5	7,2	5,4
Partecipazione ad attività sociali	35,8	26,8	28,3	17,1
Partecipazione a corsi di cultura o di formazione	5,3	3,9	2,3	1,7

Fonte: PASSI d'Argento, ISS, 2010

\* Persona ultra64enne che accudisce frequentemente nipoti con meno di 14 anni o altri familiari o presta assistenza ad altri anziani o fa attività di volontariato.

e sociale interagiscono fattivamente rendendolo “risorsa”.

L'indagine dimostra che, senza differenze di genere apprezzabili, 1 ultra64enne su 2 è “risorsa”, questa proporzione si dimezza (1 su 4) per gli ultra75enni, ma costituisce in ogni caso un fattore caratterizzante la nostra cultura e il nostro sistema sociale, essenziale per la cura dei nipoti ma anche per l'attenzione di anziani non solo della stessa famiglia (1 su 5 degli ultra64enni e 1 su 10 degli ultra75enni) ma anche di anziani amici o conoscenti.

Oltre a queste attività, prestare volontariato in collettività coinvolge in proporzioni simili donne e uomini (circa 15% nel primo gruppo di anziani e 5% nel secondo gruppo), ma in percentuali che possono essere migliorate con azioni promosse prevalentemente da amministratori e organizzazioni della società civile. Infine la partecipazione a iniziative culturali o di formazione rimangono molto basse, a prescindere dal genere e dalla fascia d'età.

Il terzo e ultimo pilastro dell'azione per un invecchiamento attivo riguarda la sicurezza. La Tabella IV riassume alcuni indicatori che possono fornire un'idea incompleta ma stimolante delle condizioni di sicurezza in cui versano gli ultra64enni.

La sicurezza è spiegata da variabili molto diverse fra loro. La conoscenza delle misure necessarie a proteggersi dalle ondate di calore e la consapevolezza delle necessità della vaccinazione anti-influenzale annuale esprimono una forma di empowerment: senza importanti differenze di genere e con lievi differenze nelle due fasce d'e-

tà, poco più di 1 persona su 3 ha le competenze per difendersi dal calore, mentre 8-9 su 10 sono consapevoli dell'importanza della vaccinazione.

La sicurezza può declinarsi anche in termini di assunzione di farmaci corretta (nello studio sono l'88% gli ultra 64enni che ne fanno uso e oltre il 40% che ne prende più di 4 al giorno), ma anche per questo aspetto, senza differenze di età o genere, 1 persona su 2 probabilmente non è sufficientemente accompagnato o supervisionato da parte degli operatori sanitari.

Infine, la sicurezza passa anche per il possesso dell'abitazione e certamente è espressa dalla percezione che le persone hanno della facilità di arrivare con le proprie risorse economiche alla fine del mese.

Nello studio effettuato, 8 ultra64enni su 10 possiedono la casa in cui abitano, senza differenze di genere, mentre fra gli ultra74enni questa percentuale si riduce e in maniera più evidente per le donne (78,4% per gli uomini vs 67,1% per le donne). Una grave situazione si riscontra anche per le percezioni di arrivare a fine mese con le risorse economiche a disposizione; complessivamente ciò si realizza con qualche/molte difficoltà per il 54% degli ultra64enni, senza evidenti differenze per gruppi di età e per genere.

Attualmente, la percezione del proprio stato di salute è considerata una dimensione importante della qualità della vita. In particolare, negli ultra64enni una percezione negativa del proprio stato di salute si correla a un rischio aumentato di declino complessivo delle funzioni fisiche, indipendentemente dalla severità delle patologie presenti. Valutata con il metodo dei “giorni in

**Tab. IV.** Sicurezza (pilastro 3): fattori associati all'invecchiamento attivo, per gruppi di età e sesso (valori espressi in %).

	65-74 anni		75 anni e più	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
Conoscenza misure ondata di calore	34,4	38,3	40,9	41,5
Consiglio a vaccinarsi per influenza	81,9	82,6	89,5	89,3
Controllo medico uso farmaci*	41,6	40,9	46,4	45,4
<b>“Come si arriva economicamente a fine mese”</b>				
molto facilmente	7,6	4,9	4,6	3,6
abbastanza facilmente	38,6	33,7	34	33,4
con qualche difficoltà	39,3	44,1	45	43,6
con molte difficoltà	14,5	17,3	16,5	19,4
Proprietà della casa (propria o del coniuge)	81,9	80,3	78,4	67,1

\* limitatamente a coloro che ne assumono

Fonte: PASSI d'Argento, ISS, 2010

**Tab. V.** Percezione dello stato di salute, per gruppi di età e sesso (valori espressi in %).

Percezione dello stato di salute	65-74 anni		75 anni e più	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
Molto bene/bene	39,2	32,9	26,6	17,5
Discretamente	49,7	49,6	54,2	53
Male/molto male	11,2	17,4	19,2	29,5
<b>Condizioni di salute rispetto a un anno prima</b>				
Migliori	12,2	9,9	11,3	10,7
Uguale	61,2	50,3	49,2	38,9
Peggiori	26,6	39,8	39,5	50,4
<b>Giorni con limitazione attività per cattiva salute fisica o psichica sugli ultimi 30</b>				
fra 0 e 5 giorni	72,2	67,8	60,9	49,3
fra 6 e 14 giorni	9,9	11,8	12,5	13,9
per 15 o più giorni	12,9	20,4	26,5	36,8

Fonte: PASSI d'Argento, ISS, 2010

salute” (Healthy Days), le persone esprimono la loro percezione rispondendo a quattro domande: lo stato di salute auto-riferito, il numero di giorni nell'ultimo mese in cui l'intervistato non si è sentito bene per motivi fisici, il numero di giorni in cui non si è sentito bene per motivi psicologici e il numero di giorni in cui ha avuto limitazioni nelle attività abituali. Nella sperimentazione di PASSI d'Argento, si aggiunge una domanda sullo stato di salute rispetto all'anno precedente, informazione rilevante in particolare nelle persone di età avanzata.

La percezione dello stato di salute degli ultra-64enni è positiva per 1 persona su 3, ma se si considera anche la risposta “discreta” come sostanzialmente positiva, la proporzione sale a 4 su 5. Nella classe di età fra 65 e 74 anni, tale percezione è in genere migliore per gli uomini (88,4% vs 82,5% per le donne), nella classe degli ultra 75enni questa differenza è più accentuata (80,8% per gli uomini vs 70,5% per le donne). Nel sottogruppo di età 65-74 anni il 26,6% degli uomini contro il 39,8% delle donne percepisce la propria salute peggiorata rispetto all'anno precedente, mentre nel secondo gruppo (ultra 75enni) i valori della percezione negativa crescono proporzionalmente per entrambi i sessi (39,5% per gli uomini vs 50,4% per le donne).

L'indagine permette di raccogliere anche l'informazione sulla natura, fisica o psichica, delle cause di cattiva salute, che provocano oltre alla percezione negativa del proprio stato di salute anche una limitazione delle attività considerate

“normali”. Queste limitazioni, riferite agli ultimi 30 giorni, interessano complessivamente il 10-15% della popolazione ultra64enne, limitata da 6 fino a 14 giorni, seppure con piccole variazioni fra uomini e donne e gruppi di età differenti; questa percentuale è più alta e con variazioni più ampie per genere e classe di età, per limitazioni superiori ai 15 giorni, toccando il limite di 36,8% nelle donne della classe di età più avanzata.

## CONCLUSIONI

La sorveglianza di popolazione costituisce un'opportunità per affrontare il fenomeno dell'invecchiamento in maniera innovativa e maggiormente omogenea all'interno del nostro Paese. In particolare, PDA si propone come uno strumento di *governance*, capace di orientare politiche coerenti per interventi sociali e sanitari convergenti, che coinvolgono le istituzioni ai vari livelli di competenza (nazionale, regionale e locale). Attraverso il monitoraggio sistematico degli aspetti sanitari e sociali legati al progredire dell'età, la sorveglianza PDA si configura come un modello ripetibile, confrontabile e sostenibile per la valutazione e ri-definizione degli interventi in favore della popolazione ultra64enne, favorendo il miglioramento della qualità di vita di questa fascia di popolazione e scelte decisionali improntate a criteri di evidenza scientifica e uso efficiente delle risorse. Di cruciale impor-

tanza, per il raggiungimento di questi obiettivi, è la pianificazione di buone politiche nazionali e regionali di assistenza continuativa e, accanto a esse, di strategie di promozione dell'invecchiamento attivo.

L'indagine PDA, con risorse contenute, oltre a consentire la sperimentazione di materiali e metodi per mettere a regime nelle Regioni e ASL italiane un sistema di sorveglianza della popolazione anziana, ha fornito informazioni utili a disegnare il profilo di salute degli ultra64enni e a programmare interventi mirati. I risultati dell'indagine hanno evidenziato che la maggioranza delle persone è in buona salute, tuttavia una quota consistente è esposta a fattori di rischio modificabili. Risulta pertanto necessario promuovere e migliorare l'adozione di attività integrate (sanitarie e sociali), al fine di ridurre le condizioni di rischio e rallentare l'insorgenza di patologie

che possono causare perdita di autonomia, con scivolamento inesorabile verso la disabilità. Infine alcuni degli strumenti di indagine potranno in futuro essere usati anche in un contesto clinico, quale la determinazione dell'attività fisica attraverso curve di riferimento, messe a punto e validate sulla popolazione residente.

L'importanza dell'attività fisica nella persona ultra64enne e i suoi effetti benefici sono riconosciuti a livello mondiale; poter misurare il livello di attività fisica nell'attuale popolazione è fondamentale per avviare attività di promozione mirate. Il PASE si è dimostrato uno strumento efficace per stimare l'intensità di attività fisica a livello individuale o comunitario, con implicazioni per la promozione della salute e per la messa in atto di programmi di promozione a vari livelli territoriali (regione, azienda sanitaria e distretti).

**Il sistema di sorveglianza PASSI d'Argento (PDA), promosso dal Ministero della Salute e dalle Regioni, con il supporto tecnico-scientifico del Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità, è stato disegnato con la finalità di mettere a disposizione dei decisori informazioni utili per le scelte di politiche socio-sanitarie volte a migliorare la qualità di vita della popolazione ultra64enne. PDA si ispira alla strategia *Active ageing* dell'OMS, che basa l'invecchiamento attivo sulla partecipazione alla vita sociale, sulla tutela della salute e sulla garanzia della sicurezza sociale ed economica <sup>1</sup>. La sperimentazione PDA, iniziata nel 2008 e durata due anni, coordinata dalla Regione Umbria è stata condotta mediante due indagini trasversali, che hanno coinvolto 16 Regioni. I dati sono stati raccolti utilizzando un questionario standardizzato e validato, somministrato attraverso intervista telefonica o faccia a faccia da parte di operatori appositamente formati, appartenenti ai servizi dell'area sociale e sanitaria, che hanno realizzato l'indagine su un campione random di anziani, stratificato per sesso ed età, estratto dalla lista dell'anagrafe sanitaria dei residenti nelle ASL di ciascuna regione e statisticamente rappresentativo delle persone con età > 64 anni non istituzionalizzate. Sono stati indagati molteplici aspetti, tra cui l'attività fisica, che ha forti implicazioni sulla salute degli anziani. Attraverso il questionario PASE (Physical Activity for Elderly People), sono state prese in esame le leisure, household and occupational activities svolte nell'ultima settimana. Il PASE, oltre a confermarsi utile negli studi epidemiologici per stimare l'intensità di attività fisica a livello comunitario, promette di essere uno strumento semplice e di facile utilizzazione anche in contesti clinici.**

PASSI d'Argento, attraverso il monitoraggio sistematico degli aspetti sanitari e sociali legati al progredire dell'età, si configura come un modello di sorveglianza ripetibile, confrontabile e sostenibile, ai fini della valutazione e ri-definizione degli interventi a favore della popolazione ultra64enne, allo scopo di migliorarne la qualità di vita, basando le scelte decisionali sull'evidenza scientifica e sull'uso efficiente delle risorse.

**Parole chiave:** Sorveglianza di popolazione, Invecchiamento attivo, Attività fisica

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> WHO. *Active Ageing: a policy framework*. WHO/NMH/NPH/02.8
- <sup>2</sup> Italia. Legge 3 marzo 2009, n. 18. *Ratifica della Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità*. Gazzetta Ufficiale n. 61, 16 marzo 2009.
- <sup>3</sup> Ferrari L, Fabi M, Zilioli F. *Gli scenari dell'invecchiamento*. Milano: Franco Angeli 1998.
- <sup>4</sup> Istituto Nazionale di Statistica. *Indicatori socio-sanitari regionali: speranza di vita, speranza di vita in buona salute, speranza di vita libera da disabilità*. Roma: ISTAT; 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.istat.it/sanita/sociosan/>; ultima consultazione il 20/06/13.
- <sup>5</sup> *I disabili, gli anziani e gli esclusi*. Disponibile all'indirizzo: [http://www.europarl.europa.eu/factsheets/4\\_8\\_8\\_it.htm](http://www.europarl.europa.eu/factsheets/4_8_8_it.htm); ultima consultazione 03/01/11.
- <sup>6</sup> Istituto Nazionale di Statistica. *La disabilità in Italia: il quadro della statistica ufficiale*. Roma: ISTAT 2008. Disponibile all'indirizzo: [http://www.istat.it/dati/catalogo/20100513\\_00/arg\\_09\\_37\\_la\\_disabilita\\_in\\_Italia.pdf](http://www.istat.it/dati/catalogo/20100513_00/arg_09_37_la_disabilita_in_Italia.pdf); ultima consultazione 6/08/12
- <sup>7</sup> Nazioni Unite. Risoluzione 61/106 dell'Assemblea Generale, adottata il 13/12/2006. *Convention on the Rights of Persons with Disabilities*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.lavoro.gov.it/NR/rdonlyres/9768636A-77FE-486D-9516-8DF667967A75/0/ConvenzioneONU.pdf>; ultima consultazione 10/08/12
- <sup>8</sup> Legge 18/2009. Disponibile all'indirizzo: [http://www.lavoro.gov.it/NR/rdonlyres/CF536A2B-5134-46B4-B024-15E098F3A6C3/0/Legge\\_18\\_2009.pdf](http://www.lavoro.gov.it/NR/rdonlyres/CF536A2B-5134-46B4-B024-15E098F3A6C3/0/Legge_18_2009.pdf); ultima consultazione il 20/06/13.
- <sup>9</sup> Organizzazione Mondiale della Sanità. *Active ageing: a policy framework*, Ginevra: OMS; 2002. Disponibile all'indirizzo: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/who\\_nmh\\_nph\\_02.8.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/who_nmh_nph_02.8.pdf); ultima consultazione 6/08/12
- <sup>10</sup> Svensson B. *Test-retest reliability of two instruments for measuring public attitudes towards persons with mental illness*. BMC Psychiatry 2011.
- <sup>11</sup> Okamoto K. *Comparability of epidemiological information between self- and interviewer-administered questionnaires*. J Clin Epidemiol 2002;55:505-11.
- <sup>12</sup> Cohen J. *A coefficient of agreement for nominal scales*. Educational and Psychol Measurement 1960;20:37-46.
- <sup>13</sup> Washburn RA, Smith KW, Jette AM, et al. *The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation*. Janney New England Research Institute 1993.
- <sup>14</sup> Washburn RA, Montoye HJ. *The Assessment of physical activity by questionnaire*. Am J Epidemiol 1986;123:563-76.
- <sup>15</sup> Paffenbarger RS Jr, Blair SN, Lee IM, et al. *Measurement of physical activity to assess health effects in free-living populations Division of Epidemiology, Stanford University School of Medicine, CA 94305-5092 Med Sci Sports Exerc* 1993;25:60-70.
- <sup>16</sup> Washburn RA, Smith KW, Jette AM, et al. *The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation*. New England Research Institute J Clin Epidemiology 1993;46:153-62.
- <sup>17</sup> Allison MJ, Keller C, Hutchinson PL. *Selection of an Instrument to Measure the Physical Activity of Elderly People in Rural Areas Rehabilitation Nursing*. ProQuest Medical Library 1998;23:309 .
- <sup>18</sup> Washburn RA, McAuley E, Katula J, et al. *The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): Evidence for Validity Department of Kinesiology*. Illinois J Clin Epidemiology 1999;52:643-51.
- <sup>19</sup> Washburn RA, Fisher JL. *Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): the Relationship with Activity measured by a portable accelerometer Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. ProQuest Medical Library 1999;39:336.
- <sup>20</sup> Schuit AJ, Schouten EG, Westerterp KR, et al. *Validity of the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): according to energy expenditure assessed by the doubly labeled water method*. J Clin Epidemiol 1997;50:541-6.
- <sup>21</sup> Dinger MK, Oman F, Taylor EL, et al. *Stability and convergent validity of the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. ProQuest Medical Library 2004;44:186.
- <sup>22</sup> Hagiwara A, Ito N, Sawai K, et al. *Validity and reliability of the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) in Japanese elderly people*. Geriatr Gerontol Int 2008;8:143-51.

CASO CLINICO  
CASE REPORT

Sezione di Geriatria Clinica

## Occlusione intestinale nell'anziano: un raro caso di ileo biliare in donna di 80 anni

### Bowel obstruction in the elderly: a rare case of gallstone ileus in 80-year old woman

E. MENEGATTI, F. FABBIAN\*, R. MANFREDINI\*, G. ZULIANI

Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara, Sezione di Medicina Interna, Gerontologia e Nutrizione Clinica;  
\*Sezione di Clinica Medica

**We report the case of a 80-year old woman admitted to hospital for abdominal pain, bowel obstruction, and episodes of biliary vomit. Instrumental examinations showed diffused bowel pneumatization with occlusion, and a calcified calculus near the ileo-cecal valve. The patient underwent enterolithotomy treatment with resolution of bowel occlusion, and rapid improvement of clinical conditions. In elderly patient biliary ileus may cause bowel obstruction, and might be taken into account in the differential diagnosis.**

**Key words:** Bowel occlusion, Gallstone ileus, Elderly

## INTRODUZIONE

L'ileo biliare è l'occlusione meccanica del piccolo intestino dovuta al passaggio di uno o più calcoli attraverso una fistola bilio-digestiva. Il primo caso venne inizialmente descritto nel 1645 da Bartholin durante una autopsia, mentre fu Courvouisier nel 1890 a pubblicare una serie di ben 131 casi. L'ileo biliare è una rara causa di occlusione intestinale con una incidenza stimata approssimativa pari a 1.5 ogni 100 occlusioni. Considerando le sole occlusioni del piccolo intestino la sua incidenza sale al 2-3%<sup>1,2</sup>, ma nei pazienti in età geriatrica (> 65 anni) sale ulteriormente al 25% con un rapporto maschi / femmine di circa 3:1. La diagnosi pre-operatoria è rara e questo comporta un aumento delle complicazioni e della mortalità, correlate anche all'età media avanzata e alla comorbidità di questi pazienti.

## CASO CLINICO

Una donna di 80 anni è stata ricoverata per algie addominali diffuse associate ad alvo chiuso a feci e gas da alcuni giorni; riferiva inoltre ripetuti episodi di vomito biliare.

A domicilio la paziente era riferita come autonoma nelle attività di base (ADL) e strumentali (IADL) della vita quotidiana. L'anamnesi era positiva per cardiopatia ipertensiva in terapia con calcio-antagonisti, arteriopatia polidistrettuale, esiti di istero-annessiectomia per fibromatosi uterina, pregressa frattura di scapola dx trattata con posizionamento di protesi di spalla destra. All'esame obiettivo l'addome era disteso, trattabile, diffusamente dolorabile alla palpazione profonda; segni di Murphy e Blumberg entrambi negativi. La paziente veniva sottoposta a Rx diretta addome con evidenza di pneumatizzazione ileale e diffusi livelli idroaerei, par-

■ Arrivato in Redazione il 14/11/2012. Accettato il 17/1/2013.

■ Corrispondenza: Giovanni Zuliani, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Medicina Interna, Gerontologia e Nutrizione Clinica, Università di Ferrara, via Savonarola 9, Ferrara - Tel. +39 0532 247409 - Fax +39 0532 210884 - E-mail: gzuliani@hotmail.com giovanni.zuliani@unife.it

ziale pneumatizzazione della cornice colica con scarsa coprostasi (Fig. 1). Gli esami ematochimici mostravano incremento di PCR (15 mg/dl) e lieve incremento di creatinina (1,5 mg/dl). La paziente veniva quindi sottoposta a TC addominale; questa mostrava una marcata distensione gassosa dell'intestino tenue sino alla valvola ileo-ciecale che appariva ostruita da grossolana formazione ovalare calcifica, del diametro di 25x20 mm, di apparente natura litiasica (Fig. 2); la colecisti non presentava calcoli ma mostrava contenuto iperdenso, come da sabbia biliare. La paziente veniva trasferita in urgenza presso Reparto di Chirurgia dove veniva sottoposta a intervento di enterolitotomia con risoluzione dell'ostruzione intestinale e rapido miglioramento delle condizioni cliniche. Veniva quindi dimessa dopo pochi giorni dall'intervento con rientro al domicilio e buon recupero funzionale.

## DISCUSSIONE

I calcoli biliari possono causare occlusione del piccolo intestino, soprattutto in pazienti con storia di colecistite cronica; questa è responsabile, nella maggior parte dei casi, della formazione di aderenze ed erosione della parete del piccolo intestino con formazione di tramite fistoloso e passaggio del calcolo nel lume intestinale<sup>3</sup>.

La fistola è più frequentemente di tipo colecisto-duodenale (69%) come nel nostro caso, seguita in ordine di frequenza da quella di tipo colecisto-ileale (20,3%), colecisto-colica (8,5%), colecisto-gastrica (1,6%)<sup>3</sup>.

La dimensione del calcolo determina il destino dello stesso. Calcoli di dimensioni inferiori a 2 cm possono essere eliminati con le feci. Calcoli di dimensioni > 2,5 cm tendono a bloccarsi a livello dell'ileo o della valvola ileo-ciecale<sup>4</sup>. Il digiuno è un raro sito di ostruzione<sup>5</sup> e sono riportati casi di occlusione intestinale con calcoli > 5 cm e passaggi spontanei di calcoli < 2 cm di diametro. Dal punto di vista clinico l'ileo biliare è generalmente preceduto da un episodio di colecistite acuta seguita nei giorni successivi da occlusione intestinale con carattere altalenante (la cosiddetta "tumbling" ostruzione). La condizione è gravata da un elevato tasso di mortalità (7-15%).

Alla radiografia diretta dell'addome, può essere evidenziata la triade di Rigler<sup>6</sup>, costituita da: 1. occlusione meccanica; 2. aerobilia; 3. litiasi ectopica. Tuttavia, solo alla TC è possibile determinare la presenza, il numero e l'esatta localiz-

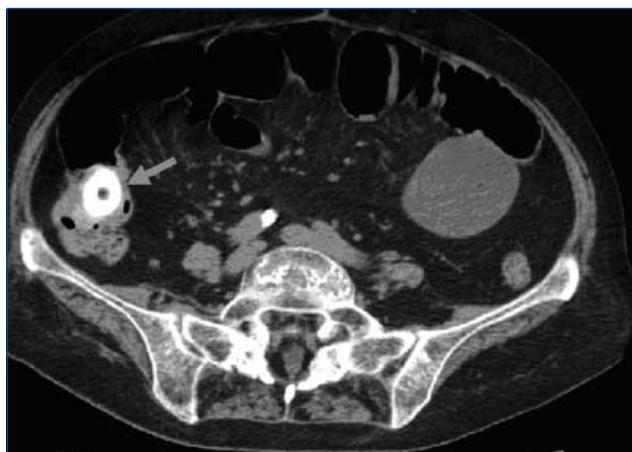
zazione dei calcoli, unitamente alla presenza di fistola bilio-enterica<sup>2</sup>.

A eccezione di casi selezionati, in cui è giustificata una attesa vigile al fine di attendere una risoluzione spontanea, l'approccio è chirurgico e prevede:

- enterolitotomia prossimalmente al sito di ostruzione con estrazione del calcolo seguita da enterografia ed esplorazione del piccolo intestino<sup>7-9</sup>;
- enterectomia segmentaria, in caso di perforazione o ischemia;
- enterolitotomia, colecistectomia e chiusura di fistola bilio-digestiva in caso di colecistite acuta, colecistite gangrenosa o calcoli biliari residui<sup>9,10</sup>. Quest'ultimo intervento gravato è da una più elevata mortalità e morbilità<sup>11,12</sup>. L'intervento può essere anche eseguito in due fasi, soprattutto nei pazienti giovani con sintomatologia ricorrente e maggior rischio di complicanze biliari. Dapprima viene eseguita la enterolitotomia, seguita a distanza di 4-6 settimane da colecistectomia e riparazione della fistola bilio-digestiva. La enterolitotomia, può attualmente essere effettuata anche per via laparoscopica e laparoscopia assistita. In uno studio di Moberg et al.<sup>3</sup> concludono che la laparoscopia assistita può essere raccomandata. Infine, anche l'endoscopia interveniva può essere presa in considerazione al fine di una procedura di litotrissia endoscopica<sup>13</sup>. La maggior parte degli autori si trova d'accordo sul fatto che la soluzione ottimale sia rappre-



**Fig. 1.** Rx diretta addome: diffusa pneumatizzazione delle anse intestinali e presenza di formazione ovalare calcificata a livello della fossa iliaca destra di verosimile natura litiasica.



**Fig. 2.** TC addome: presenza di grossolana formazione litiasica calcifica all'interno del lume intestinale in prossimità della valvola ileo-ciecale.

sentata dall'enterolitotomia<sup>14</sup> che difatti rappresenta il 70% di tutti gli interventi per ileo biliare in quanto si tratta per lo più di pazienti anziani con significativa comorbidità.

## CONCLUSIONI

Nel caso di occlusione intestinale in un paziente anziano può essere utile ricordare, oltre alle cause più comuni (come stipsi grave/fecaloma, diverticolite, neoplasie del colon, ernie) anche questa rara patologia. L'ileo biliare è una condizione facilmente diagnosticabile mediante TC addominale, ma in alcuni casi può essere già sospettata dopo una attenta valutazione della radiografia diretta dell'addome (Fig. 1).

**Descriviamo il caso di una donna di 80 anni ricoverata per dolore addominale, chiusura dell'alvo e episodi di vomito biliare. Gli esami strumentali mostravano una diffusa pneumatizzazione intestinale con occlusione e una formazione litiasica calcificata in prossimità della valvola ileo-ciecale. La paziente veniva sottoposta a intervento di enterolitotomia con risoluzione dell'ostruzione intestinale e rapido miglioramento delle condizioni cliniche. Nell'anziano l'ileo biliare può essere causa di occlusione intestinale e deve essere sempre considerato nella diagnosi differenziale.**

**Parole chiave:** Occlusione intestinale, Ileo biliare, Anziano

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Reisner RM, Cohen JR. *Gallstone ileus: A review of 1001 reported cases.* Am Surg 1994;60:441-6.
- 2 Yu CY, Lin CC, Shyu RY, et al. *Value of CT in the diagnosis and management of gallstone ileus.* World J Gastroenterol 2005;11:2142-7.
- 3 Hernandez C, Heuman D, Vlahcevid ZR. *Pathophysiology of disease associated with deficiency of bile acids. Principles and Practice of Gastroenterology and Hepatology.* New York: Elsevier Science 1988; pp. 384-95.
- 4 Shahat AH, Obaideen AM, Pandey UC. *Images: Gallstone ileus.* Indian J Radiol Imaging 2002;12:349-51.
- 5 Mandeep Kg, Ram PG. *Jejunal gallstone Ileus: An Unusual site of Gallstone Impaction.* J Gastrointest Surg 2009;13:821-3.
- 6 Rigler LG, Borman CN, Noble JF. *Gallstone obstruction: Pathogenesis and roentgen manifestations.* JAMA 1941;117:1753-60.
- 7 Noriega-Maldonado O, Bernal-Mendoza LM, Rivera-Nava JC et al. *Ileo biliar.* Cir Ciruj 2005;73:443-8.
- 8 Cooperman AM, Dickson ER. *Changing concepts in the surgical treatment of gallstone ileus: A review of 15 cases with emphasis on diagnosis and treatment.* Ann Surg 1968;167:377-83.
- 9 Doko M. *Comparison of surgical treatments of gallstone ileus: preliminary report.* World J Surg 2003;27:400-4.
- 10 Kirchmayr W. *Gallstone ileus; rare and still controversial.* ANZ J Surg 2005;75:234-8.
- 11 Reisner RM. *Gallstone ileus. A review of 1001 cases.* Am Surg 1994;60:441-6.
- 12 Warshaw AL. *Choice of operation for gallstone intestinal obstruction.* Annals of Surgery 1966;164:1051-5.
- 13 Katsinelos P. *Successful treatment of duodenal bulb obstruction caused by a gallstone (Bouveret's syndrome) after endoscopic mechanical lithotripsy.* Surgical Endoscopy 2002;16:1362.
- 14 Nakao A, Okamoto Y, Sunami M, et al. *The oldest patient with gallstone ileus: report of a case and review of 176 cases in Japan.* Kurumo Medical Journal 2008;55:29-33.



CASO CLINICO

CASE REPORT

Sezione di Geriatria Clinica

## Emofilia A acquisita: una patologia rara dell'anziano. Come diagnosticarla, come trattarla. Presentazione di un caso clinico e discussione degli aspetti diagnostici e terapeutici

### Acquired Haemophilia A: a rare disease in the elderly. How to diagnose, how to treat it. Report of a clinical case and discussion of diagnostic and therapeutic aspects

B. ANACLERICO, M. CEDRONE\*, S. ANTONACI\*\*, F. MONTELLA\*\*\*

U.O.C. Ematologia, \*U.O.S. Terapia delle Coagulopatie, \*\* U.O.S. Diagnostica delle Patologie Tromboemboliche ed Emorragiche, \*\*\* U.O.C. Medicina Interna, Azienda Ospedaliera "San Giovanni-Addolorata", Roma

**Acquired Haemophilia A is an autoimmune disease caused by autoantibodies directed against coagulation factor VIII and characterized by severe spontaneous bleeding and a prolonged activated partialthromboplastin time. For these reasons, a prompt diagnosis and treatment are necessary. Optimal therapy should include: antihemorrhagic agents to control bleeding and immunosuppressive therapy in order to inhibit autoantibodies directed against coagulation factor VIII.**

**Key words:** Acquired A haemophilia, Factor VIII, Bypassing agents, Immunosoppressive therapy

L'emofilia A acquisita (EAA) è una rara patologia autoimmune emorragica causata dalla produzione di autoanticorpi diretti verso il fattore VIII della cascata coagulativa<sup>1-3</sup>.

Alcuni dei dati che saranno citati derivano dalla recente pubblicazione dei risultati del Registro Europeo per l'emofilia A acquisita (European Acquired Haemophilia Registry - EACH2)<sup>3</sup>. In tale registro sono confluiti, in un arco di tempo che va dal 2003 al 2008, 501 pazienti seguiti presso 117 centri di 13 diversi paesi europei. È questa la più numerosa casistica mai pubblicata in letteratura ed ha permesso un più preciso inquadramento delle caratteristiche demografiche dei pazienti affetti da EAA, delle scelte terapeutiche messe in atto, della loro efficacia e dei loro effetti collaterali.

L'incidenza della malattia è di circa 1,3-1,5 casi/per milione di abitanti/anno, l'età media dei pazienti inseriti nel Registro Europeo è di 73,9 anni (range 61-80). È riportata una piccola popolazione di giovani donne (8,4%), con un'età mediana di 33,9 anni, ed una malattia che insorge nel periodo peripartum (mediana 89 giorni dal parto, range 81-120), correlata sia al parto che alle sue complicanze (HELLP syndrome, gestosi ecc.)<sup>3</sup>. L'incidenza più elevata si riscontra tra i soggetti di età > 65 anni, e soprattutto > 80 anni, con una lieve prevalenza del sesso maschile<sup>1-3</sup>. È possibile individuare una causa scatenante dell'emofilia A acquisita in circa la metà dei casi; tra le cause più frequenti sono riportate: le patologie neoplastiche (11,8%), le patologie autoimmuni (11,6%), la gravidanza (8,4%), le malattie infettive (3,8%). La malattia può es-

■ Arrivato in Redazione il 18/7/2013. Accettato il 31/7/2013.

■ Corrispondenza: Barbara Anaclerico, Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, via dell'Amba Aradam 8, 00184 Roma - E-mail: b.anaclerico@gmail.com

sere definita idiopatica nel rimanente 50% dei pazienti, senza la possibilità di individuare una patologia sottostante<sup>1-3</sup>.

La malattia è caratterizzata dalla comparsa di gravi complicanze emorragiche, spesso spontanee, che, in circa il 90% dei pazienti, rappresenta la condizione che fa sospettare la malattia e che porta alla diagnosi. Gli ampi ematomi a livello cutaneo sono caratteristici e possono rappresentare la prima manifestazione emorragica. La gravità del sanguinamento è associata ad un rischio di mortalità pari al 7-22%<sup>1-4</sup>. Le emorragie dell'EAA differiscono da quelle della forma congenita, in quanto la comparsa di ematomi e di sanguinamenti muscolari secondari a trauma sono infrequenti<sup>3</sup>. In una piccola percentuale di pazienti (10%) si possono riscontrare le alterazioni degli esami della coagulazione senza che ci sia un sanguinamento in atto<sup>3</sup>.

Dal punto di vista degli esami di laboratorio il paziente presenta quasi sempre anemia, la cui severità è correlata alla gravità dell'emorragia, ed un allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT), con normalità degli altri parametri coagulativi. Un aPTT ratio allungato pone la necessità di una diagnosi differenziale con il lupus anticoagulant, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, la carenza congenita di un fattore della coagulazione, oppure, nel caso più semplice, con la terapia eparinica endovenosa<sup>5,6</sup>. Il primo esame da effettuare, dopo aver confermato con un secondo prelievo l'allungamento dell'aPTT, è il "Test della miscela". Il plasma del paziente deve essere miscelato con uguali volumi di plasma normale e incubato per 2 ore a 37°C, se l'aPTT ratio prolungato permane, si può sospettare la presenza di un anticorpo inibitore che deve essere poi confermato con il test specifico per individuarne sia la specificità che il titolo. Necessariamente devono essere richiesti i test per la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi che possono rappresentare una causa frequente di alterazione isolata dell'aPTT ratio<sup>4</sup>. Il titolo dell'inibitore dovrebbe essere determinato al momento della diagnosi, perché può essere impiegato come guida sia per il monitoraggio della risposta al trattamento immunosoppressivo, che per la diagnosi di una eventuale recidiva della malattia<sup>1,2,6</sup>.

Può essere difficile sospettare la malattia, considerando la sua estrema variabilità clinica, e richiedere quindi gli esami di laboratorio specifici per la diagnosi. Infatti, i dati emersi dall'EACH2 dimostrano che l'intervallo medio tra l'insorgen-

za delle prime manifestazioni emorragiche e la diagnosi è di 3 giorni (range 0-12). Il dato di laboratorio di un aPTT allungato sembra essere più suggestivo, infatti si arriva alla diagnosi con un intervallo medio di 1 giorno (range 0-8) dal riscontro dell'alterazione coagulativa<sup>3</sup>. Nonostante l'ampia gamma di fenotipi clinici con cui l'EAA si può manifestare, la presenza di elementi fortemente suggestivi (età avanzata, insorgenza spontanea, gravità della sintomatologia emorragica e, soprattutto, gli ampi ematomi a livello cutaneo) devono far insorgere il sospetto della malattia, la cui diagnosi deve essere confermata rapidamente in modo da impostare la terapia antiemorragica e quella immunosoppressiva nel più breve tempo possibile.

Utilizzeremo la storia clinica (Fig. 1) di un paziente affetto da EAA ricoverato presso il nostro Ospedale per discutere gli aspetti più importanti della terapia antiemorragica e immunosoppressiva/eradicante della malattia.

## ANAMNESI, STORIA CLINICA E DIAGNOSI

Nel mese di febbraio 2012 si ricoverava presso il Pronto Soccorso (PS) del nostro Ospedale, un uomo di 84 anni che giungeva per un esteso edema ed ecchimosi alla spalla e al braccio. Tale sintomatologia era insorta nelle ore successive dopo un trauma alla spalla da caduta accidentale a domicilio. Il paziente assumeva terapia per ipertensione arteriosa, iperplasia prostatica e presentava un quadro di deterioramento cognitivo compatibile con morbo di Alzheimer. I parenti riferivano che qualche anno prima era stato sottoposto ad intervento di bypass aorto-iliaco per aneurisma dell'aorta addominale, senza complicanze emorragiche, e da allora assumeva terapia antiaggregante con basse dosi di Aspirina. La storia personale e familiare del paziente risultava negativa per malattie emorragiche.

Gli accertamenti effettuati all'arrivo in PS evidenziavano anemia normocitica (Hb 8,8 gr/dl), con piastrine e globuli bianchi normali. Gli esami della coagulazione mostravano un INR normale (1,08), ma un aPTT allungato (116 secondi) ed un aPTT ratio di 3,52. Una TAC della spalla e dell'arto superiore destro dimostrava una frattura della scapola con un vasto ematoma che interessava la loggia muscolare anteriore, il bicipite brachiale, i tessuti sottocutanei anteriori con estensione in sede sottocutanea fino alla

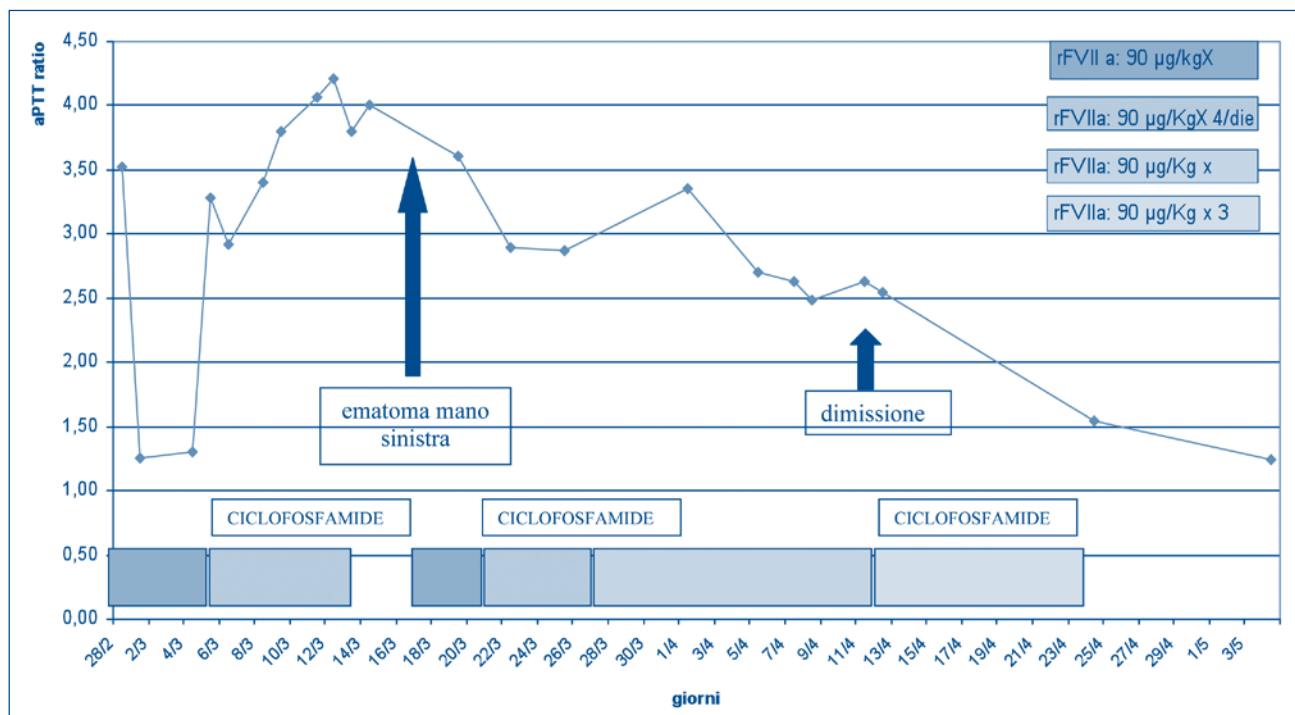


Fig. 1. Farmaci, dosi e tempistica della terapia del paziente affetto da EAA.

regione anteriore dell'avambraccio; le strutture vascolari brachiali, arteriose e venose, erano normalmente rappresentate. Il paziente lamentava un intenso dolore alla spalla ed al braccio destro con una completa impotenza funzionale, dopo essere stato sottoposto a due trasfusioni di globuli rossi concentrati, era trasferito presso il reparto di Medicina Interna.

Sulla base del riscontro dell'allungamento isolato dell'aPTT e della inusuale gravità ed estensione dell'ematoma, sospettando l'emofilia acquisita, veniva richiesto il test della miscela che non correggeva il difetto dell'aPTT, il dosaggio del Fattore VIII era molto basso (< 5%), la ricerca degli inibitori della coagulazione era positiva per inibitore del Fattore VIII. La ricerca degli anticorpi caratteristici della sindrome da anticorpi antifosfolipidi risultava negativa. I dati di laboratorio correlati alla storia clinica ed alla sintomatologia emorragica, permettevano di porre diagnosi di "Emofilia A acquisita da anticorpo anti-fattore VIII".

## COMMENTO

Nel nostro caso clinico, sebbene alcuni elementi potessero risultare fuorvianti, non vi sono stati

ritardi nella diagnosi. Il nostro paziente, infatti, presentava un vasto ematoma della spalla e del braccio destro che poteva essere correlato in prima ipotesi al trauma con frattura della clavicola e la cui estensione poteva essere giustificata dalla terapia antiaggregante con aspirina. La sintomatologia emorragica, comunque eccessiva rispetto all'evento scatenante, soprattutto nella componente cutanea, l'età avanzata del paziente e il riscontro di un allungamento isolato dell'aPTT avevano portato i Colleghi del nostro PS a sospettare immediatamente la possibilità dell'emofilia acquisita e a richiedere gli esami specifici. I successivi dati di laboratorio, "test di miscela" non corretto e ricerca positiva per anticorpo anti-fattore VIII, hanno consentito rapidamente di confermare la diagnosi.

I quadri clinici emorragici con cui i pazienti con EAA giungono in Ospedale possono essere estremamente variabili. I dati del EACH2 evidenziano come nella maggioranza dei casi (77,4%) le emorragie sono insorte spontaneamente, più raramente possono essere secondarie a: traumi (8,4%), ad interventi chirurgici (8,2%), o nelle giovani donne iniziare nel periodo peripartum (3,6%)<sup>3</sup>. I sanguinamenti possono essere distinti in minori o maggiori, a seconda della sede specifica, dell'estensione e dell'intensità. I san-

guinamenti minori coinvolgono spesso la cute (53,2%), sotto forma di ecchimosi a volte estese a gran parte del torace e dell'addome; quando interessano le mucose (31,6%) possono causare insorgenza di melena, ematuria, metrorragia, epistassi e gengivoraggia. I sanguinamenti maggiori, presenti nella maggior parte dei pazienti (65,5%) alla diagnosi, sono nella gran parte dei casi spontanei<sup>3</sup>. Caratteristicamente, e questo complica di molto il quadro clinico, alcuni pazienti possono presentare contemporaneamente emorragie in più sedi. Gli ematomi muscolari (presenti nel 50,2% dei casi alla diagnosi), sono localizzati soprattutto a carico della muscolatura profonda (ad esempio il muscolo ileopsoas) e sono caratterizzati da intenso dolore ed impotenza funzionale. I sanguinamenti che avvengono in sede retro peritoneale (50,2%), retro faringea oppure i vasti ematomi muscolari con compressione vascolare o nervosa possono risultare misconosciuti ed essere diagnosticati con alcuni giorni di ritardo<sup>4</sup>. È più raro in questi pazienti osservare emorragie a livello cerebrale (1%) o a livello delle articolazioni maggiori (4,9%), tali localizzazioni sono più caratteristiche dell'emofilia congenita.

## LA TERAPIA ANTIEMORRAGICA E LA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

Il nostro paziente veniva immediatamente sottoposto a terapia antiemorragica con Fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa) al dosaggio di 90 µg/kg ogni 3 ore, e contemporaneamente, iniziava terapia steroidea immunosoppressiva con desametasone 4 mg ev al giorno. Al terzo giorno di terapia con rFVIIa e steroidi, si osservava un netto miglioramento clinico, con riduzione del volume dell'ematoma della spalla e del braccio destro, miglioramento della capacità funzionale e netta riduzione del dolore. Gli esami di laboratorio documentavano una stabilità dei livelli di emoglobina (9 gr/dl senza necessità di trasfusioni). Dal punto di vista di laboratorio l'aPTT ratio era nettamente diminuito con valore < 1,5. Considerato il miglioramento clinico, si decideva di ridurre gradualmente l'intensità della terapia antiemorragica, per cui il rFVIIa veniva somministrato, sempre alla dose di 90 µg/kg, ogni 8 ore per i successivi due giorni ed ogni 12 ore nei giorni successivi. La terapia con steroidi veniva mantenuta, e si decideva di iniziare la terapia immunosoppressiva con ci-

cli di ciclofosfamide alla dose di 100 mg per os/die per 10 giorni ogni 20 giorni. Nonostante il miglioramento clinico l'aPTT ratio si manteneva allungato con valori > 3.

Nei giorni successivi, le condizioni cliniche del paziente miglioravano ulteriormente, l'ematoma della spalla risultava completamente riassorbito nella parte profonda, il livello di emoglobina si manteneva stabile rispetto ai giorni precedenti (Hb 10,3 gr/dl).

Alla fine del I ciclo di ciclofosfamide, considerata sia la persistenza del miglioramento clinico che la stabilità dei valori dell'emoglobina (> 12 gr/dl senza trasfusioni), si decideva di sospendere la terapia antiemorragica con rFVIIa, continuando la terapia steroidea con prednisone sempre alla dose di 50 mg per os al giorno. L'aPTT ratio era ancora stabilmente > 2,5.

Circa 10 giorni dopo, il paziente presentava la comparsa di un nuovo vasto ematoma al dorso ed al palmo della mano sinistra. Gli esami di laboratorio confermavano un aPTT ratio di 2,89, per cui si decideva di riprendere nuovamente la terapia antiemorragica con rFVIIa, alla dose di 90 µg/kg, ogni 8 ore per 2 giorni, e ogni 12 ore per i giorni seguenti.

Contemporaneamente, il paziente iniziava il II ciclo di ciclofosfamide (100 mg/die per os) per 10 giorni.

Nei giorni successivi le condizioni generali del paziente miglioravano rapidamente, con riduzione del volume dell'ematoma del dorso e del palmo della mano sinistra, parziale riassorbimento degli ematomi cutanei e regressione della sintomatologia dolorosa. Gli esami di laboratorio mostravano una normalizzazione dei livelli di emoglobina (Hb 12,9 gr/dl), ma l'aPTT ratio si manteneva ancora costantemente > 2. Tutti gli esami e gli accertamenti effettuati per la ricerca di una eventuale malattia scatenante l'emofilia A acquisita risultavano negativi.

A 45 giorni dal ricovero il paziente veniva dimesso. Dal punto di vista clinico permaneva l'ematoma cutaneo anche se in riassorbimento, ma la funzionalità coagulativa era ancora compromessa con un aPTT ratio > 2. Il paziente continuava a domicilio una terapia antiemorragica con rFVIIa (90 µg/kg per 3 volte alla settimana) ed eseguiva il III ciclo con ciclofosfamide, associato a terapia steroidea con prednisone, senza effetti tossici ematologici e nuove complicanze emorragiche.

La terapia antiemorragica è stata sospesa a circa 60 giorni dalla diagnosi, quando si è ottenuta

una completa normalizzazione degli esami della coagulazione valutata nel nostro caso con il ritorno del valore dell' aPTT ratio < 1,5.

## COMMENTO ALLA TERAPIA

Il paziente affetto da EAA richiede un immediato inizio della terapia antiemorragica per il controllo del sanguinamento e la riduzione della mortalità ed una contemporanea terapia immunosoppressiva necessaria ad eradicare l'autoanticorpo inibitore per restaurare un'emostasi efficace <sup>6</sup>. Inoltre, sarà chiaramente necessario trattare la malattia scatenante in quel 50% dei pazienti con forme secondarie.

## LA TERAPIA ANTIEMORRAGICA

Il trattamento delle emorragie è necessario ed urgente nella maggior parte dei pazienti perché la localizzazione e/o l'entità del sanguinamento possono mettere a rischio la vita. L'EACH2 dimostra che le emorragie severe sono presenti nel 70% dei pazienti alla diagnosi, e che in circa un terzo dei pazienti possono verificarsi ulteriori episodi emorragici durante il decorso della malattia. La terapia antiemorragica è somministrata al 70,5% dei pazienti alla diagnosi; chiaramente vengono trattati l'85% dei pazienti con emorragie maggiori e il 14 % con emorragie minori <sup>3</sup>. Il controllo del sanguinamento si ottiene in misura maggiore se la terapia antiemorragica viene iniziata rapidamente. La differenza è statisticamente significativa quando la terapia viene somministrata nelle prime 24 ore rispetto ad un inizio più tardivo (entro 4 giorni dalla diagnosi) <sup>7</sup>.

L'utilizzo di concentrati del fattore VIII, nel caso di una malattia causata da un autoanticorpo anti-fattore VIII, si è dimostrato scarsamente efficace nel controllare la sintomatologia emorragica. Infatti risulta utilizzato in una minoranza dei pazienti inseriti nell'EACH2: il 18% dei pazienti è stato trattato con concentrati del fattore VIII (spesso di origine porcina per ridurre la reattività antigenica dell'autoanticorpo) ed il 6% con desmopressina (sostanza capace di stimolare la liberazione di fattore VIII dalle cellule endoteliali) <sup>3</sup>.

Gli agenti bypassanti, sono stati utilizzati in prima linea nel 70% dei pazienti con EAA registrati nell'EACH2 e che necessitavano di terapia antiemorragica. Essi sono rappresentati dal con-

centrato di complesso protrombinico attivato (aPCC) e dal rFVIIa che è stato il più utilizzato secondo i dati dell'EACH2 <sup>3</sup>. La loro azione si esplica attraverso meccanismi che non risentono della inibizione del fattore VIII causato dall'autoanticorpo specifico. Pertanto gli agenti bypassanti sono oggi considerati la terapia di prima scelta per il trattamento dell'emofilia acquisita severa con emorragie in atto, soprattutto nella forma A. Deve essere sottolineato che, ad oggi, non sono stati condotti studi randomizzati prospettici di confronto e che la scelta della terapia è basata principalmente sull'esperienza clinica e/o sulla disponibilità del farmaco presso la Struttura sanitaria <sup>8</sup>.

L'aPCC è un concentrato plasmatico di fattori della coagulazione e contiene i fattori II, IX e X ed il VII attivato ed è scelto quale farmaco di prima linea in circa il 20,5% dei pazienti che necessitano di terapia antiemorragica <sup>7</sup>. L'aPCC è efficace nel controllare le emorragie severe in corso di EAA nel 93% dei casi, con un 100% di efficacia emostatica nelle emorragie moderate e 76% in quelle severe. Attualmente le dosi raccomandate di aPCC sono di 50-100 UI/kg, somministrate ogni 8-12 ore, con un dosaggio massimo di 200 UI/ kg al giorno <sup>8 11</sup>.

Il rFVIIa, unico agente bypassante ricombinante, agisce amplificando l'iniziale generazione di trombina tissue-factor (TF)-dipendente <sup>9 10</sup>. Il rFVIIa è utilizzato quale prima scelta nel 56,7% dei casi secondo i dati dell'EACH2<sup>7</sup>. Il registro conferma che il rFVIIa è efficace nel controllare il fenomeno emorragico nel 93% dei pazienti <sup>6</sup>. Le attuali raccomandazioni suggeriscono di utilizzare rFVIIa alla dose di 90 µg/kg ogni 2-3 ore fino al raggiungimento di una emostasi efficace <sup>11</sup>.

A differenza dell'aPCC, nei giorni successivi la diagnosi e l'inizio della terapia, con l'rFVIIa si potrà modulare l'intensità della terapia, agendo sia sugli intervalli che sulle dosi di somministrazione.

Gli eventi tromboembolici, come ad esempio infarto del miocardio, trombosi arteriose e venose, coagulazione intravascolare disseminata, embolia polmonare e stroke, segnalati durante l'impiego di agenti bypassanti hanno una bassa incidenza, in particolare, durante la terapia con rFVIIa, su oltre 800000 dosi di farmaco somministrate, gli eventi trombotici sono stati < 1% <sup>9</sup>.

Anche dall'EACH2 emerge una bassa incidenza di complicanze tromboemboliche pari al 4,8%

con aPCC ed al 2,9% con rFVIIa<sup>7</sup>. Questo risultato può essere spiegato considerando che caratteristicamente i pazienti con EAA sono anziani e possono presentare numerose comorbidità, per cui il rischio di eventi tromboembolici può risultare maggiore.

Vengono considerati criteri di risposta clinici alla terapia antiemorragica: la stabilità dei livelli di emoglobina, la riduzione del sanguinamento valutato sia all'esame obiettivo che mediante indagini radiologiche e l'intensità della sintomatologia dolorosa<sup>6</sup>. Il paziente viene considerato non rispondente alla terapia antiemorragica in caso di: aumento dell'emorragia, sanguinamento continuo dopo 24-48 ore dall'inizio della terapia, comparsa di nuove emorragie in altre sedi oppure aumento del dolore a fronte dell'impiego della terapia antidolorifica<sup>8</sup>.

Nel caso del nostro paziente abbiamo utilizzato il rFVIIa. Questo farmaco ha infatti rapidamente permesso il controllo dell'evento emorragico con un netto miglioramento clinico. La sospensione del farmaco con la persistenza di un aPTT ratio ancora allungato (valori mediamente > 2-2,5) ha probabilmente favorito la comparsa di una seconda emorragia, ciò indica l'assoluta necessità di continuare la terapia antiemorragica fino a quando l'efficienza coagulativa non sia stata ripristinata con il ritorno dell'aPTT ratio a valori inferiori a < 1,5.

## LA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

La terapia eradicante l'inibitore del fattore VIII si basa principalmente sulla terapia immunosoppressiva. Per la scelta del trattamento da impiegare e per ridurre il rischio di morbidità e di mortalità è necessario considerare in primo luogo l'età del paziente ma, soprattutto, le sue eventuali comorbidità<sup>6</sup>.

Secondo le attuali indicazioni la terapia immunosoppressiva andrebbe in ogni caso iniziata alla diagnosi dell'EAA, indipendentemente dalla severità dell'emorragia ed anche in quei rari casi in cui si osserva solo l'allungamento dell'aPTT ratio<sup>11</sup>. Nella maggioranza dei casi gli agenti più usati in prima linea sono gli steroidi e la ciclofosfamide, che possono essere associati in terapia combinata. Anche in questo caso non vi sono studi randomizzati che possono guidare la scelta, ma tuttavia importanti informazioni sono emerse dai dati di letteratura degli ultimi anni e sono stati confermati dall'EACH2. I farmaci immunosoppressori di più comune utilizzo sono indicati nella Tabella I.

I pazienti trattati con la sola terapia steroidea ottengono una remissione completa nel 60-70% dei casi, l'aggiunta della ciclofosfamide aumenta la percentuale di risposta completa all'80-100%<sup>3</sup>. Considerato che non sembrano esserci differenze nella sopravvivenza globale tra i due gruppi

Tab. I. Farmaci che possono essere utilizzati per eradicare l'anticorpo inibitore.

TERAPIA PER L'ERADICAZIONE DELL'INIBITORE				
I linea	FARMACO	DOSAGGI	PRO	CONTRO
	Prednisone in monoterapia	1-2 mg/kg per 4-6 settimane	- Disponibilità immediata in Ospedale - Facilità di somministrazione (orale) - Rapidità d'azione	- Efficacia moderata (58% RC) - Effetti tossici (diabete steroideo) - Necessità di trattamento più prolungato - Più bassa % di RC prolungate
	Ciclofosfamide + steroidi	1-2 mg/kg/die o 50-100 mg/die per 7-10 giorni ogni 3 settimane (max 3 cicli)	- Efficacia aumentata (80% RC) - Facilità di somministrazione (orale) - Rapidità d'azione - RC prolungate (70% dei paz rispondenti)	- Rischio di citopenia periferica - Aumentato rischio infettivo - Diabete steroideo
II linea	Rituximab +/- (steroidi o agenti citotossici)	375 mg/m <sup>2</sup> alla settimana per 4 settimane	- Minore rischio di recidiva - RC prolungate (70% dei paz. rispondenti)	- Efficacia più limitata (40% RC) - Risposta più ritardata
	Ciclosporina +/- steroidi	5 mg/kg/die	- Facilità di somministrazione (orale) - Utilizzabile in II linea	- Tossicità renale - Tossicità ematologica - Efficacia ridotta
	Azatioprina + steroidi	100-200 mg al giorno per 6 settimane	- Facilità di somministrazione (orale) - Utilizzabile in II linea	- Tossicità ematologica - Efficacia ridotta
	Vincristina + prednisone + altri citotossici	Cicli mensili di 5 giorni fino alla normalizzazione del dosaggio del fattore VIII	- Utilizzabile in II ed in III linea	- Tossicità ematologica - Rischio infettivo per neutropenia - Utilizzabile solo in paz. più giovani

RC = remissione completa

di pazienti, gli steroidi da soli sono una valida alternativa soprattutto per quei pazienti che possono presentare un rischio di maggiori effetti collaterali/tossici con l'aggiunta della terapia citotossica. Infatti, l'impiego della ciclofosfamide può essere correlata ad una più alta incidenza di sviluppare citopenie periferiche (soprattutto leucopenia con neutropenia), che espongono il paziente ad un aumentato rischio di infezioni e sepsi. I dosaggi consigliati per la terapia steroidea con prednisone, in monoterapia, sono di 1 mg/kg al giorno per 4-6 settimane. Nella terapia di associazione la ciclofosfamide si utilizza normalmente alla dose di 50-100 mg per os/al giorno per 7-10 giorni ogni tre settimane, per un massimo di tre cicli. Il tempo mediano di risposta con l'impiego degli steroidi è di 34 giorni (range 17-76), e risulta simile a quello ottenibile con l'associazione di ciclofosfamide+steroidi 32 giorni (range 12-77).

Per i pazienti non rispondenti alla terapia di prima linea, cioè quelli che dopo 3-6 settimane non presentano una riduzione della aPTT ratio, un aumento del fattore VIII oppure una riduzione del titolo dell'inibitore è indicata una terapia di seconda linea<sup>11</sup>. Le opzioni terapeutiche di II linea comprendono l'impiego di agenti immunosoppressori quali il rituximab, la ciclosporina, l'azatioprina, altri agenti citotossici quali la vincristina.

Il rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico diretto verso l'antigene CD20 sulla superficie dei linfociti B e, attraverso la riduzione del numero dei linfociti, provoca immunosoppressione. La terapia con rituximab è risultata efficace per eradicare l'inibitore del fattore VIII, ma ad oggi il suo ruolo nell'algoritmo terapeutico dell'EAA, risulta ancora controverso. Il rituximab viene normalmente impiegato endovena alla dose di 375 mg/m<sup>2</sup>/alla settimana per 4 settimane.

In base ai dati riportati nell'EACH2, il 15,4% dei pazienti ha ricevuto rituximab in prima linea, da solo o in combinazione. La percentuale di remissione completa della malattia è risultata del 42% nei pazienti in cui è stato utilizzato in monoterapia, del 64% se utilizzato in associazione con steroidi, e del 67% in associazione con altri citotossici<sup>3 12</sup>. Tutto ciò porta alla conclusione che il rituximab, quando impiegato in associazione agli steroidi oppure ad altra terapia citotossica,

risulta essere una valida alternativa per la terapia immunosoppressiva sia in I che in II linea. Gli eventi avversi riscontrati in seguito all'impiego di rituximab, sia in associazione che utilizzato in monoterapia, possono essere: diabete (22%), neutropenia (18%) e infezioni (12%). Il tempo di risposta alla terapia con schemi comprendenti rituximab è di 65 giorni (29-144)<sup>12</sup>. La ciclosporina risulta essere un farmaco efficace come agente eradicante, tanto che è stata riportata una percentuale del 90% di risposta completa nei pazienti recidivati<sup>12</sup>. La ciclosporina è impiegata alla dose di 5 mg/kg al giorno in associazione a steroidi (ad esempio metilprednisolone in vena ad 1 gr/die giorno 1-3 o prednisone ad 1 mg/kg al giorno per os dal giorno 4). Con tale schema si può ottenere il ripristino di una normale attività coagulativa (definita da una normale attività del fattore VIII) in media dopo 6 settimane.

L'azatioprina è stata fino ad oggi impiegata soprattutto in associazione agli steroidi, può essere somministrata per os alla dose di 100-200 mg al giorno per 6 settimane. Tuttavia la scarsità dei dati relativi all'impiego dell'azatioprina la rendono ad oggi indicata nei casi di fallimento della terapia eradicante di I o di II linea.

La vincristina è stata invece impiegata in associazione alla ciclofosfamide ed agli altri steroidi. Tale associazione è correlata ad un rischio maggiore di sviluppare una citopenia secondaria (soprattutto neutropenia) con un conseguente aumentato rischio infettivo. Tali dati di sicurezza la rendono più indicata per i pazienti giovani o comunque con un buon performance status.

Una volta eradicato l'anticorpo inibitore, con il ripristino di una normale capacità coagulativa, il rischio di recidiva dell'EAA risulta pari al 20%, con un tempo mediano di 7-9 mesi dopo la sospensione della terapia immunosoppressiva<sup>2 11</sup>. La diagnosi precoce di recidiva assume una importanza fondamentale, permettendo di riprendere la terapia immunosoppressiva quando gli esami della coagulazione sono nuovamente alterati, ma prima dell'insorgenza della sintomatologia emorragica. Per questo, una volta raggiunta la remissione completa c'è indicazione ad eseguire emocromo, aPTT ed esame obiettivo mensilmente per 6 mesi, poi ogni 2-3 mesi per 6 mesi, poi ogni 6 mesi dopo il primo anno<sup>8</sup>.

L'emofilia A acquisita è una patologia autoimmune causata dalla presenza di autoanticorpi diretti contro il fattore VIII della coagulazione ed è caratterizzata dalla comparsa di gravi sanguinamenti spontanei e da un allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata. Per tali motivi sono necessari sia una pronta diagnosi che un rapido inizio della terapia. La terapia ha come scopo l'arresto dei sanguinamenti mediante gli agenti antiemorragici ed il ripristino del normale livello coagulativo riducendo la concentrazione dell'anticorpo inibitore con l'impiego della terapia immunosoppressiva.

**Parole chiave:** Emofilia A acquisita, Fattore VIII, Agenti bypassanti, Terapia immunosoppressiva

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, et al. *Acquired Haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors*. Br J Haematol 2003;121:21-35.
- <sup>2</sup> Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. *Acquired haemophilia A in UKC: a two year national surveillance study by UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation*. Blood 2007;109:1870-7.
- <sup>3</sup> Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. on behalf of the EACH2 registry. *Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)*. J Thromb Haemost 2012;10:622-31.
- <sup>4</sup> Baudo F, Caimi T, De Cataldo F. *Diagnosis and treatment of acquired haemophilia*. Haemophilia 2010;16:102-6.
- <sup>5</sup> Kershaw G, Favaloro EJ. *Laboratory identification of factor inhibitors: an update*. Pathology 2012;44:293-302.
- <sup>6</sup> Sborov D, Rodgers GM. *How I manage patients with acquired haemophilia A*. Br J Haematol 2013;161:157-65.
- <sup>7</sup> Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, et al. on behalf of the EACH2 registry contributors. *Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry*. Blood 2012;120:39-46.
- <sup>8</sup> Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, et al. *International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired haemophilia A*. Haematologica 2009;94:566-75.
- <sup>9</sup> Abshire R, Kenet G. *Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VII and IX inhibitors*. J Thromb Haemost 2004;2:899-909.
- <sup>10</sup> Franchini M, Lippi G. *Recombinant activated factor VII: mechanisms of action and current indications*. Semin Thromb Hemost 2010;36:485-92.
- <sup>11</sup> Collins P, Baudo F, Huth-Kuhne A, et al. *Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A*. BMC Res Notes 2010;3:161.
- <sup>12</sup> Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. on behalf of the EACH2 registry collaborators. *Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)*. Blood 2012;120:47-55.
- <sup>13</sup> Pardos-Gea J, Altisent C, Parra R, et al. *Acquired haemophilia A. First line treatment with calcineurin inhibitors and steroids plus: a 10 years follow-up study*. Haemophilia 2012;18:789-93.



## La fibrillazione atriale nel paziente geriatrico

### Atrial fibrillation in the elderly

G. TESTA<sup>1,2</sup>, M. SCHIAVONE<sup>2</sup>, G. GARGIULO<sup>2,3</sup>, A. LANGELLOTTO<sup>2</sup>, D. MARANDOLA<sup>1</sup>, A. MAGLIOCCA<sup>2</sup>, C. BASILE<sup>2</sup>, G. GALIZIA<sup>4</sup>, D. DELLA-MORTE<sup>5</sup>, F. CACCIATORE<sup>2,6</sup>, P. ABETE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Università del Molise, Campobasso; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli; <sup>3</sup>Divisione di Geriatria, AON SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; <sup>4</sup>Istituto Scientifico di Veruno (NO), Divisione di Recupero e Rieducazione Funzionale, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Veruno (NO); <sup>5</sup>Dipartimento di Biotecnologie Avanzate e Bioimmagini, Istituto San Raffaele, IRCCS, Roma; <sup>6</sup>Istituto Scientifico di Campoli/Telese, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Benevento

**Atrial fibrillation is an arrhythmia with high prevalence in the elderly and it is frequently associated with comorbidities and anatomical and functional cardiac abnormalities, such as reduced ventricular distensibility. In elderly patients, this arrhythmia is often associated with specific clinical conditions such as cognitive impairment and/or dementia. The pathophysiological mechanism underlying this relationship is unknown, although some evidences support the hypothesis of microthromboembolism and/or cerebral hypoperfusion due to reduced cardiac output. If not properly managed, atrial fibrillation determines a significant impact in terms of morbidity and mortality, especially in the elderly. To ensure the best result in terms of outcome, the management of atrial fibrillation should be individualized according to patient characteristics and the underlying conditions, which are critical in the elderly. The potential risk of bleeding of anti-coagulant and the side effects of antiarrhythmic drugs should not be overlooked. The new oral anticoagulants can potentially meet this need by ensuring greater efficiency, reduction of cardiovascular morbidity and mortality, and improved safety profile, especially in old age. Finally, the refinement of ablation techniques for the treatment of atrial fibrillation will certainly find a great impact in old age.**

**Key words:** Atrial fibrillation, Aging, Elderly, Frailty

La fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia ad altissima prevalenza nella popolazione generale (circa 1,5-2%) la cui età media cresce rapidamente. Infatti, la prevalenza di FA in età geriatrica è di circa il 5% negli ultra-65enni e circa il 10% nei soggetti con età  $\geq$  80 anni<sup>1,2</sup>. Questa aritmia è responsabile, se non gestita correttamente, di una significativa morbilità e mortalità e di una riduzione della qualità di vita<sup>1,2</sup>, essendo associata a un incremento di cinque volte dell'incidenza di ictus e di tre volte dell'inciden-

za di insufficienza cardiaca. La gestione della FA rappresenta una sfida critica nella pratica clinica moderna. Le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia, infatti, raccomandano lo screening per la diagnosi occasionale di FA, mediante l'analisi delle caratteristiche del polso arterioso e la conferma elettrocardiografica, dal momento che anche l'eventualità di brevi episodi silenti e non diagnosticati aumenta il rischio di ictus<sup>3</sup>. La FA è attualmente classificata come parossistica (auto-terminante della durata mas-

■ Arrivato in Redazione il 28/11/2012. Accettato l'11/2/2013.

■ Corrispondenza: Pasquale Abete, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli "Federico II", 80131 Napoli - Tel. +39 081 7462270 - Fax +39 081 7462339 - E-mail: p.abete@unina.it

sima di 48 ore-7 giorni), persistente (non auto-terminante della durata > 7 giorni/> 1 anno al momento della cardioversione), e permanente (durata > 1 anno e / o refrattaria alla cardioversione) <sup>1,2</sup>.

## MECCANISMO FISIOPATOLOGICO

La fisiopatologia della FA rimane non del tutto chiara, anche se la sua presenza richiede un fattore scatenante e un substrato in grado di sostenerne il meccanismo di rientro <sup>4</sup>. Nella maggior parte dei pazienti, l'insorgenza dell'aritmia coinvolge l'interazione di focolai ectopici presenti nelle vene polmonari con un meccanismo che può coinvolgere l'automaticità, i post-potenziali precoci e/o tardivi e i rientri <sup>4</sup>. Se la FA è mantenuta per un lungo periodo di tempo si realizzano modificazioni strutturali degli atri che facilitano la conversione della FA da parossistica a persistente determinando il cosiddetto "rimodellamento atriale elettrico e meccanico" <sup>5</sup>. Tale fenomeno, che inizia subito dopo l'insorgenza dell'aritmia, è caratterizzato da un accorciamento del periodo refrattario atriale e può essere reversibile dopo il ripristino del ritmo sinusale <sup>4</sup>. L'invecchiamento, a sua volta, determina alterazioni elettrofisiologiche età-dipendenti, quali la modifica del periodo refrattario atriale, che possono predisporre all'insorgenza e al perpetuarsi della FA <sup>5,6</sup> (Fig. 1).

## COMORBILITÀ

L'elevata prevalenza età-correlata della FA deriva dalla frequente associazione con cardiopatie che caratterizzano il paziente anziano, quali la cardiopatia ischemica, la cardiopatia ipertensiva e l'insufficienza cardiaca cronica, che spesso rappresentano il substrato etiopatogenetico della FA <sup>1-3,7</sup>. A tali patologie si associano, in età avanzata, alterazioni cardiache anatomo-funzionali, quali la ridotta distensibilità ventricolare con il conseguente aumento della partecipazione atriale alla meccanica cardiaca, che predispone l'anziano allo sviluppo della FA <sup>1-3</sup>. Un cenno particolare merita la FA nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica in quanto la fibrosi interstiziale sembra giocare un ruolo fondamentale e sembra dovuta a una sovra-regolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone <sup>8</sup>. Un'accurata valutazione clinica dei pazienti che presentano determinate condizioni patologiche

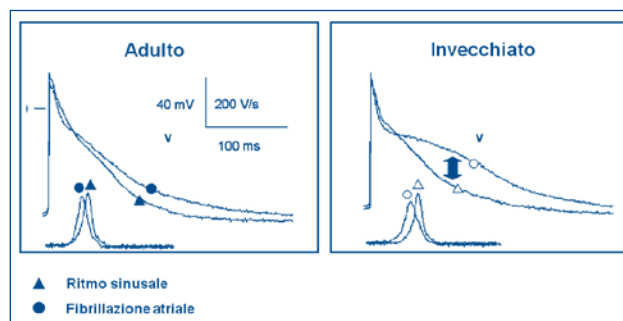


Fig. 1. Modificazioni età-correlate nel rimodellamento atriale come fattore predisponente nell'induzione della fibrillazione atriale in età avanzata (da Anyukhovskiy et al., 2005 <sup>6</sup>, mod.).

quali la cardiopatia ipertensiva, la cardiopatia ischemica, l'insufficienza cardiaca cronica, le cardiopatie valvolari, il diabete, l'ipertiroidismo, l'obesità e la "sleep-apnea" può facilitare la diagnosi precoce della FA e il conseguente intervento tempestivo <sup>9</sup>. Naturalmente, la FA può verificarsi anche in assenza di fattori predisponenti: il termine "isolata" è utilizzato per descrivere pazienti che hanno FA in assenza di sottostante patologia cardio-polmonare nota non solo giovani ma anche anziani, in cui le alterazioni cardiache età-correlate possono predisporre all'insorgenza di tale aritmia <sup>1-3</sup>.

Fino al 40% di pazienti, in cui si pone diagnosi di FA all'elettrocardiogramma basale, non si rinvengono sintomi <sup>10</sup>. Anche tra quelli che manifestano sintomi, la presentazione clinica è altamente variabile: quando presenti, i sintomi possono includere palpitazioni, dolore toracico, dispnea, affaticamento, vertigini, sincope, e poliuria. Le conseguenze emodinamiche della perdita della contrazione atriale con conseguente perdita della sincronia atrio-ventricolare, l'irregolarità del polso, la rapida risposta ventricolare possono contribuire in vario grado alla manifestazione di questi sintomi <sup>10</sup>. Nella Tabella I è riportata la classificazione Punteggio del "European Heart Rhythm Association" (EHRA) in relazione ai sintomi della fibrillazione atriale <sup>4</sup>. Nel paziente anziano tale aritmia si accompagna a comparsa di peculiari quadri clinici, quali il deficit cognitivo e/o la demenza <sup>1-3,7</sup>.

## RELAZIONE TRA FA E DEFICIT COGNITIVO

Nel "Rotterdam Study" 195 di 6384 soggetti presentavano FA (2,9%) con un rischio di sviluppare sia deficit cognitivo (Odds Ratio 1,7; 95%

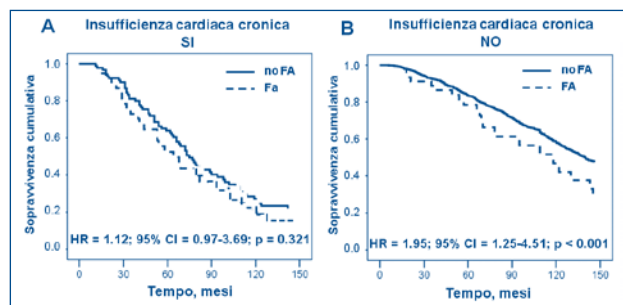
**Tab. I.** Punteggio del "European Heart Rhythm Association" (EHRA) in relazione ai sintomi della fibrillazione atriale (da Fuster et al., 2011<sup>4</sup>, mod.).

EEHRA	Sintomi
I	Assenza di sintomi
II	Sintomi "non in grado" di influenzare la vita quotidiana
III	Sintomi "in grado" di influenzare la vita quotidiana
IV	Sintomi disabilitanti, non autosufficienza

intervallo di confidenza 1,2-2,5) che demenza (Odds Ratio 2,3; 95% intervallo di confidenza 1,4-3,7)<sup>11</sup>. I dati del "Osservatorio Geriatrico Campano" sembrano avvalorare l'ipotesi che la presenza di FA può determinare lo sviluppo di deficit cognitivo. In tale studio sono stati reclutati, nel 1991, 1339 soggetti ultra65enni su un campione randomizzato dalle liste elettorali sui quali è stato condotto un follow-up di 12 anni. La prevalenza di FA sull'intero campione è di 5,2%, mentre la prevalenza di deficit cognitivo (MMSE < 24) in soggetti con FA era di 7,3% rispetto a 4,5% nei soggetti senza deficit cognitivo (MMSE > 24) ( $p < 0,04$ ). L'analisi multivariata, corretta per età e sesso, conferma come la FA presenti un ruolo predittivo sullo sviluppo di deficit cognitivo in questo campione di soggetti anziani (Odds Ratio 1.68, Intervallo di confidenza 95% 1,01-2,85)<sup>12</sup>. La relazione tra FA e deficit cognitivo nel soggetto anziano risponde fondamentalmente a due ipotetici meccanismi, quello trombo-embolico e quello da ridotta portata cardiaca. Il primo meccanismo, correlato alla presenza di lesioni ischemiche cerebrali da micro-embolismo, è stato dimostrato nel 15-26% di pazienti affetti da FA così come la presenza di lesioni ischemiche cerebrali silenti sono comuni in soggetti affetti da FA cronica<sup>13 14</sup>. Il secondo ipotetico meccanismo alla base della relazione tra FA e deficit cognitivo è l'ipoperfusione cerebrale, con conseguente diffuso danno ipossico cronico, secondario alla ridotta portata cardiaca. I dati del "Osservatorio Geriatrico Campano" hanno dimostrato come l'insufficienza cardiaca cronica è predittiva di sviluppo di deficit cognitivo (Odds Ratio 1,96; 95% intervallo di confidenza 1,07-3,58) e hanno ipotizzato come il mancato incremento della frequenza cardiaca, meccanismo di compenso attivato dalla riduzione di portata cardiaca, sia uno dei meccanismi fisiopatologici alla base della relazione tra insufficienza cardiaca cronica e deficit cognitivo<sup>12</sup>.

## PROGNOSI

Indipendentemente dalla presentazione clinica, la fibrillazione è associata a una significativa morbilità e mortalità, tra cui un rischio 5 volte maggiore di ictus (in assenza di terapia anticoagulante)<sup>3 15</sup>. In particolare l'associazione tra mortalità a lungo termine e insufficienza cardiaca cronica in soggetti con FA perde la sua forza probabilmente a causa della gravità della patologia cardiaca che, dopo una fase iniziale dove l'aritmia sembra recitare un ruolo prognostico importante, rappresenta l'elemento prognostico determinante. Al contrario, la presenza della FA, in assenza di insufficienza cardiaca cronica, predice in maniera significativa la mortalità a lungo termine nel soggetto anziano<sup>7</sup> (Fig. 2). Pazienti anziani con pregresso ictus o attacco cerebrale ischemico transitorio, ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca cronica e diabete sembrano essere particolarmente suscettibili allo stroke in presenza di FA<sup>15</sup>. La FA, inoltre, riduce anche la qualità della vita: recenti studi hanno dimostrato che il punteggio della qualità di vita, analizzata con la short form-36, era significativamente peggiore nei soggetti con FA rispetto ai controlli<sup>16</sup>. Aspetto estremamente interessante è la correlazione tra FA, deficit cognitivo e incidenza di demenza: nei soggetti con deficit cognitivo e FA l'incidenza di demenza è maggiore rispetto ai soggetti con FA ma senza deficit cognitivo, con un aumento significativo del rischio (HR = 4,11) (Fig. 3). Dato ancor più interessante è il rischio di incidenza di demenza e la risposta ventricolare nel soggetto anziano con fibrillazione atriale cronica: in caso di risposta ventricolare ridotta (< 50 bpm) o elevata ( $\geq 90$  bpm) il rischio diventa ancor più evidente (HR = 7,70)<sup>17</sup>. Infine, la FA è stata considerata un marker di fragilità nell'anziano, tipica condizione clinica caratterizzata da vulnerabilità,



**Fig. 2.** Mortalità a lungo termine (12 anni) e fibrillazione atriale permanente (FA) in soggetti anziani con (A) e senza insufficienza cardiaca cronica (B) (da Testa et al., 2012<sup>7</sup>, mod.).

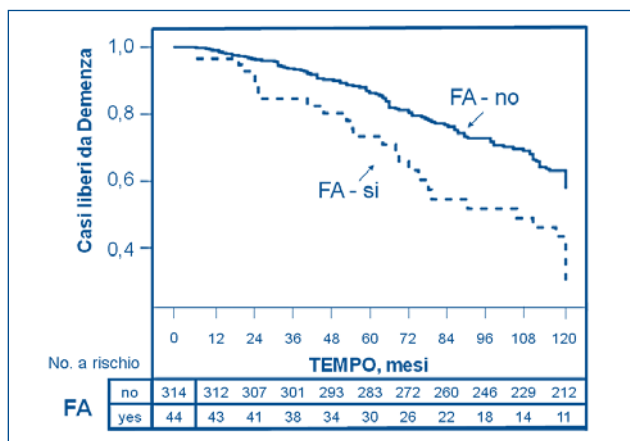


Fig. 3. Fibrillazione atriale e incidenza di demenza in pazienti anziani con deficit cognitivo con e senza fibrillazione atriale permanente (FA) (da Cacciatore et al. 2012<sup>17</sup>, mod.) .

comorbilità e disabilità: pazienti con FA cronica erano più anziani, con una più elevata comorbilità e più frequentemente disabili<sup>18 19</sup>.

## ALGORITMO DI GESTIONE DELLA FA

Secondo le attuali linee guida, la gestione della fibrillazione atriale parte da una diagnosi, dalla valutazione delle comorbilità cardiache ed extra-cardiache, estremamente importante nel soggetto anziano, e coinvolge la valutazione della terapia anticoagulante, della cardioversione elettrica o farmacologica, dalla gestione della risposta ventricolare nella FA permanente e di eventuali interventi elettrofisiologici aggressivi come l'ablazione trans-catetere<sup>3</sup>. Gli obiettivi generali della terapia con FA sono la riduzione della morbilità e della mortalità e il miglioramento della qualità di vita. Obiettivi più specifici sono il controllo della frequenza cardiaca, il ripristino del ritmo sinusale e la profilassi della trombo-embolia<sup>3</sup>. Le società scientifiche "American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/ European Society of Cardiology (ESC)" sostengono un approccio individualizzato sulla base dei sintomi, la durata e il tipo di FA e, soprattutto, della comorbilità in caso di pazienti in età geriatrica.

## LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO PER L'ICTUS E LA TROMBO-EMBOLIA: LA CHADS

Prima di affrontare il trattamento farmacologico e/o elettrico della FA, sia nella forma persistente

che in quella parossistica, è opportuno sottolineare che l'approccio alla prevenzione trombo-embolica nella FA ha portato alla pubblicazione di diversi "score" di rischio di ictus. Il più semplice sistema di valutazione del rischio è il CHADS<sub>2</sub> con un punto per ognuno delle seguenti condizioni: insufficienza cardiaca, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete, ictus (x 2) realizzata dai ricercatori dello studio "Stroke Prevention in Atrial Fibrillation" (SPAF). Nei pazienti con un punteggio CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 è raccomandata la terapia anti-coagulante (TAO) sino a raggiungere un INR target di 2,5 (intervallo 2.0-3.0), salvo controindicazioni, con una forte riduzione della frequenza di ictus. Recentemente, dopo un'accurata analisi dei fattori di rischio per ictus, la CHADS<sub>2</sub> si è evoluta nella CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc validata in pazienti con FA in assenza di patologia valvolare cardiaca (Tab. II). Nella tabella si evince chiaramente come all'aumentare del punteggio, il rischio di ictus aumenta esponenzialmente sino a raggiungere nel massimo punteggio rag-

Tab. II. Rischio di Ictus in pazienti con fibrillazione atriale in accordo al punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (da Lip et al., 2010<sup>20</sup>, mod.).

Fattori di rischio		Punteggio
Insufficienza cardiaca acuta/cronica		1
Ipertensione arteriosa		1
Età > 75 anni		2
Diabete Mellito		1
Ictus/ Tia/Trombo-Embolismo		2
Malattia Aterosclerotica		1
Età 65-74		1
Sesso femminile		1
Punteggio massimo		9
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Pazienti (n = 7329)	Rischio di ictus corretto (%/anno)
0	1	0%
1	422	1,3%
2	1230	2,2%
3	1730	3,2%
4	1718	4,0%
5	1159	6,7%
6	679	9,8%
7	294	9,6%
8	82	6,7%
9	14	15,2%

giungibile un rischio di avere un ictus 15 volte più elevato<sup>20</sup>. Trials clinici e le successive meta-analisi hanno dimostrato il beneficio dell'aspirina rispetto al placebo, così come il warfarin rispetto al placebo, di ridurre il rischio di ictus in pazienti con FA. In una metanalisi di studi randomizzati e controllati, è stato rilevato che in pazienti con FA si osserva una riduzione del rischio di ictus con l'aspirina rispetto al placebo del 21% e del 22% mentre per il warfarin la riduzione del rischio è stata del 36%<sup>21</sup>. Su questi dati e utilizzando i punteggi di rischio, le linee guida raccomandano l'utilizzo della TAO per punteggi CHA2DS2-VASc  $\geq 2$ ; per un punteggio  $< 2$  la terapia con TAO mostra, in ogni caso, risultati sicuramente superiori al salicilato. È da sottolineare che in questo score solo l'età  $\geq 75$  anni riporta uno score di 2 e quindi il paziente anziano con FA è da ritenersi automaticamente in TAO. Pur tuttavia, sebbene il vantaggio relativo di warfarin confrontato con l'aspirina nel prevenire l'ictus embolico sia ormai noto, la terapia con dicumarolici non è senza rischi. Il rischio di complicanze emorragiche con l'uso di warfarin è ben noto e gli anziani sembrano essere a più alto rischio: in un'analisi, se confrontati con pazienti di 50 anni di età, il rischio relativo di mortalità in pazienti  $\geq 80$  anni di età è stato di 4,5 anche dopo correzione per intensità della terapia anticoagulante<sup>22</sup>. Tra i pazienti trattati con warfarin in FA permanente quelli con un'età  $\geq 85$  anni hanno un rischio di emorragia intracranica notevolmente aumentato rispetto a quelli con età compresa tra 70-74 anni<sup>23</sup>. A tal proposito bisogna ricordare che nello studio "Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE), in pazienti anziani con controindicazione all'utilizzo della TAO, il clopidogrel in associazione al salicilato ha dato buoni risultati in termini di riduzione del rischio di stroke<sup>40</sup>.

## RELAZIONE TRA L'INDICE INTERNAZIONALE NORMALIZZATO (INR), EMORRAGIA E ICTUS

Tra le raccomandazioni per la terapia anticoagulante in pazienti con FA deve essere preso in considerazione l'equilibrio tra il rischio di ictus, il rischio emorragico e le altre complicazioni associate alla terapia con warfarin che in ogni caso sembrano correlate all'intensità dell'anticoagulazione valutata con l'"indice normalizzato

internazionale" (INR). Ad esempio, in uno studio di pazienti con FA in terapia con warfarin che hanno presentato un ictus, nei pazienti con INR  $> 2,0$  si è avuto un aumento del rischio di morte entro 30 giorni rispetto ai pazienti con un INR  $< 2,0$ <sup>24</sup>. Sembra che un INR compreso tra 2,0 e 3,0 offra il migliore equilibrio tra rischio di sanguinamento e la prevenzione dell'ictus. Fang et al.<sup>23</sup> hanno dimostrato che, rispetto a un INR  $< 2,0$ , valori di INR compreso tra 3,5-3,9 erano associati a un aumento del rischio di emorragia intracranica mentre non lo era un INR fra 2,0 e 3,0. Nelle analisi degli studi SPORTIF III e SPORTIF V, i tassi di sanguinamento sono risultati più alti tra i pazienti che aveva scarso controllo INR rispetto a quelli con un buon controllo<sup>25</sup>. In sintesi, è necessario un attento monitoraggio dell'INR in pazienti (soprattutto anziani) che assumono warfarin per limitare complicanze emorragiche. Il bilanciamento del rischio-beneficio con l'uso combinato di aspirina e warfarin in pazienti con FA è una situazione clinica di estremo interesse. Negli studi SPORTIF, non vi era alcuna riduzione significativa di ictus, embolia o infarto del miocardio con l'uso di warfarin più aspirina, ma il sanguinamento maggiore si è verificato più frequentemente con l'uso combinato di warfarin e aspirina (3,9% annuo) rispetto alla monoterapia con warfarin (2,3% annuo)<sup>25</sup>. Poiché l'emorragia intracranica è una complicanza nei pazienti anziani con FA trattati con warfarin, è molto frequente l'utilizzo in questi pazienti di aspirina in monoterapia. Come discusso in precedenza, l'aspirina riesce a ridurre il rischio di ictus nella FA ma non in maniera efficace quanto il warfarin<sup>21</sup>. Così, scegliendo di utilizzare l'aspirina invece del warfarin si presuppone che la terapia con aspirina offra un più basso rischio di emorragia intracranica rispetto al warfarin. Tuttavia, tra i pazienti  $> 75$  anni di età in trattamento per FA non vi era alcuna differenza nei tassi di emorragia intracranica tra il gruppo trattato con aspirina e quello trattato con warfarin<sup>26</sup>. Nella Tabella III sono elencate le controindicazioni assolute e relative nell'utilizzo di terapia anti-coagulante nel paziente anziano: è da sottolineare che la controindicazione assoluta all'uso dei dicumarolici nell'anziano è la scarsa compliance al controllo della coagulazione. Un aspetto estremamente interessante, infine, è che nell'anziano la predisposizione alla caduta non rappresenta una controindicazione all'utilizzo della terapia anticoagulante<sup>27</sup>.

**Tab. III.** Gestione del rischio emorragico nel paziente anziano con fibrillazione atriale (da Man-Son-Hig et al., 2003<sup>27</sup>, mod).

Condizione	Controindicazione all'uso dell'anticoagulante (dicumarolico)
Diatesi emorragica	Assoluta
Trombocitopenia (piastrine < 50.000/mm <sup>3</sup> )	Assoluta
Iperensione arteriosa non controllata	Assoluta
Scarsa compliance al farmaco e/o al controllo dell'INR	Assoluta
Abuso di alcohol (> 60 ml/die)	Relativa
Utilizzo di antinfiammatori non steroidei (in assenza di gastroprotezione)	Relativa
Partecipazione ad attività con elevato rischio di trauma	Relativa
Predisposizione alla caduta	No
Sensazione di non poter controllare adeguatamente l'INR a causa dell'età	No
Utilizzo di antinfiammatori non steroidei (in presenza di gastroprotezione)	No
Utilizzo specifico di inibitori della Ciclo-ossigenasi-2	No
Anamnesi di ulcera gastrica sanguinante recente ma guarita	No
Ictus pregresso	No

## ANTICOAGULAZIONE E RISCHIO DI CADUTE

Anche se l'aumentare dell'età è costantemente associato a un aumento del rischio emorragico in pazienti in terapia con warfarin, una valutazione specifica incentrata su eventi emorragici da caduta ha mostrato che il warfarin non è associato a un aumento del rischio di complicanze emorragiche: i pazienti trattati con warfarin avevano un tasso di evento emorragico del 6%, rispetto all'11% nei pazienti non trattati con warfarin<sup>28</sup>. Tuttavia, questi risultati sono stati probabilmente oggetto di un errore di selezione in quanto i pazienti che sono selezionati per terapia con warfarin avevano meno probabilità di essere a rischio di cadute in quanto portatori di una minore condizione di comorbilità. Al contrario, in un ampio studio retrospettivo di 1.245 pazienti, circa il 50% dei quali erano in terapia con warfarin, i pazienti ad alto rischio di cadute avevano un'incidenza di emorragia cranica più di due volte superiore a quella degli altri pazienti<sup>29</sup>. Una meta-analisi sulla terapia anti-trombotica in pazienti anziani a rischio di cadute ha concluso che la propensione a cadere nell'anziano non deve essere un fattore limitante l'utilizzo della terapia anticoagulante: considerando il rischio annuale di ictus < 2%, un paziente anziano, che assume warfarin, dovrebbe cadere circa 300 volte l'anno affinché il rischio di complicanze emorragiche da caduta superi i benefici per la prevenzione dell'ictus

da embolia<sup>30</sup>. Nella Tabella IV è rappresentato il rischio di sanguinamento denominato "HAS-BLED score" dove il punteggio più elevato potrebbe rappresentare sicuramente il paziente anziano fragile con le sue comorbilità e disabilità tipiche<sup>30</sup>.

## BENEFICI/RISCHI DELLE OPZIONI TERAPEUTICHE: IL TRATTAMENTO ANTI-TROMBOTICO

Le attuali linee guida pertanto consigliano la terapia anticoagulante (TAO) a lungo termine in pazienti con FA e fattori di rischio per tromboembolia, indipendentemente dal tipo di gestione terapeutica della FA<sup>4</sup>.

La difficoltà nella gestione della TAO con antagonisti della vitamina K, soprattutto nei pazienti anziani, ha spinto la ricerca verso l'identificazione di nuovi agenti farmacologici anticoagulanti orali. I farmaci più studiati fino ad oggi hanno meccanismi d'azione che differiscono dagli antagonisti della vitamina K e possono essere suddivisi in due classi: gli inibitori orali diretti della trombina (p.es. dabigatran) e gli inibitori orali diretti del fattore X attivato (per es. rivaroxaban, apixaban, etc.)<sup>31</sup>. Contrariamente agli antagonisti della vitamina K che bloccano la sintesi di un gruppo di fattori della coagulazione, questi agenti bloccano l'attività in un singolo punto della cascata coagulativa.

**Tab. IV.** Rischio di sanguinamento: il "HASBLED score" (da Pisters et al., 2010<sup>30</sup>, mod.).

Lettera	Caratteristiche cliniche	Punteggio
H	Iperensione arteriosa	1
A	Funzione renale e/o epatica anormale (1 punto ciascuno)	1 o 2
S	Stroke	1
B	Sanguinamento	1
L	INR instabile	1
E	Anziano (età > 65 anni)	1
D	Utilizzo di farmaci o alcohol	1 o 2
	<b>Totale massimo</b>	<b>9</b>

L'ipertensione arteriosa è considerata quando valori di pressione arteriosa sistolica > 160 mmHg.

Funzione renale anormale è definita come la presenza di dialisi renale cronica o trapianto o creatinina sierica  $\geq 2$  mg%.

Funzione epatica anomala è definita come malattia epatica cronica (ad esempio cirrosi epatica) o evidenza di indici funzionali alterati (ad esempio bilirubina 2 volte il limite superiore della norma, in associazione con transaminasi o fosfatasi alcalina 3 volte il limite superiore della norma, ecc.)

Precedente storia di sanguinamento e/o predisposizione al sanguinamento, per esempio diatesi emorragica, anemia, ect.

Recenti grandi trials clinici hanno fornito importanti evidenze a proposito di nuovi agenti anticoagulanti orali. A proposito del dabigatran, inibitore diretto della trombina, le ultime analisi del RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate) uno studio prospettico, randomizzato, di fase III che ha valutato gli effetti di due dosaggi di dabigatran (110 mg o 150 mg due volte al giorno) contro il warfarin, ha evidenziato la superiorità del dabigatran a 150 mg e la non-inferiorità a 110 mg nella prevenzione dello stroke e dell'embolismo sistemico. Inoltre, al dosaggio di 150 mg, non si sono osservate differenze significative sull'incidenza di sanguinamenti maggiori con un incremento significativo di sanguinamenti gastrointestinali, mentre al dosaggio di 110 mg si è osservata una riduzione del 20% di sanguinamenti maggiori. Nei pazienti ultra-75enni, inoltre, il tasso di sanguinamenti maggiori era sovrapponibile al warfarin per il dosaggio di dabigatran di 110 mg e maggiore del warfarin al dosaggio di 150 mg. Sulla base dei dati del RE-LY, il dabigatran è stato approvato sia in Europa che negli USA per la prevenzione dello stroke e dell'embolia sistemica con specifiche indicazioni anche nei pazienti ultra-65enni e ultra-75enni<sup>32</sup>. La funzione renale appare determinante nella posologia del dabigatran nel soggetto anziano: il dosaggio negli ultra-ottantenni è di 110 mg due volte al giorno e tale dosaggio si applica anche negli ultra-65enni con funzione renale compromessa (clearance creatinina < 50 ml/min). È da sottolineare, infine, che il numero di infarti del miocardio era maggiore

nel gruppo trattato con dabigatran rispetto al warfarin, anche se in modo non significativo<sup>33</sup>. Per quanto riguarda gli inibitori del fattore X attivato, il Rivaroxaban è stato approvato per la prevenzione dello stroke nei pazienti con FA non-valvolare in Europa e negli USA sulla base anche dei dati del "Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation" (ROCKET-AF)<sup>34</sup>, uno studio clinico randomizzato in pazienti con FA ad alto rischio di stroke AF in cui il rivaroxaban 20 mg è stato contrapposto al warfarin. In tale studio il Rivaroxaban si è dimostrato non inferiore, anche dopo aggiustamento dei dosaggi in pazienti con insufficienza renale, nel raggiungimento dell'endpoint primario di prevenzione dello stroke e dell'embolia sistemica con una significativa riduzione dell'incidenza di stroke emorragico ed emorragia intracranica, nonché di sanguinamenti. Nello studio "Apixaban vs ac. acetilsalicilico acid to Reduce the Rate Of Emboli Stroke in atrial Fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment" (AVERROES), invece, i pazienti con FA candidati alla TAO sono stati randomizzati ad apixaban (2 5-5 mg/die) o ad aspirina (81-324 mg/die). La significativa riduzione (55%) nell'endpoint primario di stroke o embolia sistemica con apixaban rispetto al controllo, in assenza di differenze nel tasso di sanguinamenti o emorragie intracraniche, ha indotto la prematura interruzione dello studio dopo un follow-up medio di 1,1 anni<sup>35</sup>. Tali dati sono stati confermati anche dallo studio di fase III

“Apixaban for Reduction In STroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation” (ARISTOTLE) <sup>36 37</sup> in cui apixaban (2,5-5 mg/die) è stato paragonato al warfarin con una significativa riduzione dell'incidenza di stroke e di emorragie intracraniche nei pazienti trattati con apixaban. La Figura 4 mostra una metanalisi sull'efficacia dei nuovi anticoagulanti orali rispetto al warfarin <sup>38</sup>.

Pertanto, sulla base anche delle evidenze più recenti, l'uso dei nuovi agenti anticoagulanti offre possibili garanzie sull'efficacia e sulla sicurezza rispetto agli antagonisti della vitamina K e ne è suggerito l'impiego in caso di indicazione alla terapia anticoagulante orale <sup>3</sup> con punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2, sebbene nessuno dei nuovi farmaci anticoagulanti orali sia stato ancora confrontato “testa a testa” nel paziente anziano fragile con problemi di comorbilità extracardiaca, polifarmacoterapia e di compliance terapeutica. Inoltre, l'uso di aspirina nella prevenzione dello stroke in pazienti con FA non sembra una strategia opinabile alla luce del rischio di sanguinamento intracranico sovrapponibile alla terapia anticoagulante, soprattutto nel paziente ultra-75enne, mentre l'uso della doppia terapia antiaggregante (combinazione di aspirina-clopidogrel) dovrebbe essere considerata solo nei soggetti che rifiutano ogni forma di terapia anti-coagulante orale <sup>39 40</sup>.

## CARDIOVERSIONE ELETTRICA O FARMACOLOGICA

Nel paziente anziano l'instabilità emodinamica è molto più frequente per le note alterazioni anatomico-funzionali del cuore senile <sup>18</sup>. Al contrario del paziente adulto dove la TAO dopo cardioversione deve essere continuata per almeno 4 settimane, nei pazienti anziani la TAO non deve essere più interrotta in quanto la sola l'età, al CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di trombo-embolia <sup>22</sup>.

I farmaci utilizzabili per la cardioversione farmacologica della FA non si differiscono in relazione all'età del paziente, anche se recentemente il vernakalant, agente che blocca numerosi canali ionici preferenzialmente negli atri (classe I e III) è stato recentemente approvato per la cardioversione della FA di durata inferiore ai 7 giorni (Tab. V). L'evidenza viene fuori da numerosi studi clinici dove la quota di ultra-65enni

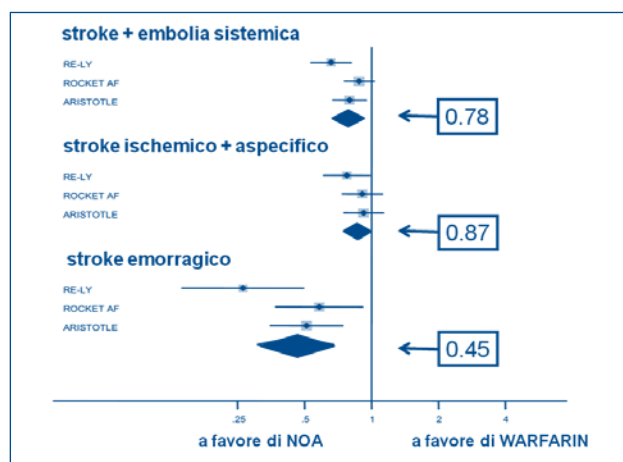


Fig. 4. Metanalisi sull'azione dei nuovi anticoagulanti orali su 3 diversi end-points in pazienti con fibrillazione atriale per, anenete (da Miller et al., 2012 <sup>38</sup>, mod.).

era ben rappresentata e che hanno stabilito la superiorità del vernakalant nel ripristino del ritmo sinusale in tempi rapidi (entro 90 minuti) sia rispetto all'amiodarone somministrato per via endovenosa che ad altri farmaci antiaritmici, in assenza di rischi eccessivi di effetti collaterali anche in condizioni di FA associata ad altre patologie cardiovascolari <sup>41</sup>. Pur tuttavia il farmaco rimane controindicato in presenza di gravi forme cardiopatia ischemica, di classe NYHA III-IV e di stenosi aortica severa e prolungamento del QT, condizioni estremamente frequenti nel paziente anziano.

## MANTENIMENTO DEL NORMALE RITMO SINUSALE (TERAPIE FARMACOLOGICHE)

Un certo numero di farmaci è efficace per il mantenimento del ritmo sinusale nei pazienti con FA. Nella Tab. V sono indicati i farmaci più utilizzati con le dosi di attacco e mantenimento <sup>4</sup>. Tuttavia, una meta-analisi di dati da 44 studi clinici ha rivelato alti tassi di recidiva di FA (dal 55% al 67%) ed elevati effetti pro-aritmici a eccezione di amiodarone e propafenone <sup>42</sup>. A causa dell'effetto pro-aritmico, la terapia di mantenimento con uno di questi farmaci deve essere generalmente iniziata a dosi relativamente basse e mentre il paziente è in regime di ricovero. I fattori predisponenti includono l'allungamento del QTc > 440 msec per gli uomini e > 460 msec per le donne, la ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (< 40%), l'ipopotassiemia /ipo-



**Tab. V.** Farmaci utilizzati per la cardioversione farmacologica (da Fuster et al. 2011<sup>4</sup>, mod.).

Farmaco	Dose di attacco	Dose di mantenimento	Rischi
Amiodarone	5 mg/kg e.v. in 1 h	50 mg/h	Flebite, ipotensione, rallentamento della risposta ventricolare, ritardo nella conversione in ritmo sinusale.
Flecainide	2 mg/kg e.v. in 10 min, o 200-300 mg per os	n.d.	Controindicato in presenza di cardiopatia organica, può prolungare il QRS e trasformare la fibrillazione in flutter.
Ibutilide	1 mg e.v. in 10 min	1 mg e.v. in 10 min dopo aver atteso 10 min.	Può determinare prolungamento del QT e torsione di punta, rallentamento della risposta ventricolare.
Propafenone	2 mg/kg e.v. in 10 min, o 450-600 mg per os.		Controindicato in presenza di cardiopatia organica, può prolungare il QRS e trasformare la fibrillazione in flutter.
Vernakalant	3 mg/kg e.v. in 10 min	Seconda infusione of 2 mg/kg e.v. in 10 min. dopo 15 min.	Controindicato nelle gravi forme di cardiopatia ischemica, in classe NYHA III-IV e in presenza di stenosi aortica severa e prolungamento del QT

magnesiemia, il sesso femminile, la disfunzione renale, la bradicardia, il concomitante uso di farmaci che prolungano l'intervallo QT (ad esempio, antimicotici) o farmaci associati a torsione di punta, la risposta precedente pro-aritmica ad antiaritmici, la tachicardia ventricolare o la concomitante elevata risposta ventricolare<sup>43</sup>.

In generale, le dosi di farmaci anti-aritmici sono "aggiustate" in relazione alla frequenza cardiaca e alla risposta elettrocardiografica. Nel paziente anziano, lo stato generale, gli elettroliti plasmatici, la funzione ventricolare sinistra, la funzione renale possono influenzare la risposta del farmaco in senso pro-aritmico<sup>43</sup>. La dose di alcuni farmaci va ridotta come nel caso del warfarin e della digossina, prima della somministrazione di amiodarone in previsione dell'inibizione degli enzimi del citocromo P450<sup>43</sup>. Nonostante l'amiodarone sia largamente considerato il più efficace dei farmaci antiaritmici disponibili per il mantenimento del ritmo sinusale nei pazienti con FA, la sua lunga durata d'azione è stata associata a gravi effetti avversi, compresa la tossicità polmonare ed epatica, la disfunzione tiroidea e le complicanze oculari<sup>44</sup>. Pertanto, di fronte alla necessità di un farmaco con ridotti effetti collaterali, recentemente, allo scopo di ridurre il rischio di ospedalizzazione nei pazienti con FA o flutter atriale è stato approvato dalla FDA il dronedarone in grado, per la mancanza di iodio nella molecola, di ridurre il rischio di effetti collaterali sulla tiroide e sul polmone; pur tuttavia il suo uso è controindicato in pazien-

ti con insufficienza cardiaca in classe IV della New York Heart Association (NYHA) o in classe NYHA II-III con decompensazione recente<sup>44-47</sup>. Inoltre, le recenti evidenze derivanti dallo studio PALLAS (Permanent Atrial fibrillation outcome Study)<sup>48</sup>, sospeso prematuramente per la comparsa di un eccesso di eventi e di mortalità cardiovascolare tra i pazienti in terapia con dronedarone, definiscono per il dronedarone l'indicazione per mantenere il ritmo sinusale in pazienti con FA parossistica e persistente non affetti da insufficienza cardiaca moderata/severa e andrebbe preferibilmente evitato in pazienti con insufficienza cardiaca non severa in presenza di un'alternativa terapeutica<sup>3</sup>. Da sottolineare che, a causa della sua epatotossicità, durante il trattamento con dronedarone è consigliabile il monitoraggio della funzione epatica e ne andrebbe evitata anche la somministrazione in concomitanza con digitale e dabigatran.

La cosiddetta "pillola-in-tasca" è un tipo di approccio consigliato per alcuni pazienti con FA parossistica o persistente<sup>3,4</sup>. Questo approccio, in cui vengono istruiti i pazienti a auto-somministrarsi una dose singola di un farmaco della classe 1C di Vaughan-Williams, quali flecainide o propafenone, dopo l'esordio dei sintomi di FA, può risolvere l'episodio o prevenire le recidive nei pazienti con FA parossistica e ridurre il rischio di tossicità associata a una prolungata terapia anti-aritmica. Questo metodo è associato a rari effetti collaterali in pazienti senza cardiopatia organica. Tutti i pazienti trattati con questo

**Tab. VI.** Farmaci utilizzati per il controllo della frequenza cardiaca (da Fuster et al., 2011<sup>4</sup>, mod.).

Farmaci	Somministrazione	
	e.v.	Orale
<b>Beta-bloccanti</b>		
Metoprololo	2.5-5 mg	100-200 mg x 2
Bisoprololo	n.d	2.5-10 mg
Esmololo	10 mg	
Atenolol	n.d	25-100 mg
Propranolol	1 mg	10-40 mg x 3
Carvedilol	n.d	3.125-25 mg x 2.
<b>Calcio-antagonisti non-diidroperidini</b>		
Verapamil	5 mg	40/360 mg
Diltiazem	n.d	60/360 mg
Digitale		
Digossina	0,5-1 mg	0.125-0,5 mg
<b>Altri</b>		
Amiodarone	5 mg/kg in 1 h, 50 mg/h	100-200 mg
Dronedarone	n.d	400 mg x 2

metodo dovrebbero ricevere “in cronico” terapia con beta-bloccanti o calcio-antagonisti non-diidroperidini per il controllo della risposta ventricolare in caso di insorgenza acuta di FA. Oltre a essere rapido, efficace e sicuro, il metodo “pillola-in-tasca” è stato associato a un miglioramento qualità della vita, a una riduzione degli accessi al pronto soccorso e a una riduzione dei costi<sup>49</sup>. Tuttavia questa strategia terapeutica è da utilizzare con cautela nel paziente anziano data l'elevata prevalenza di deficit cognitivo e demenza e di conseguenza dell'elevato rischio di assunzione inappropriata del farmaco<sup>12 17 50</sup>.

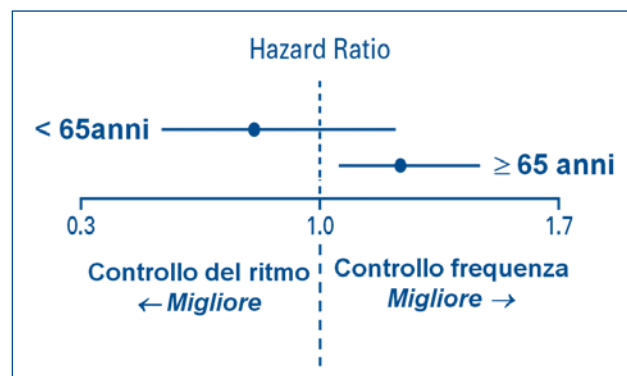
## CONTROLLO DELLA RISPOSTA VENTRICOLARE

Nella Tabella VI sono elencati i farmaci in grado di ridurre la risposta ventricolare in pazienti con FA permanente<sup>4</sup>. La selezione di un'appropriata terapia di controllo della frequenza cardiaca dovrebbe prendere in considerazione per ogni paziente il potenziale impatto del farmaco sulla comorbilità e su condizioni quali l'ipertensione, la cardiopatia ischemica e la cardiomiopatia ipertrofica o ipertensiva. In generale, beta-bloccanti e calcio-antagonisti non-diidroperidini sono ben tollerati ma

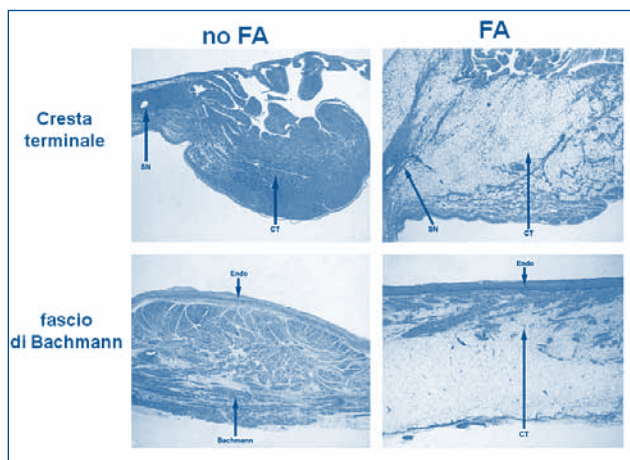
non sempre efficaci nel controllo della frequenza cardiaca per l'aumentata incidenza di eventi avversi in relazione all'aumento della dose: nei pazienti a rischio e soprattutto negli anziani, questi farmaci possono contribuire allo sviluppo di ipotensione, blocchi atrio-ventricolari e insufficienza cardiaca acuta<sup>51</sup>. In particolare, nel paziente anziano è stato osservato che il controllo farmacologico della risposta ventricolare risulta associato a una riduzione del rischio di mortalità rispetto al controllo del ritmo (Fig. 5). Tale osservazione trova una spiegazione plausibile nell'elevata incidenza di effetti collaterali dei farmaci anti-aritmici comunemente utilizzati nel controllo del ritmo, ancor più gravi quando insorgono in età avanzata e in presenza di una condizione di fragilità<sup>43 52</sup>.

## ABLAZIONE

È noto che pazienti in FA in mancanza di efficacia del trattamento anti-aritmico di prima scelta dovrebbero essere candidati all'ablazione via radiofrequenza<sup>4</sup>. Buoni candidati all'ablazione sono i pazienti altamente sintomatici per la FA parossistica, che non sono stati mai cardiovertiti, in assenza di trombi in atrio e che hanno una dimensione atriale sinistra < 5 cm e una frazione di eiezione > 40%<sup>53</sup>. Per il paziente anziano il discorso è molto peculiare. Dal punto di vista anatomico-patologico, in pazienti anziani con FA, la struttura dell'atrio viene completamente sovrvertita dalla deposizione di tessuto fibro-adiposo e fibrotico soprattutto a livello della vene polmonari e dei siti di conduzione rapida, come la cresta terminale e il fascio di Bachmann (Fig. 6).



**Fig. 5.** Rischio di mortalità in soggetti con età < e ≥ 65 anni in relazione al controllo del ritmo e della risposta ventricolare nei pazienti arruolati nello studio “AFFIRM” (da Steinberg et al., 2004<sup>51</sup>, mod.).



**Fig. 6.** Frammenti di tessuto atriale umano con maggiore evidenza di depositi di tessuto fibro-adiposo nell'atrio di pazienti con fibrillazione atriale (FA) sia a livello della cresta terminale che del fascio di Bachmann (da Becker, 2004<sup>54</sup>, mod.).

Tali modificazioni dovrebbero essere prese in considerazione come potenziali substrati per l'inizio e il mantenimento della FA<sup>54</sup>. Un recente studio ha confrontato la sicurezza e l'efficacia dell'ablazione trans catetere in tre gruppi di pazienti: pazienti <65 anni, pazienti con età compresa tra i 65 ei 74 anni, e pazienti  $\geq 75$  anni con un follow-up a 27 mesi<sup>55</sup>: non sono state osservate differenze nelle complicanze tra i tre gruppi anche se i pazienti di età  $\geq 75$  anni avevano più probabilità di avere una risposta parziale ablazione e di richiedere una terapia antiaritmica. Un altro studio ha registrato un tasso di successo del 73% e una percentuale di complicazione dell'1% tra i 174 pazienti oltre 75 anni di età che sono stati sottoposti ad ablazione per AF<sup>56</sup>. Recentemente anche la tecnica "ablate and pace" (blocco atrio-ventricolare completo e impianto elettro-stimolatore cardiaco permanente associato a una terapia anticoagulante cronica) è stata utilizzata con successo in pazienti anziani con FA refrattaria alla terapia medica<sup>57</sup>.

La fibrillazione atriale è un'aritmia ad altissima prevalenza in età geriatrica ed è caratterizzata da un'elevata prevalenza di comorbidità cardiaca e alterazioni cardiache anatomo-funzionali, quali la ridotta distensibilità ventricolare. Nel paziente anziano, tale aritmia si accompagna frequentemente alla comparsa di peculiari quadri clinici quali il deficit cognitivo e/o la demenza. Il meccanismo fisiopatologico alla base di questa relazione è sconosciuto, anche se alcune evidenze avvalorano l'ipotesi di un meccanismo micro-tromboembolico e/o ipoperfusione cerebrale da riduzione della portata cardiaca. Tale aritmia, se non gestita in modo adeguato, determina conseguenze significative in termini di morbilità e mortalità soprattutto nell'anziano. Per garantire il miglior risultato possibile, la gestione della fibrillazione atriale dovrebbe essere individualizzata in base alle caratteristiche del paziente e alle patologie concomitanti, aspetto fondamentale nell'anziano. Il potenziale rischio emorragico della terapia anticoagulante e gli effetti collaterali, a volte devastanti, dei farmaci antiaritmici non vanno trascurati. I

## SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Molte evidenze suggeriscono che il blocco dell'enzima di conversione dell'angiotensina (Ace-inibitori) e i bloccanti il recettore dell'angiotensina (sartani) possano ritardare o invertire la fibrosi atriale e il rimodellamento atriale, condizioni predisponenti all'insorgenza e al mantenimento della FA<sup>58</sup>. Questi farmaci sono utilizzati per la prevenzione primaria o il trattamento di episodi ricorrenti di FA, in particolare quando associata a ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca cronica, patologie estremamente frequenti in età avanzata. Una metanalisi di 11 studi ha evidenziato che gli ACE-inibitori e i sartani hanno ridotto il rischio relativo di fibrillazione atriale del 28% con un valore simile nelle due classi di farmaci (ACEI: 28% e sartani 29%) ed è stato maggiore nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (44%)<sup>58</sup>.

## CONCLUSIONI

La FA è un'aritmia ad altissima prevalenza in età geriatrica, caratterizzata da comorbidità cardiaca ed extra-cardiaca e da modificazioni anatomo-funzionali età-correlate. Aspetto peculiare nel paziente anziano con FA è la presenza di deficit cognitivo e/o demenza con conseguente personalizzazione della gestione. Il potenziale rischio emorragico della terapia anticoagulante e gli effetti collaterali dei farmaci antiaritmici sono fondamentali, soprattutto nel paziente anziano. I nuovi anti-coagulanti orali unitamente all'affinarsi delle nuove tecniche di ablazione potranno potenzialmente garantire una maggiore efficacia in termini di riduzione della morbilità cardiovascolare e mortalità, e un profilo di sicurezza migliore soprattutto in età avanzata.

nuovi anti-coagulanti orali potranno potenzialmente soddisfare tale esigenza garantendo una maggiore efficacia, una riduzione della morbilità cardiovascolare e mortalità, e un profilo di sicurezza migliore soprattutto in età avanzata. Infine, l'affinarsi delle tecniche di ablazione nella fibrillazione atriale troveranno sempre più indicazione in età avanzata.

**Parole chiave:** Fibrillazione atriale, Invecchiamento, Anziano, Fragilità

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Aronow WS. *Management of the older person with atrial fibrillation*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002;57:352-63.
- <sup>2</sup> Chatap G, Giraud K, Vincent JP. *Atrial fibrillation in the elderly: facts and management*. Drugs Aging 2002;19:819-46.
- <sup>3</sup> Camm AJ, Lip GY, De Caterina R. *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation*. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012. [Epub ahead of print].
- <sup>4</sup> Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. *ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association TaskForce on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society*. J Am Coll Cardiol 2011;57:101-98.
- <sup>5</sup> Abete P, Cacciatore F, Testa G, et al. *Ischemic preconditioning in the aging heart: from bench to bedside*. Ageing Res Rev 2010;9:153-62.
- <sup>6</sup> Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Chandra P, et al. *Age-associated in electrophysiologic remodeling: a potential contributor to initiation of atrial fibrillation*. Cardiovasc Res 2005;66:353-63.
- <sup>7</sup> Testa G, Cacciatore F, Della-Morte D, et al. *Role of permanent atrial fibrillation (AF) on long-term mortality in community-dwelling elderly people with and without chronic heart failure (CHF)*. Arch Gerontol Geriatr 2012;55:91-5.
- <sup>8</sup> Ohkusa T, Ueyama T, Yamada J, et al. *Alterations in cardiac sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> regulatory proteins in the atrial tissue of patients with chronic atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol 1999;34:255-63.
- <sup>9</sup> Kannel WB, Benjamin EJ. *Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation*. Cardiol Clin 2009;27:13-24.
- <sup>10</sup> Rho RW, Page RL. *Asymptomatic atrial fibrillation*. Prog Cardiovasc Dis 2005;248:79-87.
- <sup>11</sup> Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, et al. *Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study*. Stroke 1997;28:316-21.
- <sup>12</sup> Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, et al. *Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population. Osservatorio Geriatrico Campano Study Group*. J Am Geriatr Soc 1998;46:1343-8.
- <sup>13</sup> Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, et al. *Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation*. Arch Intern Med 1990;150:2340-4.
- <sup>14</sup> Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, et al. *Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators*. Circulation 1995;15:2178-82.
- <sup>15</sup> Della-Morte D, Abete P, Gallucci F, et al. *Transient ischemic attack before nonlacunar ischemic stroke in the elderly*. J Stroke Cerebrovasc Dis 2008;17:257-62.
- <sup>16</sup> Dorian P, Jung W, Newman D, et al. *The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy*. J Am Coll Cardiol 2000;36:1303-9.
- <sup>17</sup> Cacciatore F, Testa G, Langellotto A, et al. *Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: a 10 year study*. Dement Geriatr Cogn Disord 2012;34:143-8.
- <sup>18</sup> Fumagalli S, Tarantini F, Guarducci L, et al. *GIFA Study Research Group. Atrial fibrillation is a possible marker of frailty in hospitalized patients: results of the GIFA Study*. Aging Clin Exp Res 2010;22:129-33.
- <sup>19</sup> Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, et al. *High level of physical activity preserves the cardioprotective effect of preinfarction angina in elderly patients*. J Am Coll Cardiol 2001;38:1357-65.
- <sup>20</sup> Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. *Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort*. Stroke 2010;41:2731-8.
- <sup>21</sup> Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. *Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation*. Ann Intern Med 2007;146:857-67.
- <sup>22</sup> Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al. *The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics*. Ann Intern Med 1996;124:970-9.
- <sup>23</sup> Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. *Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation*. Ann Intern Med 2004;141:745-52.
- <sup>24</sup> Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. *Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation*. N Engl J Med 2003;349:1019-26.
- <sup>25</sup> White HD, Gruber M, Feyzi J, et al. *Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V*. Arch Intern Med 2007;167:239-45.
- <sup>26</sup> Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, et al. *SPORTIF Inves-*

- tigators., *Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPOR-TIF) trials.* *Am Heart J* 2006;152:967-73.
- 27 Man-Son-Hing M, Laupacis A. *Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded.* *Arch Intern Med* 2003;163:1580-6.
  - 28 Bond AJ, Molnar FJ, Li M, et al. *The risk of hemorrhagic complications in hospital in-patients who fall while receiving antithrombotic therapy.* *Thromb J* 2005;3:1-5.
  - 29 Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, et al. *Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall.* *Am J Med* 2005;118:612-7.
  - 30 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat 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;138:1093-100.
  - 31 Ahrens I, Lip GY, Peter K. *New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease.* *Thromb Haemost* 2010;104:49-60.
  - 32 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. *Newly identified events in the RE-LY trial.* *N Engl J Med* 2010;363:1875-6.
  - 33 Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. *Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial.* *Circulation* 2012;125:669-76.
  - 34 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. *Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.* *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
  - 35 Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. *Apixaban in patients with atrial fibrillation.* *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
  - 36 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. *Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation.* *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
  - 37 Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, et al. *Screening vs. routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial.* *Br Med J* 2007;335:383.
  - 38 Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. *Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* *Am J Cardiol* 2012;110:453-60.
  - 39 Active Steering Committee, ACTIVE Investigators, Connolly S, et al. *Rationale and design of ACTIVE: the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events.* *Am Heart J* 2006;151:1187-93.
  - 40 ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. *Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation.* *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
  - 41 Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, et al. *Atrial Arrhythmia Conversion Trial (ACT-III) Investigators. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation.* *Am J Cardiol* 2010;106:1277-83.
  - 42 Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, et al. *Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials.* *Arch Intern Med* 2006;166:719-28.
  - 43 Roden DM, Anderson ME. *Proarrhythmia.* *Handb Exp Pharmacol* 2006;73-97.
  - 44 Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, et al. *Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis.* *J Am Coll Cardiol* 1997;30:791-98.
  - 45 Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. *Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation.* *N Engl J Med* 2009;360:668-78.
  - 46 Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. *Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter.* *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
  - 47 Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. *Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure.* *N Engl J Med* 2008;358:2678-87.
  - 48 Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. *PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation.* *N Engl J Med* 2011;365:2268-76.
  - 49 Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. *Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach.* *N Engl J Med* 2004;351:2384-91.
  - 50 Abete P, Testa G, Della-Morte D, et al. *Treatment for chronic heart failure in the elderly: current practice and problems.* *Heart Fail Rev* 2013;18:529-51.
  - 51 Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, et al. *Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study.* *Circulation* 2004;109:1973-80.
  - 52 Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. *Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation.* *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
  - 53 Calkins H, Kuck KH, Cappato R. *2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design.* *Europace* 2012;14:528-606.
  - 54 Becker AE. *How structurally normal are human atria in patients with atrial fibrillation?* *Heart Rhythm* 2004;1:627-31.
  - 55 Zado E, Callans D J, Riley M, et al. *Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly.* *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:621-6.
  - 56 Corrado A, Patel D, Riedlbauchova L, et al. *Efficacy, safety, and outcome of atrial fibrillation ablation in septuagenarians.* *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:807-11.
  - 57 Hsieh MH, Tai CT, Lee SH, et al. *Catheter ablation of atrial fibrillation versus atrioventricular junction ablation plus pacing therapy for elderly patients with medically refractory paroxysmal atrial fibrillation.* *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:457-61.
  - 58 Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. *Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis.* *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-39.