

La prevenzione dello stroke nel grande anziano

Alberto Vaona
Medicina generale
Verona

Per rispondere a un quesito clinico, la ricerca delle prove scientifiche disponibili parte dal corretto riconoscimento del suo nucleo.

Nel caso specifico, esso potrebbe essere: «nei grandi anziani con fibrillazione atriale cronica o parossistica, la prevenzione dello stroke tromboembolico con warfarin è più vantaggiosa rispetto a quella con acido acetilsalicilico in termini di rischi e benefici?».

Una volta formulato il quesito clinico si entra in Internet, ci si collega a un portale di accesso a *MedLine* (11 milioni di citazioni e abstract da giornali di argomento sanitario consultabili gratuitamente in rete), per esempio

PubMed e si comincia la ricerca, eventualmente memorizzandone i passaggi sulla pagina «Hystory».

Il quesito deve essere suddiviso in singole interrogazioni al database il cui successivo assemblamento in una interrogazione finale consentirà di estrarre gli studi che trattano l'argomento richiesto.

Le interrogazioni di partenza possono essere poste in due linguaggi:

- **Freetext:** la parola chiave viene accompagnata da un apposito suffisso descrittore per esempio, «tiab» limita la ricerca agli articoli che la contengono nel titolo o nell'abstract; «pt», per publication type, limita la ricerca per tipo di pubblicazione (trial randomizzati controllati, metanalisi eccetera). Questo metodo di ricerca estrae il maggior numero di articoli, a costo di estrarne alcuni che non riguardano il quesito in esame.

- **Mesh:** ogni articolo inserito in *MedLine* viene indicizzato con termini provenienti da un vocabolario, chiamato «Thesaurus», che serviranno poi come amo per pescare gli articoli a essi associati. Questo metodo di ricerca rischierà di perdere gli articoli che, pur riguardando l'argomento, non sono stati indicizzati con la parola chiave immessa. In generale si può dire che questo linguaggio è quello di maggiore interesse per il medico pratico che necessita in poco tempo di informazioni essenziali.

Come si vede nella tabella 1, per il quesito clinico qui posto ci si è focalizzati sulle revisioni sistematiche, per tre motivi:

- hanno già reperito tutti gli studi clinici randomizzati controllati pubblicati e non pubblicati sul tema;
- se l'eterogeneità degli studi lo consente, applicano metodi meta analitici per pesare i risultati degli studi e arrivare a una conclusione unitaria sugli effetti del trattamento rispetto al controllo;
- danno informazioni quantitative di sintesi in tempi compatibili con la pratica clinica.

Lo svantaggio è che non vengono considerati

LA STORIA

La letteratura, da sola non prende decisioni

La signora Maria N. è una ottantacinquenne molto lucida di mente, tanto da prendere ancora decisioni importanti persino per il patrimonio di famiglia. Ha una vecchia ipertensione ben controllata da un diuretico e soffre di cardiopatia ipertensiva e di artrite reumatoide deformante; però, si accontenterebbe delle sue condizioni di salute, se non fosse per la maculopatia senile che la priva del piacere di leggere. E' stata una delle mie prime assistite, da quando, pochi mesi fa, ho avuto la convenzione di medicina generale e ancora mi sorprende come una persona tanto anziana metta con fiducia la sua salute nelle mani di un medico giovane e inesperto.

Durante una bronchite di stagione, per un improvviso malore notturno mi ha chiamato a domicilio e ho riscontrato un polso aritmico: l'ho mandata al vicino Pronto soccorso, per ottenere sia una valutazione cardiologica, sia il controllo radiologico del torace. Non c'erano addensamenti pleuroparenchimali e il cardiologo ha confermato il mio sospetto di fibrillazione atriale per cui ha prescritto un'eparina a basso peso molecolare per qualche giorno, come ponte verso la terapia anticoagulante orale con warfarin.

La signora Maria, tornata a casa ha, però, messo in chiaro con la figlia che non voleva il prelievo in casa (magari il medico avrebbe trovato disordine) e, quindi, ogni lunedì si alza alle prime luci dell'alba e va al centro trasfusionale dell'ospedale per la determinazione dell'INR, con grossi disagi per la figlia che la deve accompagnare, nonché correndo il rischio di cadere o di contrarre qualche malanno di stagione.

Mi ha quindi chiesto se, a conti fatti, non le convenga ritornare all'acido acetilsalicilico, lasciando il warfarin e io non so bene come fare una scelta che abbia qualche fondamento «evidence based».

eventuali trial randomizzati controllati pubblicati in data posteriore alle revisioni trovate. Nella ricerca delle fonti di letteratura utili al giovane collega, una volta reperite le meta-analisi, si è proceduto a costruire la tabella 2, riepilogativa dei trial ottenuti con questa strategia di ricerca; otto dei venti studi (1-20) reperiti avevano on line gratuitamente il testo completo (6, 8-13, 17).

Anche solo in base alla lettura degli abstract, però, è possibile individuare gli studi più attinenti la questione in esame (1, 6, 9-13, 17).

Gli studi clinici sull'argomento d'interesse so-

no stati condotti interamente negli anni novanta e, dei sedici studi randomizzati controllati reperiti, solo cinque riguardano il confronto diretto tra warfarin a dosi aggiustate secondo INR e acido acetil salicilico nella prevenzione primaria dell'ictus dei pazienti con fibrillazione atriale cronica o parossistica; in 7 studi l'intervento viene confrontato con placebo.

Tra i 5 studi con confronto diretto, gli studi AFASAK contribuiscono poco a rispondere al quesito clinico poiché:

- ha importanti difetti metodologici, ►►

STRATEGIA DI RICERCA

TABELLA 1

	argomento della interrogazione	numero dell'interrogazione	testo dell'interrogazione
singole interrogazioni	patologia	#1	fibrillation [tiab]
	intervento	#2	aspirin [tiab]
	intervento	#3	warfarin [tiab]
	outcome	#4	stroke [tiab]
	tipo di pubblicazione	#5	meta-analysis [pt]
interrogazione finale		#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5

TRIAL RANDOMIZZATI CONTROLLATI RIGUARDANTI IL QUESITO CLINICO IN ESAME

TABELLA 2

nome trial	anno	numero partecipanti	età media	maschi (%)	INR (intervento)	dose/giorno aspirina	annual rate (W vs A)
AFASAK I	1989	W 335 A 336	74	54	2,8-4,2	75 mg/dì	2,7% vs 5,2%
BAATAF	1990	controllo con placebo					
SPAF I	1991	controllo con placebo					
CAFA	1991	controllo con placebo					
SPINAF	1992	controllo con placebo					
EAFI	1993	prevenzione secondaria					
SPAF II <75	1994	W 357 A 358	65	75	2-4,5	325 mg/dì	1,3% vs 1,9%
SPAF II >75	1994	W 197 A 188	80	58	2-4,5	325 mg/dì	3,6% vs 4,8%
SPAF III	1996	W 523 A+W 521	71	60	2-3	325 mg/dì W con INR<2	1,9% vs 7,9%
SIFA	1997	W controllato a indobufene					
PATAF	1997	l'intervento prevedeva l'utilizzo di dicumarolici diversi dal warfarin					
ESPS II	1997	controllo a placebo					
MWNAF	1998	W a dosi fisse					
AFASAK II	1998	W 170 A 169	73	60	2-3	300 mg/dì	NS
LASAF	1999	controllo con placebo					
UK-TIA	1999	controllo con placebo					

W=Warfarin; A=Aspirina; W+A= Warfarin+Aspirina; INR=International Normalized Ratio; NS=non significativa

Preventing stroke in the very old*Occhio Clinico* 2007; 6: 8**Key words**

Stroke; Chronic atrial fibrillation

Summary

A comparison of the risks and benefits of warfarin and acetylsalicylic acid in preventing thromboembolic stroke in the very old with chronic or paroxysmal atrial fibrillation leans towards the former. A vast number of studies have been carried out on this subject, all of them in the 1990s.

The most reliable of these, in terms of methodology and representativeness of the sample was SPAF III. The study found that in adequate doses, warfarin reduces all ischemic strokes from 7.9 to 1.7 percent per year, and fatal or debilitating strokes from 5.6 to 1.7 percent per year. Furthermore, there is no significant increase in the risk of haemorrhage.

in particolare manca di cecità nella valutazione degli outcome e la qualità della randomizzazione è scadente a causa del fatto che il trattamento era assegnato ai pazienti a seconda del loro numero progressivo nello studio (metodica non accettata poiché, seppur in potenza, consente al personale medico di distinguere il trattamento dal controllo e di interferire nella assegnazione alterando così i risultati). La valutazione è derivabile anche dalla applicazione del punteggio di Jadad al trial (vedi il box 2).

- **AFASAK 2:** non ha dimostrato una differenza statisticamente significativa, probabilmente dovuta alla scarsa potenza statistica derivante dalle dimensioni campionarie insufficienti.

Rimangono gli studi SPAF II (nelle due versioni con pazienti con più o meno di 75 anni) e SPAF III (con pazienti ad alto rischio) che pur essendo di una buona qualità metodologica, presentano rilevanti problemi di trasferibilità: lo SPAF II studia pazienti per i due terzi uomini, quindi con conclusioni non automaticamente trasferibili a Mara. Entrambe le versioni tengono l'INR tra 2,0 e 4,5 che potrebbe dare un rischio emorragico maggiore di quello con dosi tarate sull'intervallo tra 2 e 3. Inoltre non viene considerato alcun sistema di stratificazione del rischio tromboembolico oltre l'età.

Nello studio SPAF III l'età media dei partecipanti è di 71 anni e il braccio di controllo assume ASA a 325 mg il dì con l'aggiunta di warfarin a dosi aggiustate su valori di INR inferiori a 2.

Il problema delle fasce d'età non è trascurabile nella risposta a questo particolare quesito clinico giacché secondo dati provenienti dallo studio Framingham, il rischio di stroke nei pazienti con fibrillazione atriale cronica cresce dal 1,5 per cento annuo nei pazienti con età di 50-59 anni al 23,5 per cento nei pazienti con età di 80-89 anni (Wolf 1991).

Nell'assistenza alla fibrillante signora Maria, il suo medico di famiglia potrebbe prendere in considerazione i dati provenienti dallo studio SPAF III (1996) per la scelta tra warfarin e acido acetil salicilico: sebbene l'età media dei partecipanti allo studio fosse inferiore a quella della paziente lo studio, considerava 1.044 soggetti reclutati in 20 centri del nord America (USA e Canada) con rischio tromboembolico accresciuto da almeno una delle seguenti caratteristiche:

- scompenso cardiaco cronico;
- storia di ipertensione arteriosa;
- stroke o TIA o tromboembolismo sistemico progressi;
- sesso femminile e età superiore ai 75 anni.

Questi pazienti venivano randomizzati a ricevere dosi di warfarin aggiustate su intervalli di INR compresi tra due e tre, oppure dosi di warfarin aggiustate su valori di INR inferiori a due più 325 mg il dì di aspirina. Dosi di warfarin che non alzano l'INR sopra 2 risultano inefficaci nella prevenzione degli incidenti cerebrovascolari, per cui si potrebbe ritenere che il confronto sia, di fatto, con la sola ASA. Senza aumentare il rischio di emorragie maggiori in misura significativa, la somministrazione di warfarin a dosi aggiustate su INR 2-3 rispetto al controllo riduce:

Bibliografia

Jadad AR et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1.

Man-Son-Hing M, Laupacis A, O'Connor AM, et al. Warfarin for atrial fibrillation: the patient's perspective. *Arch Intern Med* 1996; 56: 1841.

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators (SPAF). Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633.

Wolf PA et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983.

L'ESITO DELLA RICERCA

BOX 1

- 1 Cooper NJ et al. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1269.
- 2 Szucs TD et al. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1180.
- 3 Aguilar M et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4.
- 4 Lip GY et al. *Thromb Res* 2006; 118: 321.
- 5 Saxena R et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4.
- 6 Gage BF et al. *Circulation* 2004; 110: 2287.
- 7 Lip GY et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3.
- 8 Larson RJ et al. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 879.
- 9 Hart RG et al. *Stroke* 2002; 33: 2722.
- 10 Taylor FC et al. *BMJ* 2001; 322: 321.
- 11 Segal JB et al. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 56.
- 12 Hart RG et al. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492.
- 13 Ezekowitz MD et al. *JAMA* 1999; 281: 1830.
- 14 Howard PA et al. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1187.
- 15 Lekieffre J et al. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87: 17.
- 16 Anonimo. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449.
- 17 Matchar DB et al. *Ann Intern Med* 1994; 121: 41.
- 18 Singer DE. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 563.
- 19 Laupacis A et al. *Ann Intern Med* 1991; 115: 818.
- 20 Albers GW et al. *Ann Intern Med* 1991; 115: 727.

- tutti gli stroke ischemici dal 7,9 al 1,7 per cento all'anno ($p < 0,0001$);
- gli stroke fatali o disabilitanti dal 5,6 al 1,7 per cento all'anno ($p < 0,0007$).

Il medico della signora Maria potrebbe tenere in conto quest'ultimo dato per proseguire il trattamento con warfarin, nonostante il disagio che ne deriva.

Spiegare al paziente i perché

Il collega dovrà poi fare esperienza su come comunicare al paziente i rischi e i benefici delle terapie che prescrive loro; a Maria, per esempio, può semplificare così la spiegazione: «Se non si somministrasse alcuna terapia a 100 donne della stessa età che, come lei, soffrono di fibrillazione atriale e hanno la stessa sua storia di ipertensione, circa venti di loro in un anno avrebbero un ictus; se queste 100 donne assumessero 325 mg il dì di acido acetil salicilico (più del triplo dell'aspirinetta), avrebbero un ictus cinque o sei di loro.

Se invece le stesse cento donne assumessero warfarin – come sta lei facendo adesso – solo una o due di loro avrebbero un ictus: un anno

IL GOLD STANDARD DEGLI RCT

BOX 2

Il punteggio Jadad è usato come metro di giudizio per assegnare un punteggio alla qualità metodologica di un trial. In particolare si assegna un punto per ogni risposta positiva (zero se negativa) a queste domande sullo studio:

- è randomizzato?
- è condotto in doppio cieco?
- è presente la descrizione dei persi al follow up?

Al totale si aggiunge un punto se la randomizzazione è giudicata appropriata e un altro se si giudica appropriata la cecità. Nel caso di inappropriata si toglie un punto. Su una scala di valori da 0 a 5 un punteggio inferiore a 3 indica trial randomizzati controllati di qualità non buona (Jadad 1996).

di terapia con warfarin, quindi, salva dall'ictus quattro donne ogni cento.

Tuttavia, la signora Maria, per beneficiare della maggiore efficacia del warfarin, deve correre il rischio di avere conseguenze peggiorate proprio dalla terapia in caso di un'eventuale caduta o di contrarre possibili patogeni in ospedale, complice il freddo mattutino o l'aria condizionata.

Il medico potrebbe proporre a Maria di minimizzare questi rischi accettando il prelievo domiciliare. ■

RECENSIONE

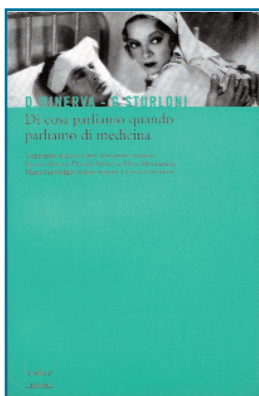
Informazione medica allo specchio

■ Minerva D et al

Di cosa parliamo quando parliamo di medicina

Torino: Codice edizioni, 2007

129 pagine • 11 euro



«La comunicazione della medicina è oggi fallace e fuorviante a causa di una grave mancanza, l'assenza dalla

scena del racconto della clinica, ovvero quel percorso lungo, doloroso e spesso tragico che accompagna il malato attraverso la sua passione». Così Daniela Minerva e Giancarlo Sturloani spiegano il perché della loro raccolta di saggi *Di cosa parliamo quando parliamo di medicina*, incentrata sul tema della rappresentazione e comunicazione nel delicato ambito della scienza medica e della salute. Caporedattore della sezione medicina dell'*Espresso* la prima, e membro del gruppo di ricerca sulla comunicazione della scienza della SISSA di Trieste il secondo, i due autori hanno quindi deciso di indagare la questione attraverso un approccio multidisciplinare. Da qui l'idea di un dialogo a più voci, cioè dell'intervento di diversi professionisti ed esperti per analizzare il problema da più angoli, attraverso studi di tipo storico, sociologico e giornalistico. Ecco allora, tra gli argomenti affron-

tati l'etica dell'informazione per le aziende farmaceutiche, la percezione della medicina moderna da parte della massa, le luci e le ombre della Evidence based medicine. E ancora, il sempre più difficile rapporto tra medico e paziente, il modo in cui viene raccontata la medicina tra passato e presente, e le rappresentazioni anatomiche del corpo umano nel Rinascimento.

Al termine di questo breve viaggio nel mondo della medicina e delle sue rappresentazioni, tassello dopo tassello, si compone un mosaico eterogeneo, spunto per ulteriori riflessioni. Il lettore si trova a maneggiare uno strumento critico in più e arriva a intuire perché mai «quando parliamo di medicina di fatto parliamo di teorie e immagini e non parliamo mai di carne e sangue, che invece ne sono l'oggetto».

Elisa Buson