

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE SPECIALISTICHE

Ciclo XXVI

Settore Concorsuale di afferenza: 06/D1

Settore Scientifico disciplinare: MED/11

STUDIO OSSERVAZIONALE SULLE COMPLICANZE
DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NELL'AREA DI
BOLOGNA.

*Complications of Atrial Fibrillation in the **B**Ologna area,
CAF-BO study*

Presentata da: Dott.ssa LUISA SALOMONE

**Coordinatore Dottorato:
Chiar.mo Prof.**

SANDRO MATTIOLI

**Relatore:
Chiar.ma Prof.ssa**

BENILDE COSMI

Esame finale anno 2014

Sommario

Riassunto.....	3
Introduzione	5
Definizione e classificazione.....	5
Epidemiologia	7
Inquadramento e sintomatologia	9
Mortalità e morbilità	10
Fisiopatologia del tromboembolismo arterioso.....	11
Stratificazione del rischio tromboembolico ed emorragico	11
Profilassi antitrombotica	16
Materiali e metodi	21
Contesto	21
Disegno dello studio.....	22
Analisi statistica	23
Risultati	24
Modello di analisi in pazienti al di sopra dei 70 anni.....	25
Discussione	26
Bibliografia	30
Tabelle e figure	38

Riassunto

La fibrillazione atriale (FA) è da sempre l'aritmia sostenuta più frequente, probabilmente ad ogni latitudine, sebbene possa riconoscere incidenze variabili.

Con l'invecchiamento della popolazione del mondo occidentale la sua rilevanza epidemiologica è enormemente cresciuta in quanto la ricorrenza dell'aritmia è molto rappresentata nelle decadi di età più avanzate, con una prevalenza che passa dallo 0.16% nei soggetti di età <50 anni al 10.7% nei soggetti ultra ottantacinquenni (1).

L'ictus ischemico e l'embolia sistemica rappresentano le sue più temute complicanze. Un quinto circa di tutti gli ictus infatti è attribuibile a tale aritmia con un rischio che aumenta di almeno 5 volte rispetto ai soggetti in ritmo sinusale e con l'avanzare dell'età, fino a raggiungere circa il 23% annuo in pazienti al di sopra degli 80 anni (2).

L'ictus associato a FA inoltre ha una mortalità elevata ed un più alto rischio di invalidità permanente rispetto agli ictus di altra eziologia (3).

Nonostante sia stata ampiamente dimostrata, in trial clinici randomizzati di prevenzione primaria e secondaria, l'estrema efficacia del trattamento anticoagulante orale con antagonisti della vitamina k (AVK) nel ridurre il rischio di ictus rispetto alla terapia antiaggregante, tuttavia nella pratica clinica vi è ancora un importante sottoutilizzo (4), o non adeguato monitoraggio di tale trattamento, da cui ne consegue frequentemente una insufficiente protezione (5).

Il beneficio degli AVK è tuttavia controbilanciato dal rischio di emorragie maggiori, stimato mediamente intorno a 1-2% per anno nei trial clinici ed ancora più elevato nei registri. Le emorragie durante tale terapia inoltre, in particolare quelle intracraniche estremamente gravi per l'elevata mortalità e disabilità permanente, sono più frequenti negli anziani. Questo aspetto, insieme alla gravosità degli AVK per i necessari controlli periodici, costituisce la remora principale al loro utilizzo nella pratica clinica e molti pazienti con FA, spesso anziani, ricevono per questo un trattamento con aspirina, nonostante il minor livello di efficacia (6,7), mentre molti altri ancora non ricevono alcun tipo di terapia.

La mancata aderenza alle linee guida internazionali ed il sottotrattamento sono associati ad un alto rischio di ictus e di mortalità (8).

Dopo diversi decenni vissuti in questo contesto, la recente comparsa dei nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO), che hanno dimostrato una pari ed in alcuni casi superiore efficacia rispetto al coumadin nella prevenzione dell'ictus ischemico a vantaggio di un minor rischio di sanguinamenti maggiori e di emorragie cerebrali, potrebbe forse nel prossimo futuro cambiare tale scenario (9-11).

Questo studio osservazionale, che si è svolto prima della prescrivibilità in Italia dei NAO, si è proposto di registrare prospetticamente tutti i pazienti che durante un periodo consecutivo di 6 mesi, siano stati ammessi in uno dei Pronto Soccorso dell'area di Bologna con una complicanza trombo-embolica acuta (ictus ischemico o embolia sistemica), o una emorragia cerebrale spontanea, associata a fibrillazione atriale presente, anche quando di nuova insorgenza, pregressa, o documentata durante il corso del ricovero.

Lo scopo principale dello studio è stato quello di verificare il tipo di terapia antitrombotica in corso al momento dell'evento e, per i soggetti in trattamento con AVK, quello di valutare anche la qualità della terapia anticoagulante nei 4 mesi precedenti attraverso la rete dei Centri dell'anticoagulazione (BOlogna Network Terapia Anticoagulante Orale, BO.N.TAO:) presente nell'area di Bologna, che utilizzano il medesimo software per l'adeguamento posologico dalla terapia (ai tempi dello studio P.A.R.M.A, IL, Instrumentation Laboratory, Milano).

In una fase successiva della nostra analisi, partendo dagli eventi ischemici ed emorragici registrati, dal tipo di trattamento antitrombotico in corso e dal numero di pazienti noti per essere in terapia anticoagulante orale per FA nell'area di Bologna rispetto al totale degli attesi, abbiamo effettuato un'analisi di tipo epidemiologico per stimare l'incidenza annuale di eventi, correlata al diverso tipo di terapia antitrombotica, nella popolazione al di sopra dei 70 anni di età.

Nello stesso tempo abbiamo indirettamente ottenuto informazioni anche sul management del rischio tromboembolico nei pazienti anziani con fibrillazione atriale che vivono nella nostra area.

Introduzione

Definizione e classificazione

La fibrillazione atriale è caratterizzata da un'attivazione rapida e irregolare dell'atrio (tra 400-600 impulsi atriali al minuto) e da un substrato fisiopatologico complesso, dove alterazioni anatomiche, funzionali ed elettrofisiologiche sono state descritte e indagate su modelli animali ed in parte sull'uomo. Tale aritmia clinicamente si può presentare in condizioni estremamente diverse. Può insorgere nel decorso naturale di gravi cardiopatie strutturali che determinano alterazioni macroscopiche degli atri, come la steno-insufficienza mitralica, le cardiomiopatie, ecc, ma può anche essere l'evento clinico più rilevante di cuori per il resto del tutto sani.

Per quanto riguarda le classificazioni della FA in letteratura se ne trovano numerose, alcune si basano su caratteristiche cliniche altre su caratteristiche elettrocardiografiche ed elettrofisiologiche.

Il recente aggiornamento 2013 delle linee guida dell'associazione italiana di aritmologia e cardiostimolazione (AIAC) (12) le suddivide in questo modo:

- **FA parossistica:** comprende le forme che terminano spontaneamente entro 48 ore o che siano interrotte con cardioversione (elettrica o farmacologica) entro questo periodo
- **FA persistente:** comprende le forme di FA che persistono oltre le 48 ore e che sono interrotte con cardioversione dopo questo periodo.
- **FA permanente:** comprende le forme di FA nelle quali eventuali tentativi di ripristino del ritmo non abbiano sortito effetto o abbiano esitato in recidive precoci dell'aritmia
- **FA silente (o asintomatica):** comprende qualunque forma di FA che non si associ ad alcuna sintomatologia. Frequentemente diagnosticata occasionalmente in corso di controllo ecg effettuato per altri motivi o diagnosticata a seguito di una complicanza dell'aritmia stessa, come l'ictus ischemico
- **FA di nuova insorgenza:** comprende le forme di prima diagnosi, indipendentemente dalla presenza di sintomi, dalla durata o da eventuali precedenti non diagnosticati

- **FA secondaria:** comprende le forme in cui sia possibile individuare la causa, una condizione favorente o una patologia cardiovascolare associata all'aritmia
- **FA primitiva o isolata:** comprende le forme che colpiscono soggetti giovani o comunque con < 60 anni che non presentano segni di concomitante patologia cardiopolmonare, ipertensione arteriosa o alcuno degli altri fattori di rischio noti.

Epidemiologia

Prevalenza

Come già detto la FA è l'aritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica, con una prevalenza dell'1-2% nella popolazione generale, che si stima possa raddoppiare nei prossimi 50 anni con l'invecchiamento della popolazione, determinando quella che è già stata definita una nuova epidemia (13).

Nella popolazione generale nordamericana, lo studio ATRIA ha osservato una prevalenza dello 0.95% (14) ed analoghi risultati sono stati osservati per quanto riguarda gli studi anglosassoni con una prevalenza di FA dello 0.9 (15).

Per quanto riguarda l'Italia, in una recente survey che ha incluso circa 300.000 soggetti di età ≥ 15 anni assistiti dai medici di medicina generale, la prevalenza media della FA è risultata paria al 2% (16).

Dall'esperienza di Framingham, da oltre 40 anni fonte di informazioni epidemiologiche di natura cardiovascolare, abbiamo appreso poi che la prevalenza dell'FA aumenta con l'aumentare dell'età e raddoppia per ogni incremento di decade a partire dai 50 anni e raggiunge quasi il 10% negli ottuagenari (17).

In questo studio la prevalenza è stata dello 0.5% nella fascia di età tra 50 e 59 anni, 1.8% nella fascia tra 60 e 69 anni, 4.8% nella fascia tra 70 e 79 anni e 8.8% nella fascia tra 80 e 89 anni (2). Questi dati sono stati confermati dal più recente Cardiovascular Health Study che ha riportato una prevalenza di FA di circa il 5% nei soggetti di età superiore a 65 anni (18).

Inoltre la prevalenza è maggiore nel sesso maschile rispetto al femminile in tutte le fasce d'età, ma la ragione di questa maggiore suscettibilità è ignota.

Incidenza

L'incidenza della FA è risultata del 2% nello studio Framingham in un periodo di osservazione di 20 anni per ciascuna delle due forme, quella parossistica e quella cronica; ciò corrisponde a un'incidenza di circa lo 0.2% per anno (19).

Anche l'incidenza di FA più o meno raddoppia per ogni successiva decade di età oltre i 50 anni, cosicché quasi il 10% degli ottantenni può attendersi di esserne prima o poi affetto (17).

L'incidenza negli uomini è sostanzialmente maggiore rispetto alle donne a tutte le età, ma con una differenza che si restringe con l'avanzare dell'età.

Negli Stati Uniti è stato stimato che il rischio di sviluppare FA nel corso della vita, in soggetti di età > 40 anni, uomini o donne che siano, è del 25% (1 su 4); tale rischio rimane elevato anche quando normalizzato per i fattori predisponenti (16.6%) (20).

Analoghi risultati dello studio nordamericano sono stati confermati in quello europeo di Rotterdam dove il rischio di andare incontro ad FA dopo i 55 anni è risultato del 23.8% negli uomini e del 22.2% nelle donne (21).

Inquadramento e sintomatologia

La fotografia del paziente tipo, destinato a sviluppare FA, lo descrive come più spesso anziano, portatore di ipertrofia ventricolare sn e di altre anomalie ecocardiografiche, affetto da cardiopatia ischemica o patologia valvolare con segni e sintomi di insufficienza cardiaca ed una storia di pregresso stroke (22).

Queste sono alcune delle più comuni caratteristiche cliniche che si incontrano nei pazienti che si presentano a noi quotidianamente per FA.

I fattori di rischio predisponenti più comuni, dopo l'età, sono in entrambi i sessi il diabete, la pressione arteriosa, le patologie coronariche e l'insufficienza cardiaca congestizia.

L'indagine più utilizzata nella stratificazione dei pazienti è l'ecocardiografia che ha consentito, attraverso un uso estensivo della metodica, di identificare nelle aumentate dimensioni dell'atrio sn, nella bassa velocità di contrazione dell'auricola sn e nell'incremento di spessore del ventricolo sn, i predittori ecocardiografici indipendentemente associati allo sviluppo di FA (23).

Vi sono anche condizioni non cardiache che predispongono allo sviluppo dell'aritmia. Genericamente vanno menzionate le broncopneumopatie croniche, l'ipertiroidismo, l'insufficienza renale, la stimolazione adrenergica, la stimolazione vagale, condizioni inerenti lo stato post-chirurgico e peri-anestesiologico.

Palpitazione, sincope, astenia, dispnea, dolore toracico rappresentano la sintomatologia tipica della FA. Per valutare la prevalenza delle diverse presentazioni possiamo fare riferimento ad uno studio francese di diversi anni fa, l'Alfa study, nel quale episodi di cardiopalmo si riscontravano nel 54% dei pazienti, dispnea nel 45%, astenia nel 13%. Mentre meno frequenti erano angina (10%) e sincope (10.5%) (24).

Ma come già accennato tale aritmia può decorrere anche in maniera completamente silente in numerosi soggetti. Il 30% dei pazienti arruolati nel Cardiovascular Health Study (18) e circa il 45% dei pazienti dello studio SPAF III (25) ad esempio aveva un riscontro occasionale di FA in corso di ecg eseguito per altri motivi.

Negli ultimi anni il progresso nelle tecniche di rilevamento trans telefonico o via web dell'eventuale presenza della aritmia, l'analisi dei dati contenuti nella memoria dei pacemaker, e lo sviluppo di tecnologie innovative come il sistema microlife AFIB, brevettato per il riconoscimento della FA durante la misurazione domiciliare della pressione arteriosa, sicuramente consentiranno un più realistico riconoscimento del "burden" della FA asintomatica (26,27).

Mortalità e morbilità

Benchè si sia affermato che negli ultrasessantacinquenni non vi sia differenza significativa tra una strategia basata sul controllo del ritmo rispetto a quella basata sul controllo della frequenza, in termini di eventi cardiovascolari (28), numerosi dati epidemiologici non sembrano supportare l'ipotesi di una sostanziale "benignità" dell'aritmia.

Partendo da informazioni pervenute dallo studio Framingham (29) la FA è risultata associata ad un rischio di morte aumentato di una volta e mezzo negli uomini e di 1,9 volte nelle donne, in modo indipendente dalla fascia di età considerata e da eventuali cardiopatie concomitanti.

La mortalità poi risulta particolarmente elevata nei pazienti cardiopatici, soprattutto con insufficienza cardiaca. La comparsa di scompenso in soggetti con FA comporta infatti un aumento del rischio di morte del 2.7% negli uomini e del 3.1% nelle donne, e allo stesso modo la comparsa di FA in soggetti con scompenso cardiaco aumenta la mortalità dell'1.6% negli uomini e del 2.7% nelle donne (30).

Controversa è la prognosi della FA isolata: se infatti osservazioni prospettiche (31) , condotte per un periodo di 20 anni, su ampie popolazioni (oltre 15.000 soggetti scozzesi) concludono che i soggetti affetti da FA, ma senza cardiopatia o altre condizioni predisponenti, non abbiano un rischio di morte o eventi cardiovascolari superiori ai soggetti senza FA, dati provenienti dallo studio Framingham non confermano tale dato (29).

Per quanto riguarda gli eventi tromboembolici, la FA è un fattore indipendente di ictus e la principale causa di cardioembolismo.

L'incidenza annuale di tali eventi è del 4.5% secondo gli Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (32) contro un'incidenza dello 0.2-1.4% della popolazione di controllo, con un'incidenza di ictus invalidante del 2.5%. Considerando anche i TIA e gli ictus silenti tale percentuale sale ad oltre il 7%.(33).

Il rischio di ictus aumenta comunque con l'età; pertanto i pazienti più anziani non sono solo più predisposti a sviluppare FA, ma il loro rischio di ictus è sensibilmente più elevato rispetto a soggetti con FA più giovani (34).

L'85% degli eventi cardioembolici interessa il cervello, il 7-15% dei fenomeni embolici sono periferici (viscerali, agli arti inferiori).

Circa un ictus su cinque in totale è dovuto all'FA, rappresentando la complicanza più temibile dell'aritmia. L'ictus provocato da FA infatti ha una prognosi peggiore, con una mortalità maggiore ed un maggior tasso di invalidità a distanza.

Fisiopatologia del tromboembolismo arterioso

L'embolia da parte di trombi originati all'interno dell'atrio sn è il meccanismo eziologico attribuibile alla maggior parte degli ictus (35). Il sito di più comune formazione dei trombi è l'auricola sn, rappresentando la sede d'origine di oltre il 90% dei trombi in atrio (1).

E' noto inoltre come anche la presenza di ecocontrasto spontaneo in atrio sn, determinato dall'interazione tra fibrinogeno ed eritrociti, ed evidenziabile all'ecocardiogramma, si associ ad un aumentato rischio tromboembolico in pazienti con FA (36).

La FA inoltre produce una progressiva dilatazione dell'atrio sn, in grado di aumentare ulteriormente la stasi ematica e la tendenza alla trombosi (37).

Va tuttavia segnalato che i pazienti con FA presentano spesso diverse fonti emboligene che potrebbero contribuire alla patogenesi degli eventitrombo embolici indipendentemente dalla trombosi in atrio sn (placche aortiche complesse o ulcerate, aneurisma del setto interatriale) (38).

In presenza di tale aritmia è stato documentato anche un certo grado di disfunzione endoteliale, con un aumento dei livelli ematici del fattore di von Willebrand, che a sua volta si associa con la presenza di trombi atriali (39).

Stratificazione del rischio tromboembolico ed emorragico

I dati epidemiologici provenienti dal Framingham Study hanno fornito informazioni importanti sul rischio di ictus ischemico nei pazienti affetti da FA (2).

Nel Framingham Study i pazienti sono stati stratificati in base alla presenza o meno di malattia reumatica cardiaca ed il rischio di ictus è stato aggiustato per i valori pressori e l'età dei pazienti.

A confronto con i pazienti senza FA, il rischio di ictus è aumentato di circa 17 volte nei pazienti con FA reumatica e di circa 5 volte nei pazienti con FA non-reumatica.

Stratificazione del rischio tromboembolico

Numerosi sono stati i trial clinici di prevenzione primaria e secondaria condotti con farmaci anticoagulanti orali e antiaggreganti piastrinici per ridurre l'incidenza di ictus

ischemico nei pazienti con FA non-reumatica (40-42). E i principali dati a nostra disposizione sono derivati dai soggetti inclusi in tali studi (40-42, 43).

Le più comuni stratificazioni del rischio tromboembolico sono derivate dall'analisi Atrial Fibrillation Investigators (AFI) e Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators.

Il gruppo AFI ha analizzato i dati combinati relativi ai pazienti che erano stati trattati con placebo dei primi 5 trials di prevenzione primaria (AFASAK, BAATAF, CAFA, SPAF I, SPINAF) identificando i seguenti fattori di rischio indipendenti: età (RR 1.4 per decade), precedente ictus o TIA (RR 2.5), storia di ipertensione arteriosa sistemica (RR 1.6) e diabete mellito (RR 1.7) (44-47, 32).

Il sesso femminile, l'anamnesi di scompenso cardiaco congestizio o di malattia coronarica non sono stati identificati come fattori di rischio indipendenti all'analisi multivariata.

Il gruppo SPAF ha condotto un'analisi di 854 pazienti in trattamento con aspirina dai primi due trials SPAF identificando tre fattori di rischio indipendenti: la combinazione tra sesso femminile ed età >75 anni (RR 3.7), pressione arteriosa sistolica > 160 mmHg (RR 2.2) e un'alterazione della funzione ventricolare sn definita come una recente diagnosi di scompenso o FE < 25% (RR 1.8) (32,41,48)

Lo stesso gruppo ha poi esteso l'analisi a 2012 pazienti arruolati negli studi SPAF e trattati con aspirina o terapia di associazione, identificando 5 fattori di rischio indipendenti: età (RR 1.8 per decade), sesso femminile (RR 1.6), precedente ictus o TIA (RR 2.9), anamnesi di ipertensione arteriosa (RR 2.0) e PAS > 160 mmHg (RR 2.3) (43, 49).

I pazienti con pregresso infarto miocardico analizzati nel gruppo AFI hanno un rischio di ictus dell'8.2%. Tuttavia sia nell'analisi AFI che in quella SPAF un'anamnesi positiva per malattia coronarica non è un fattore di rischio indipendente, probabilmente perché altri fattori di rischio coesistono in questi pazienti.

Gli schemi di stratificazione del rischio tromboembolico AFI e SPAF sono simili, poiché entrambi riconoscono l'età avanzata, l'ipertensione, il diabete mellito, e l'anamnesi positiva per ictus o TIA come fattori di rischio.

Lo schema AFI divide i pazienti in alto e basso rischio; ad alto rischio sono i pazienti con almeno una delle caratteristiche seguenti: anamnesi positiva per TIA o ictus, età \geq 65 anni, storia di ipertensione arteriosa o diabete mellito. A basso rischio sono i pazienti senza alcune delle precedenti caratteristiche. Il rischio di ictus varia del 4.4% al 8.1%, mentre nei pazienti a basso rischio è circa dell'1%.

Lo schema SPAF suddivide i pazienti in tre gruppi: alto, moderato e basso rischio di ictus.

Nell'alto rischio rientrano i pazienti con almeno una delle seguenti caratteristiche: precedente ictus o TIA, donne > 75 anni, età > 75 anni e storia di ipertensione, o pressione sistolica > 160 mmHg a qualsiasi età. A rischio moderato sono i pazienti con una storia di ipertensione ed età ≤ 75 anni, o diabete; a rischio basso i pazienti senza nessuna delle precedenti caratteristiche.

Il rischio di ictus nelle diverse fasce è rispettivamente 7.1, 2.6 e 0.9%.

Il Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (Doubled), CHADS2 score integra entrambe le precedenti classificazioni ed è l'algoritmo attualmente utilizzato con la maggior frequenza nella pratica clinica, anche in considerazione della semplicità di applicazione.

Questo score è stato testato in 1733 pazienti ospedalizzati di età compresa tra i 65 e i 95 anni con una FA non valvolare (50).

Utilizza uno score a punti in cui 2 punti sono dati a chi ha un'anamnesi positiva per ictus o TIA, e un punto per l'età ≥ 75 anni, anamnesi di ipertensione arteriosa, diabete mellito o scompenso cardiaco congestizio.

Recentemente è stato poi introdotto in letteratura il CHA2DS2VASc score (51), evoluzione del CHADS2 che stratifica in maniera più accurata i pazienti a rischio tromboembolico intermedio-basso. Con l'aggiunta nello score di altri fattori definiti " clinicamente rilevanti non maggiori " a cui assegnare un punto (malattie cardiovascolari, età compresa tra 65 e 74 anni, sesso femminile), un numero elevato di pazienti (circa il 75%) risulta avere uno score di rischio trombo embolico elevato (CHA2DS2VASc ≥2) e pertanto candidabile alla TAO.

Stratificazione del rischio emorragico

Il rischio emorragico, in particolare di emorragia cerebrale, è strettamente dipendente da fattori intrinseci del paziente e dal trattamento (52-54).

I primi comprendono l'età avanzata, patologie concomitanti come l'ipertensione arteriosa mal controllata, lo scompenso cardiaco, l' insufficienza renale o epatica, il rischio di cadute.

Alcuni Autori tuttavia sembrerebbero non confermare quest'ultimo dato, affermando che un paziente dovrebbe cadere quasi 300 volte all'anno per superare i benefici dell'anticoagulazione nella prevenzione dell'ictus ischemico (55).

I fattori relativi al trattamento invece comprendono l'intensità dell'anticoagulazione, la fluttuazione dell'INR, l'epoca di inizio della terapia (54,56).

Il più importante di questi è l'intensità dell'anticoagulazione: il rischio emorragico raddoppia per ogni incremento di 1 unità di INR, sebbene anche in corso di TAO ad intensità convenzionale il rischio di emorragie cerebrali risulti aumentato (53, 54).

Il corretto monitoraggio della terapia anticoagulante orale è comunque fondamentale per evitare episodi emorragici ma anche per prevenire gli eventi tromboembolici. La prevenzione dell'ictus con la TAO è efficace quando il tempo trascorso nel range (TTR) è superiore al 70% (56).

In generale l'incidenza di emorragie è più frequente nei primi 90 giorni dall'inizio della terapia con AVK e questo avviene in particolar modo nei pazienti anziani dove la terapia anticoagulante può slatentizzare lesioni occulte o misconosciute (54).

I tassi di emorragie maggiori tra i pazienti con FA in TAO hanno un'ampia variabilità nei diversi trial, dall'1.3% al 12% anno, e questo probabilmente è attribuibile a differenze di tipo metodologico nella definizione delle emorragie (57).

Nello studio italiano ISCOAT, che ha valutato le complicanze emorragiche fatali, maggiori e minori nei pazienti ambulatoriali seguiti dai Centri per il Controllo Della Terapia Anticoagulante l'incidenza è risultata rispettivamente pari a 0.25, 1.1, e 6.2%/anno (58).

Anche per stratificare il rischio emorragico sono stati pubblicati alcuni score clinici, generalmente meno validati rispetto a quelli per l'ictus e con il limite di essere stati derivati da studi di tipo retrospettivo.

I principali sono derivati dai dati del Registro Nazionale americano sulla FA, dalla coorte dell'EuroHeart Survey e dallo studio ATRIA (50, 59-60).

Quello attualmente più utilizzato è l'HAS-BLED, ricavato da una coorte di 3.978 soggetti con FA dell'EuroHeart Survey e validato in diverse coorti indipendenti del mondo reale, tra cui quella svedese e danese (61), che ha sostituito nella pratica clinica il precedente score HEMORR2HAGES derivato dal Registro Nazionale americano che prendeva in considerazione 11 fattori di rischio per sanguinamento (disfunzione epatica o renale, abuso di alcool, neoplasie, età ≥ 75 anni, piastrinopenia o piastrinopatia, pregressa emorragia [con punteggio raddoppiato], ipertensione non controllata, anemia, fattori genetici, eccessivo rischio di cadute, pregresso ictus o TIA).

L'HAS-BLED è invece basato sulla presenza di ipertensione arteriosa (PAS >160 mmHg), epatopatia o nefropatia, pregresso ictus, storia di sanguinamento o predisposizione alle emorragie, INR labile (TTR <60%), età >65 anni, contemporanea assunzione di altri farmaci (FANS, antiaggreganti), abuso alcolico.

Un punteggio HAS-BLED ≥ 3 configura una situazione di rischio emorragico elevato (7.9%/annuo) e pertanto occorre maggior cautela nella scoagulazione del paziente con un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

E' importante osservare che le emorragie intracraniche ed i sanguinamenti maggiori nei pazienti in trattamento con ASA, a parità di HAS-BLED, sono simili a quelli di coloro che assumono coumadin..

In un'ampia analisi di dati di Frieberg e collaboratori (62) la stima del beneficio clinico netto è risultata nettamente a favore della TAO rispetto all'ASA, eccetto che nei soggetti a basso rischio tromboembolico (CHA2DS2VASc=0).

Profilassi antitrombotica

Antagonisti della vitamina K (AVK)

La terapia con farmaci AVK per la prevenzione delle tromboembolie nei pazienti con FA non valvolare è stata valutata in cinque grandi trial randomizzati di prevenzione primaria pubblicati tra il 1989 e il 1992 (SPAF, AFASAK, BAATAF, SPINAK, CAFA)(42, 45-48) ed in uno di prevenzione secondaria (EATF) (63).

In una metanalisi (64) la riduzione del rischio relativo di ictus con l'uso degli AVK era pari al 64%, che corrisponde ad una riduzione annuale del rischio assoluto di ictus pari al 2.7%.

Il livello di riduzione in prevenzione secondaria raggiungeva l'8.4% per anno. Molti episodi di ictus si verificavano nei pazienti trattati con AVK al di sotto del range terapeutico (INR tra 2 e 3).

La mortalità totale veniva ridotta in modo significativo dagli AVK (26%) mentre il rischio di emorragia intracranica era pari a 1.3% nei pazienti trattati con warfarin e a 1% in quelli trattati con ASA.

In base ai risultati dei trial, gli AVK dovrebbero essere considerati in tutti i pazienti con FA e punteggio di rischio embolico ≥ 1 bilanciando il rapporto rischio/beneficio con un'attenta valutazione ed eventuale correzione del rischio emorragico.

Nella pratica clinica tuttavia questi farmaci vengono prescritti molto meno del necessario, e si stima che complessivamente soltanto la metà dei pazienti siano effettivamente trattati con warfarin.

Questo importante sottoutilizzo è stato osservato in diversi registri. Una recente revisione di 54 studi pubblicati dal 1997 ed il 2008 ha evidenziato un sottoutilizzo della TAO nei pazienti con FA ad alto rischio tromboembolico. Oltre due terzi degli studi che hanno incluso pazienti con FA e pregresso ictus o TIA hanno riportato livelli di trattamento inferiori al 60% (65).

Anche la più recente Euro Heart Survey sull'FA conferma questo sottoutilizzo degli AVK, evidenziando addirittura come all'aumentare del rischio trombotico la prescrizione del trattamento anticoagulante vada riducendosi in percentuale (66).

La popolazione più anziana inoltre, che più si gioverebbe del trattamento in termini di prevenzione dell'ictus, è anche quella in cui più spesso si verifica questo sottoutilizzo della TAO.

Lo studio osservazionale ATA-AF (Antithrombotic Agents in Atrial Fibrillation), condotto recentemente nel nostro Paese ci fornisce informazioni sullo stato attuale dell'anticoagulazione in Italia (67). In totale solo nel 58.8% dei casi era stata prescritta la TAO, senza correlazione con il punteggio CHA2DS2VASc ed il fattore principale responsabile del sottoutilizzo era l'età avanzata, nonostante diversi studi abbiano dimostrato che anche nei pazienti ultraottantenni vi possa essere un rischio emorragico contenuto (emorragie maggiori 1.87%, e fatali 0.27%), decisamente inferiore al rischio di ictus senza protezione anticoagulante, se in presenza di un accurato monitoraggio della terapia stessa (68).

Tuttavia diversi sono gli studi che hanno dimostrato che il TTR medio è raramente superiore al 60% e nella metanalisi di Baker sulla qualità del trattamento anticoagulante negli Stati Uniti il TTR medio è risultato pari al 55% (69).

I valori di questo indicatore comunque presentano ampie oscillazioni a seconda del contesto di valutazione (studi clinici controllati, centri di monitoraggio della terapia anticoagulante, contesto territoriale). Anche in Italia alcune osservazioni hanno confermato questo trend con il raggiungimento di valori pari a 70% nei contesti specialistici ed intorno al 50% in ambito territoriale (70).

I problemi connessi alla TAO tradizionale con AVK possono pertanto essere molteplici: la stretta finestra terapeutica e la necessità di un adeguato monitoraggio della terapia sia per mantenerne l'efficacia che per evitare le complicanze emorragiche, l'estrema variabilità di risposta sia intra che interindividuale, le numerose interazioni farmacologiche ed alimentari, il timore di complicanze emorragiche, le possibili difficoltà di ordine logistico-organizzativo legate ai periodici controlli dell'INR.

In questo contesto si inseriscono i nuovi farmaci anticoagulanti orali, sui quali farò solamente un breve accenno in seguito, in quanto non ancora in uso ai tempi del nostro studio.

Aspirina (ASA)

Il confronto tra aspirina e placebo ha dato risultati di riduzione del rischio inferiori al warfarin; una riduzione del rischio relativo del 16% nello studio AFASAK (44), del 44% nello studio SPAF (41), del 17% nello studio EAFT (63). La riduzione complessiva di ictus ischemico è del 21% come calcolato dalla metanalisi di questi tre trials (71).

Il trattamento con ASA è risultato sostanzialmente meno efficace della terapia con AVK nel prevenire gli eventi tromboembolici in pazienti con FA e punteggio CHADS₂ > 0.

In una metanalisi degli studi AFASAK I e II, EAFT, SPAF II e III, PATAF (nel 76% dei casi di prevenzione primaria) gli AVK hanno determinato una riduzione del 45% del rischio di eventi tromboembolici rispetto all'ASA (71).

La ridotta efficacia dell'ASA rispetto agli AVK è stata dimostrata anche nei pazienti anziani con età ≥ 75 anni. Nello studio BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) (72) il trattamento con AVK ha ridotto il rischio di embolia sistemica e di ictus del 52% rispetto ad ASA senza un corrispondente incremento del rischio emorragico.

In considerazione del limitato beneficio dell'ASA nella riduzione del rischio di ictus e del contestuale aumento del rischio emorragico, in particolare nei pazienti anziani, non molto inferiore a quello del warfarin, attualmente l'impiego della terapia antiaggregante potrebbe essere prescritta in pazienti con indicazione alla TAO, non eleggibili per questo tipo di trattamento (73).

Doppio antiaggregante (ASA+clopidogrel)

Lo studio ACTIVE W ha confrontato l'associazione di clopidogrel e aspirina con il warfarin, ed è stato interrotto precocemente per l'evidente superiorità degli AVK nella prevenzione degli eventi tromboembolici con una riduzione del rischio relativo di ictus del 41% ed un incremento del rischio relativo di emorragie del 17% (74).

Il successivo studio ACTIVE A ha poi confrontato la doppia antiaggregazione con l'ASA in pazienti non candidabili alla TAO. In questo studio la terapia con doppio antiaggregante è risultata superiore all'ASA con una riduzione del rischio relativo di eventi tromboembolici del 28% circa (da 2.4 a 3.3% per anno) a fronte di un significativo incremento del rischio emorragico (2 vs 1.3% per anno)(75), sovrapponibile sostanzialmente, se non superiore, al rischio associato alla terapia con AVK.

Prospettive future: nuovi anticoagulanti orali (NAO)

La ricerca farmacologia degli ultimi anni ha cercato di superare i limiti degli AVK sviluppando farmaci di almeno sovrapponibile sicurezza, ma con caratteristiche di maggiore maneggevolezza. E la ricerca clinica degli ultimi 15 anni è stata indirizzata a valutare l'efficacia e la sicurezza di questi nuovi anticoagulanti orali.

Il capostipite dei nuovi farmaci antitrombotici, all'inizio del 2000, era stato lo ximelagatran, inibitore diretto orale del fattore II attivato, confrontato con warfarin negli studi SPORTIF III e V (76,77) nei quali dimostrò la non inferiorità nella prevenzione degli eventi tromboembolici rispetto agli AVK, ma fu tuttavia responsabile di un significativo incremento delle transaminasi sieriche di tre volte il limite superiore di normalità in circa il 6% dei pazienti e pertanto fu successivamente ritirato dal commercio.

Sono stati necessari diversi anni d'attesa prima della pubblicazione dei risultati dei tre grandi trial sugli anticoagulanti orali di ultima generazione il dabigatran, il rivaroxaban e l'apixaban, rispettivamente valutati negli studi RE-LY, ROCKET AF e ARISTOTLE dai quali è derivata la loro introduzione nella pratica clinica (9-11). In arrivo nel prossimo futuro l'edoxaban, valutato nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 (78).

I NAO appartengono a due classi farmacologiche: gli inibitori diretti orali della trombina (dabigatran) e gli inibitori diretti orali del fattore X attivato (Xa) (rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

Questi farmaci contrariamente agli AVK, che bloccano fattori multipli della coagulazione vitamina K-dipendenti (II, VII, IX, X), inibiscono l'attività di un fattore singolo, possono essere somministrati ad un dosaggio fisso giornaliero, non richiedono un monitoraggio routinario di laboratorio del livello di anticoagulazione e presentano un numero limitato di interazioni farmacologiche senza avere interferenze di tipo alimentare.

I NAO si sono dimostrati tutti almeno ugualmente efficaci, ed in alcuni casi anche superiori, rispetto al warfarin nella prevenzione degli eventi tromboembolici con un profilo di sicurezza maggiore relativamente alle complicanze emorragiche, particolarmente quelle intracraniche.

Un confronto diretto tra i NAO non è possibile allo stato attuale, in considerazione soprattutto delle eterogeneità dei trial che hanno portato alla loro immissione in commercio, e anche le recenti linee guida europee non forniscono indicazioni su quale sia il migliore (1).

Per quanto riguarda l'endpoint primario di efficacia dei NAO (ictus o embolia sistemica) nei tre rispettivi studi è stata dimostrata una significativa riduzione del rischio per dabigatran 150 mg bid (-35%) e apixaban 5 mg bid (-21%) rispetto a warfarin e la non inferiorità per dabigatran 110 bid e rivaroxaban 20 mg/die rispetto a warfarin. Il dabigatran alla dose di 150 mg bid è l'unico per ora ad aver dimostrato una riduzione significativa degli eventi di ictus ischemico.

Per quanto riguarda le caratteristiche di sicurezza, in particolare l'ictus emorragico è stato ridotto significativamente da tutti e tre i NAO con valori di -74% per dabigatran 150 mg bid, -69% dabigatran 110 bid, -42% per rivaroxaban 20 mg/die e -49% per apixaban 5 mg bid rispetto a warfarin.

La recente approvazione dei NAO da parte della Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), già avvenuta da tempo a livello europeo ed internazionale, è probabile, ed auspicabile allo stesso tempo, che nel prossimo futuro possa portare ad una progressiva modificazione ed implementazione della profilassi antitrombotica soprattutto nei pazienti a più alto rischio, spesso anziani, che ancora oggi ricevono un inadeguato trattamento.

Materiali e metodi

Contesto

Al momento dell'esecuzione dello studio l'area di Bologna contava una popolazione di 866.160 abitanti (735.960 al di sopra dei 18 anni di età) distribuita su una superficie di 2915 Km² con 50 Comuni.

Studi epidemiologici di popolazione in questo contesto sono possibili perché l'assistenza medica è assicurata in modo completo ed uniforme sia a livello territoriale, attraverso i medici di Medicina Generale, sia a livello ospedaliero con due strutture principali, rappresentate dal Policlinico universitario S.Orsola-Malpighi e dall'Ospedale Maggiore, e con altre realtà ospedaliere più piccole distribuite perifericamente.

In particolare, nel caso di alcune patologie che coinvolgono organi critici, come l'infarto e l'ictus, il modello organizzativo dell'assistenza ospedaliera fa riferimento al principio delle reti cliniche integrate (modello "HUB & SPOKE": letteralmente mozzo e ragni) che prevede la concentrazione della casistica più complessa, o destinata a trattamenti particolari, in un numero limitato di centri (HUB) la cui attività è fortemente integrata, attraverso connessioni funzionali, con quella dei centri ospedalieri periferici (SPOKE).

Pertanto pazienti con ictus acuto, ammessi in Pronto Soccorso di un centro spoke, in particolar modo se candidabili a trombolisi, vengono "centralizzati" a livello del Dipartimento di Emergenza/Urgenza di uno dei due HUB cittadini, autorizzati all'utilizzo del farmaco Actilyse.

Anche per quanto riguarda il monitoraggio della terapia anticoagulante orale (al momento dello studio erano disponibili solo i farmaci antivitamina K, Coumadin e Sintrom) è presente, nell'area di Bologna, una rete di Centri dell'anticoagulazione (rete BO.N.TAO: BOlogna Network Terapia Anticoagulante Orale), collegati mediante il medesimo sistema computerizzato per la gestione e archiviazione dei dati del paziente, l'adeguamento posologico e la refertazione della terapia (ai tempi dello studio P.A.R.M.A, IL, Instrumentation Laboratory, Milano) (Figura 1).

Disegno dello studio

Tutti i Pronto Soccorso afferenti all'area di Bologna hanno accettato di partecipare allo studio e per ognuno è stato identificato un medico referente.

Come medico cardiologo, dottorando nell'ambito della Unità Operativa di Angiologia e Malattie della Coagulazione di questo Policlinico, Centro Coordinatore per lo studio, sono stata incaricata di monitorare l'arruolamento dei pazienti, verificandone l'appropriatezza e la completezza delle informazioni, attraverso visite settimanali o bisettimanali nei singoli PS, ma anche seguendo il paziente nei vari reparti di trasferimento, prevalentemente stroke unit, stroke care e reparti internistici.

Il protocollo di studio è stato sottoposto e approvato sia dal comitato etico dell'azienda ospedaliero-universitaria di questo Policlinico (n°110/2011/U/Oss approvato in data 11/10/2011) che dal comitato etico dell'azienda AUSL (cod. CE 11052, approvato in data 5/12/2011).

E lo studio è stato attivo dal 22 Gennaio 2012 al 22 Luglio 2012 (183 giorni).

Durante tale periodo sono stati registrati tutti i pazienti ammessi in uno dei PS dell'area di Bologna con diagnosi di ictus ischemico (o embolia sistemica) o di emorragia cerebrale spontanea associata a fibrillazione atriale presente al momento del ricovero, riferita in anamnesi, o documentata durante la successiva degenza.

Sono stati esclusi gli eventi attribuibili con più elevata probabilità a diversa eziologia.

Per i pazienti inclusi ed in terapia anticoagulante orale al momento dell'evento, attraverso il programma di gestione informatizzata della terapia, è stata effettuata un'analisi della qualità del trattamento nei 4 mesi precedenti e valutato come "stabile" un INR compreso tra 1.8 e 3.2 (nella maggior parte dei casi senza importanti variazioni della dose settimanale) e "variabile" negli altri casi.

Analisi statistica

Le differenze tra i gruppi sono state valutate con test chiquadro con correzione secondo Yates per le variabili categoriche e secondo Mann-Whitney per le variabili continue.

I dati sono stati analizzati con il Prism software, versione 3.0 e SPSS, versione 11.0.

Uno specifico modello di analisi è stato progettato per valutare, nella popolazione dell'area di Bologna con età > 70 anni, l'incidenza di eventi ischemici (ictus/embolia) o di emorragia cerebrale tra i pazienti affetti da FA, seguiti oppure no nei centri per il monitoraggio della terapia anticoagulante (centri TAO).

Il numero complessivo di abitanti, residenti nell'area di Bologna, di età > 70 anni, è stato ottenuto da dati del sistema sanitario regionale per l'anno 2012.

Successivamente è stata effettuata la stima dei pazienti con attesa FA assumendo, in linea con i recenti studi di popolazione, una prevalenza dell'aritmia di circa il 7% (79,16).

Sottraendo da tale gruppo il numero di pazienti noti per essere in trattamento anticoagulante orale per FA, seguiti nell'ambito del circuito BONTAO, si è ottenuta la stima approssimativa dei pazienti con FA e con trattamento non noto.

Questo modello d'analisi è stato eseguito al termine dei 6 mesi di attività dello studio.

Risultati

Durante i 6 mesi di attività dello studio sono stati valutati un totale di 215 pazienti.

Sono stati arruolati 178 pazienti con evento ischemico acuto e 20 con emorragia cerebrale, per un totale di 198 pazienti.

Sono stati invece esclusi dalla nostra analisi 16 pazienti con evento tromboembolico e 1 paziente con evento emorragico perché gli episodi erano più probabilmente attribuibili ad altra eziologia (tabella 1).

L'età mediana dei pazienti con evento ischemico acuto è stata di 85 anni (range 58-99), quella dei pazienti con emorragia cerebrale di 82 (range 58-99) con maggior frequenza dell'evento ischemico nel sesso femminile (66.3% vs 33.7% rispettivamente $p < 0.0001$).

Le Tabelle 1 e 2 riassumono le caratteristiche demografiche della popolazione arruolata nello studio ed il dettaglio della terapia antitrombotica in corso al momento dell'evento indice con il rispettivo score di rischio trombo-embolico ed emorragico.

Per quanto riguarda i pazienti con evento ischemico acuto, nel 90% dei casi rappresentato da ictus cerebrale, 31 pazienti (17.4%) erano in trattamento con AVK.

Di questi 16 pazienti (51.6%) avevano un INR (international normalized ratio) sotto-range terapeutico ($\text{INR} < 2$) al momento dell'evento, 13 pazienti (41.9%) avevano un INR nel range ($\text{INR} 2-3$) e 2 pazienti un sovra-range ($\text{INR} > 3$).

La qualità del trattamento anticoagulante nei 4 mesi precedenti è risultata stabile nella metà dei pazienti trattati con AVK, e seguiti in un centro della rete BONTAO (n 12), mentre 7 pazienti, noti per lo stesso tipo di trattamento, non sono risultati seguiti da alcun centro.

Oltre l'80% dei pazienti arruolati nello studio (per un numero totale di n 147) era in terapia con antiaggregante piastrinico (aspirina a basso dosaggio nella maggior parte dei casi) o non riceveva alcun tipo di trattamento (rispettivamente 60% e 23% circa). In un certo numero di pazienti (n 32, 18%) vi era però un'anamnesi positiva per pregresso trattamento con AVK, sospeso a tempo indefinito per varie ragioni (tabella 3).

Per quanto riguarda invece i pazienti con emorragia cerebrale, 13 (65%) erano in terapia con AVK, e in un paziente inoltre era associata aspirina a bassa dose.

Di questi, 11 pazienti avevano un INR nel range terapeutico al momento dell'evento e solo 2 un $\text{INR} > 3$.

La qualità del trattamento anticoagulante nei 4 mesi precedenti è risultata stabile in 10 casi (76.9%) e variabile solo in 1 paziente. In un caso non è stato possibile effettuare una valutazione perché l'evento si è verificato nei primi 20 giorni dall'inizio della terapia, mentre in un altro caso la terapia era gestita dal medico di medicina generale.

Sei pazienti (30%) con evento emorragico erano in terapia con aspirina mentre un paziente era in terapia con eparina a basso peso molecolare a dosaggio terapeutico.

Modello di analisi in pazienti al di sopra dei 70 anni

Solo pochi eventi si sono verificati in pazienti con età ≤ 70 anni (12% degli eventi ischemici, 5% degli eventi emorragici). Pertanto abbiamo concentrato la nostra analisi sugli eventi occorsi in pazienti con età > 70 anni, per eseguire una stima dell'incidenza annuale di eventi ischemici e di emorragia cerebrale nei pazienti con FA attesi nell'area di Bologna, stimando una prevalenza dell'aritmia in tali fasce d'età del 7% . (Figura 3) (79,16).

Il 78% (n 8130) di tutti i pazienti era trattato con anticoagulanti orali e seguito in un centro della rete BONTAO, mentre non è stato possibile ottenere informazioni sul tipo di trattamento, se presente, del restante 22% dei pazienti anziani (n 2240).

Per gli eventi ischemici acuti la stima dell'incidenza annuale è risultata pari al 12%/anno (95%CI 10.7-13.3) nei pazienti non seguiti presso alcun centro e del 0.57%/anno (95% CI 0.42-0.76) nei pazienti del circuito BONTAO con un riduzione assoluta del rischio (RRA) del 11.4%/anno ed una riduzione del rischio relativo del 95%/anno. ($p < 0.0001$) (RRR) (Tabella 4)

Per gli eventi emorragici l'incidenza annuale è risultata dello 0.63%/anno (95% CI 0.34-1.04) e di 0.30%/anno (95% CI 0.19-0.44) rispettivamente nei due stessi gruppi.

Con una RRA di 0.33%/anno e un RRR del 52%/anno ($p = 0.040$).

Discussione

In questo studio osservazionale, in un definito spazio temporale, abbiamo raccolto dati sul trattamento antitrombotico in corso in una determinata popolazione di pazienti con FA, associata ad una complicanza trombotica (ictus/embolia periferica) o emorragica (emorragia cerebrale). Abbiamo poi elaborato i risultati ottenuti per stimare l'incidenza annuale degli stessi eventi nell'area di Bologna.

Questo studio è unico nel suo genere in quanto abbiamo registrato ed esaminato prospetticamente tutti i pazienti con età >18 anni che siano stati ammessi in un Pronto Soccorso dell'area di Bologna, durante un periodo consecutivo di 6 mesi (popolazione con età >18 anni n=735.960), con una diagnosi di ictus ischemico/emorragia cerebrale attribuibile ad FA e correlata al tipo di prevenzione del rischio tromboembolico.

Abbiamo quindi valutato il tipo di trattamento in corso, se presente, e per i pazienti in terapia anticoagulante orale la qualità del trattamento nei 4 mesi precedenti.

Questo è stato possibile per la presenza, nell'area di Bologna, di una rete di centri della terapia anticoagulante (rete BONTAO) che utilizzano il medesimo programma gestionale per l'adeguamento posologico ed il controllo della terapia (PARMA ai tempi dello studio) e attraverso cui sono gestiti la stragrande maggioranza dei pazienti AVK-trattati.

I nostri risultati evidenziano che l'attuale approccio terapeutico nella prevenzione del rischio tromboembolico è sicuramente migliorato rispetto ai risultati di un recente studio italiano (80) in cui oltre la metà dei pazienti con primo ictus non ricevevano alcun trattamento antitrombotico, ed in linea con recenti revisioni della letteratura (81).

Solo il 22.5% dei nostri pazienti con evento ischemico non era trattato al momento dell'evento, ed inoltre circa la metà di questi pazienti aveva una FA non databile di nuova insorgenza.

Questo dato conferma l'importanza di uno screening sistematico nei pazienti a più alto rischio, soprattutto anziani.

La strategia con il miglior rapporto costo/efficacia sembrerebbe essere legata alla creazione di specifici percorsi assistenziali dove il professionista possa misurare il polso e la frequenza durante una visita (8) o attraverso l'utilizzo, anche a livello domiciliare, di apparecchi per la misurazione della pressione arteriosa con specifici monitor brevettati per il riconoscimento di possibili episodi di FA (27,28).

Questo semplice ed efficace approccio dovrebbe essere fortemente raccomandato (82,83).

Meno di un quinto degli eventi ischemici nel nostro studio si è verificato in pazienti AVK trattati ed in alcuni casi il trattamento era stato temporaneamente sospeso, evidenziando le potenziali conseguenze di periodi, anche brevi, di sospensione della TAO in pazienti con FA (84,85), non sempre sufficientemente protetti dalla terapia “bridge” con EBPM.

Inoltre circa la metà degli eventi si sono verificati con INR sub-terapeutico, ed in un terzo dei casi la qualità del trattamento nei mesi precedenti era variabile.

Questo dato non fa altro che confermare l'importanza di un' adeguata gestione della TAO da parte di personale altamente qualificato, e sono in linea con recenti studi che mostrano come uno scadente controllo della terapia anticoagulante sia associato ad un aumentato rischio di ictus e di mortalità in pazienti con FA (5).

La maggior parte degli eventi ischemici nel nostro studio si sono verificati in pazienti in trattamento antiaggregante piastrinico, soprattutto aspirina a basse dosi.

Questa terapia è nota per essere meno efficace del coumadin nella riduzione del rischio di ictus in pazienti con FA, senza una differenza significativa nei sanguinamenti maggiori o nell'emorragia cerebrale (72).

Tuttavia l'aspirina è ancora largamente utilizzata, soprattutto nei pazienti anziani (86).

In una recente review è riportato che oltre il 50% dei pazienti con FA sono trattati con antiaggreganti piastrinici nella pratica clinica (81). Un'altra revisione sistematica sulle attitudini dei medici nella prescrizione della terapia anticoagulante orale riporta, tra i principali ostacoli a questo trattamento: l'età avanzata (la più comune), il rischio di sanguinamento o un pregresso sanguinamento, il rischio di cadute, la presenza di comorbidità e la scarsa compliance (87).

Un altro recente studio tuttavia ha dimostrato un basso rischio di sanguinamento anche in pazienti molto anziani purché seguiti in centri della terapia anticoagulante orale, sottolineando che l'età di per se non debba essere considerata come controindicazione al trattamento, a condizione che questi pazienti più fragili siano seguiti da personale altamente qualificato ed esperto (69).

In contrasto con queste evidenze molti specialisti e medici di medicina generale preferiscono, soprattutto in questa categoria di pazienti, prescrivere un trattamento antiaggregante nella convinzione di offrire una protezione efficace (probabilmente un po' inferiore al coumadin), ma con un minor rischio emorragico per il paziente e più semplice dal punto di vista gestionale.

Per quanto riguarda gli eventi emorragici cerebrali nel nostro studio 13 su 20 si sono verificati in pazienti in terapia con AVK. In tutti i casi tranne 2 (uno all'inizio del

trattamento, l'altro con INR sovra-terapeutico) l'INR al momento dell'evento era nel range (tra 2 e 3).

Pertanto l'emorragia cerebrale può essere frequentemente correlata alla predisposizione del singolo soggetto e all'interazione con gli AVK, invece che ad un alta intensità del trattamento anticoagulante (61).

Sei pazienti con emorragia cerebrale erano in trattamento con aspirina, a conferma che questa terapia non è esente da complicanze anche gravi (62).

Il nostro modello di analisi ci ha poi consentito di avere una visione complessiva del trattamento e delle complicanze nella vita di tutti i giorni di pazienti anziani con FA nell'area di Bologna.

Il calcolo dei soggetti con età > 70 anni nell'area di Bologna è riportato in figura 3 e rappresenta la "real world" di quest'area. La stima dei pazienti con FA dipende dalla prevalenza attribuita a questa popolazione.

Il numero di pazienti AVK trattati, seguiti presso i centri della rete BONTAO, è stato ottenuto dal database informatico PARMA. Non è noto né è stato possibile conoscere come siano trattati i pazienti non inclusi in tale contesto. Alcuni potrebbero essere seguiti anche dal proprio medico di medicina generale (MMG).

Nei pazienti AVK trattati, seguiti nei centri BONTAO, l'incidenza annuale di emorragie cerebrali è stata dello 0.30% , inferiore a quella attesa.

E' noto che il trattamento con AVK sia associato ad un aumentato rischio di emorragia cerebrale (88) ed è noto anche che l'età avanzata e l'intensità del trattamento sono i principali fattori di rischio (89).

Un recente studio finlandese di popolazione (90) sul rischio di emorragia cerebrale associato al trattamento con AVK ha mostrato come, nonostante un significativo incremento dei pazienti trattati con questo approccio, l'incidenza annuale di emorragia cerebrale sia diminuita nel corso dello studio, suggerendo che questa grave complicanza possa essere in parte prevenuta da un accurato management della terapia stessa.

I pazienti seguiti nei nostri centri TAO sono ben trattati con una soddisfacente qualità della terapia, e ciò può in parte spiegare la relativamente bassa frequenza di eventi emorragici e il singolo caso occorso in corso di INR sovra terapeutico.

In contrasto con questo, la frequenza di eventi ischemici nei pazienti più anziani, e non seguiti nei centri TAO, è risultata sostanzialmente più alta di quanto atteso (incidenza annuale 0.71%). Come limite da tenere in considerazione noi non conosciamo quanti di questi fossero in terapia antiaggregante, o seguiti dal MMG, o non trattati completamente.

Il rischio di sanguinamento associato all'aspirina (soprattutto di emorragia cerebrale) non è certamente trascurabile (73,91). Il nostro studio dimostra infatti che questo approccio terapeutico, nei soggetti più anziani, confrontato con una terapia anticoagulante ben condotta, è non solo nettamente meno efficace nella riduzione del rischio tromboembolico, ma anche almeno altrettanto rischioso dal punto di vista delle complicanze emorragiche cerebrali.

Limiti

Per prima cosa alcuni pazienti con eventi ischemici o emorragici cerebrali potrebbero essere deceduti a livello extraospedaliero e pertanto non inclusi nella nostra casistica.

Secondariamente una maggiore durata dello studio (per esempio un anno invece di 6 mesi) avrebbe potuto registrare un maggior numero di eventi e pertanto avrebbe forse potuto fornire evidenze più solide.

Un terzo aspetto da sottolineare è che la prevalenza di fibrillazione atriale del 7% attribuita ai pazienti con età superiore ai 70 anni potrebbe suscitare obiezioni, sebbene questo dato sia sostanzialmente in linea con l'epidemiologia di tale aritmia.

Infine non è stato possibile conoscere le specifiche condizioni dei pazienti non seguiti in centri TAO, come il numero di pazienti AVK trattati, o in terapia antiaggregante piastrinica, o non trattati in alcun modo.

In conclusione, il nostro studio dimostra che gli eventi ischemici, correlati ad FA, si verificano soprattutto nei pazienti più anziani che ricevono un trattamento antiaggregante o non trattati per una FA misconosciuta.

Nei pazienti anticoagulati, la metà degli eventi si è verificata in corso di INR subterapeutico, mentre tutte le emorragie cerebrali tranne una si sono verificate con INR in range terapeutico.

I pazienti più anziani con FA dovrebbero essere trattati con AVK con un adeguato monitoraggio del trattamento o possibilmente con i nuovi farmaci anticoagulanti orali, in quanto il trattamento antiaggregante piastrinico è nettamente meno efficace e gravato da un almeno pari rischio di emorragia cerebrale.

Infine è auspicabile l'implementazione nell'utilizzo estensivo anche a livello domiciliare, di sistemi di rilevazione e diagnosi di possibili episodi di fibrillazione atriale e nel suo adeguato trattamento, soprattutto in popolazioni a più alto rischio.

Bibliografia

1. 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. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2012;33:2719-2747.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation As an Independent Risk Factor for Stroke - The Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983-988.
3. Gattelari M, Goumas V, Aitken R, et al. Outcomes for patients with ischaemic stroke and atrial fibrillation: the PRISM study (a Program for Research Informing Stroke Management). *Cerebrovasc. Dis.* 2011;32 (4): 370-382.
4. De Caterina R, Hylek EM. Stroke prevention in atrial fibrillation: current status and near-future directions. *Am. J. Med.* 2011;124:793-799.
5. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke.* 2009;40:235-240.
6. Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:602-606.
7. Albers MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol.* 2012;11:1066-1081.
8. Gorin L, Fauchier L, Nonin E, Charbonnier B, Babuty D, Lip GY. 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;140:911-917.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J MED* 2011;365:981-92

12. Raviele A, Disertori M, Alboni P, et al. Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013. *G Ital Cardiol* 2013; 14(3):215-240
13. Tsang TSM, Gersh BJ. Atrial fibrillation: an old disease, a new epidemic. *Am J Med* 2002; 113: 432-5
14. 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 end Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *J Am Med Assoc* 2001;285:2370-5
15. Stewart S, Murphy N, Walker A et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90: 286-92
16. Zoni Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Prevalence of atrial fibrillation (FA) and clinical characteristics of AF patients in Italy: the Italian Survey of Atrial Fibrillation in Managment (ISAF study). *G Ital Cardiol* 2012; 13 (5 Suppl 2):8S
17. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9N
18. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74:236-41
19. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham study. *Am Heart J* 1983;106:389-96
20. LLoyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation : the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042-6
21. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal* 2006; 27: 949-953
22. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155:469-3
23. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ et al. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Study. *Circulation* 1994; 89:724-30
24. Levy S, Maarek M, Coumel P et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France. The Alfa Study. *Circulation* 1999; 99: 3028-5
25. Blackshear JL, Kopecky SL, Litin SC et al. Managment of atrial fibrillation in adults: prevention of thromboembolism and symptomatic treatment. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 150-60

26. Stergiou GS, Karpettas N, Protogerou A, Nasothimiou EG, Kyriakidis M. Diagnostic accuracy of a home blood pressure monitor to detect atrial fibrillation. *J. Hum. Hypertens.* 2009;23:654-658.
27. Wiesel J, Fitzig L, Herschman Y, Messineo FC. Detection of atrial fibrillation using a modified microlife blood pressure monitor. *Am. J. Hypertens.* 2009;22:848-852.
28. The Atrial Fibrillation Follow up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2002; 347: 1825-33
29. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98:946-952
30. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham Study. *Neurology* 1978; 28: 973-7
31. Stewart S, Hart CL, Hole DJ et al. A Population-Based Study of Long-term Risks Associated with Atrial Fibrillation: 20-Year Follow-up of the Renfrew/Paisley Study. *Am J Med.*2002; 113:359-64
32. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539
33. Hart RG, Benavente O, Mc Bride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Int Med* 1999; 131:492-501
34. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe. Data from a multicenter multinational hospital-based registry (the European Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32:392-8
35. Camm Aj, Kirchhof P, Lip GY, et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429
36. Leung DY, Black IW, Cranney GB, et al. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J AM Coll Cardiol* 1194;24:755-762
37. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82:792-7

38. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, et al. Recommendations and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE)(a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:461-76
39. Uemura T, Kaikita K, Yamabe H, et al. Changes in plasma von Willebrand factor and ADAMTS 13 levels associated with left atrial remodeling in atrial fibrillation. *Thromb Res* 2009;124:28-32
40. Atrial Fibrillation Investigator. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from live randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57
41. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigator. Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1995;5:147-57
42. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126 (suppl 3): S429-S56
43. Hart RG, Pearce LA, Mc Bride R et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke* 1999; 30:1223-9
44. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-9
45. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505-11
46. EzeKowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1406-12
47. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-55
48. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II study. *Lancet* 1994; 343:687-91
49. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. 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;348:633-38

50. 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
51. 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
52. Levine MN, Raskob G, Beyt RJ, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126 (suppl 3):S287-S310
53. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major Hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-96
54. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy—who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009;102:268-78
55. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;159:677-85
56. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, et al. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009; 124: 37-41
57. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulant: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Haematol* 2011;90:1191-200
58. Pengo V, Legnani C, Noventa F, et al. ISCOAT Study Group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost* 2001;85:418-22
59. 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
60. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395-401.
61. Friberg L, Resenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500-1510

62. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY, et al. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: A report from the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Circulation* 2012;125:2298-2307
63. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62
64. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867
65. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123:638-645.e4.
66. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, et al. Euro Heart Survey Investigators. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:3018-26
67. Di Pasquale G, Mathieu G, Maggion P, et al. ATA-AF Investigators. Current prescription and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: the ATA-AF study. *Int J Cardiol* 2012 Aug 9 (Epub ahead of print)
68. Poli D, Antonucci E, Testa S, et al. Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA). Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: result of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian centres for anticoagulation. *Circulation* 2011;124:824-829
69. Baker WL, Cios DA, Sander SD, et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009;15:244-252
70. Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, et al. Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:73-7
71. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-8
72. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. BAFTA Investigators; Midland Research Practices Network (MidRec). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:493-503
73. Siller-Matula JM. Haemorrhagic complications associated with aspirin: an underestimated hazard in clinical practice? *JAMA* 2012;307:2318-20

74. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12
75. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78
76. The Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-1698
77. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomised trial. *J Am Med Ass* 2005;293:690-8
78. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective ANTicoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Miocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-641
79. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol. Assess.* 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-74.
80. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Atrial fibrillation in patients with first-ever stroke: frequency, antithrombotic treatment before the event and effect on clinical outcome. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1218-1223.
81. Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Characterization of the proportion of untreated and antiplatelet therapy treated patients with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2011;108:151-161.
82. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb. Haemost.* 2013;110:213-222.
83. NICE. WatchBP Home A for opportunistically detecting atrial fibrillation during diagnosis and monitoring of hypertension. *Medical Technology Guidance* 13. 2013.
84. Broderick JP, Bonomo JB, Kissela BM, et al. Withdrawal of antithrombotic agents and its impact on ischemic stroke occurrence. *Stroke.* 2011;42:2509-2514.
85. Raunso J, Selmer C, Olesen JB, et al. Increased short-term risk of thromboembolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2012;33:1886-1892.

86. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb. Haemost.* 2012;107:1053-1065.
87. Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing.* 2011;40:675-683.
88. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann. Intern. Med.* 1994;120:897-902.
89. Fang MC, Chang YC, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2004;141:745-752.
90. Huhtakangas J, Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Bode MK, Hillbom M. Effect of increased warfarin use on warfarin-related cerebral hemorrhage: a longitudinal population-based study. *Stroke* 2011;42:2431-2435.
91. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:806-817.

Tabelle e figure

Figura 1: RETE BONTAO

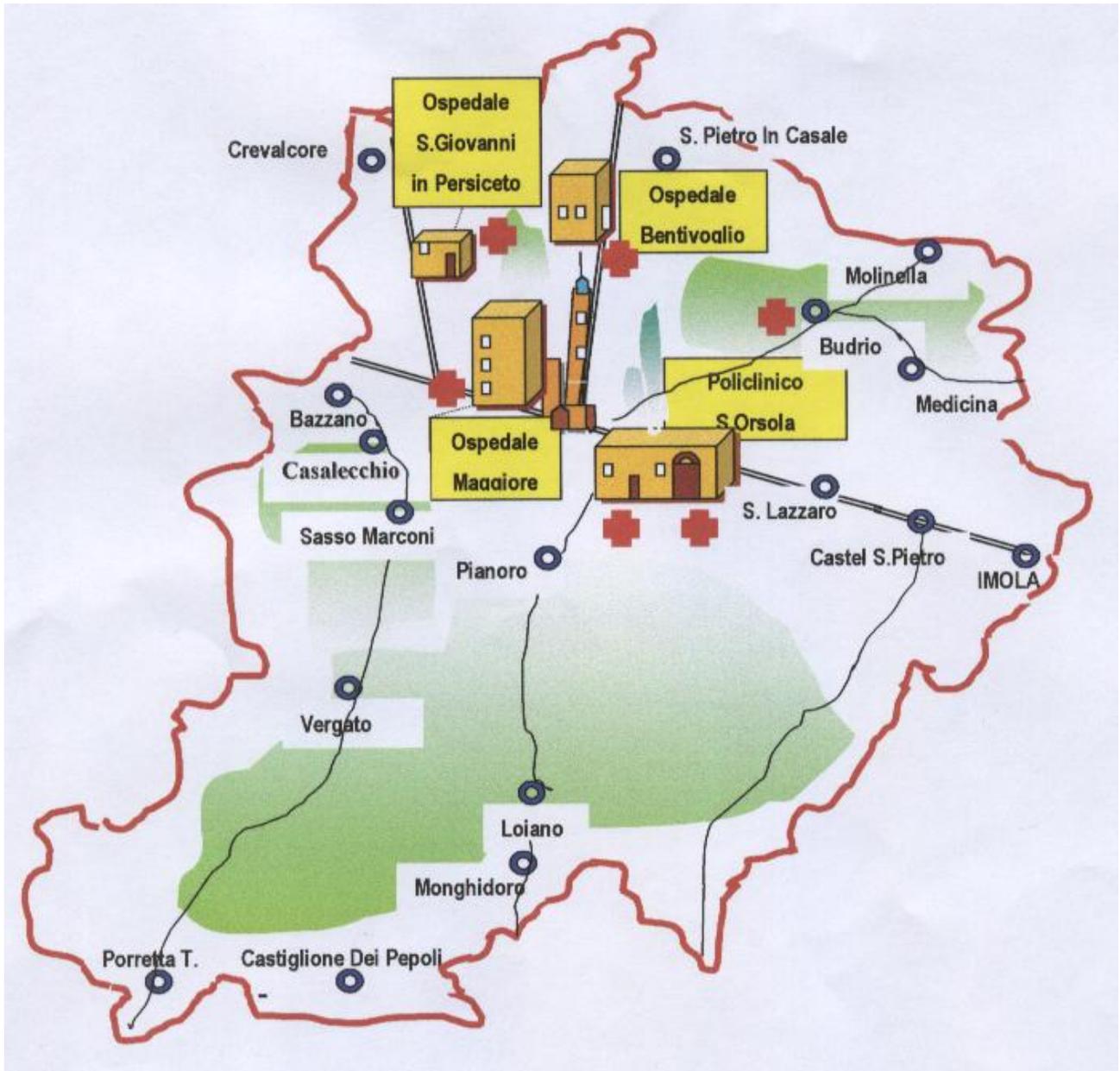


Tabella 1 Popolazione

Pazienti	Eventi ischemici	Emorragia cerebrale
Valutati	194	21
Esclusi per:		
Protesi valvolare meccanica	4	
Arteriopatia periferica	3	
Severa stenosi carotidea	4	
Diagnosi finale diversa	5	
Sanguinamento associato a neoplasia cerebrale		1
Inclusi	178	20
Età (mediana, range)	85 (58-99)	82 (62-96)
Maschi (n, %)	60 (33,7) *	8 (40)
Ictus (n,%)	159 (89,3)	
Embolia periferica (n,%)	19 (10,7)	
Tipologia di FA (n, %, maschi)		
permanente	84 (47,2; 29)	13 (65; 5)
parossistica	61 (34,3;16)	4 (20;1)
nuova insorgenza	21 (11,8;9)	3 (15;2)
diagnosticata durante il ricovero	12 (6,7;6)	
Eventi per fascia di età (n, %, maschi) [ictus/embolia periferica]		
≤70 aa	21 (11,8;13) [20/1]	1 (5;1)
71-80	40 (22,5;19) [34/6]	8 (40;4)
81-90	82 (46,1;25) [74/8]	10 (50;3)
>90	35 (19,6;3) [31/4]	1 (5;0)
Morte intraosp (n,%)	34(19,1)	9 (45)

* = p < 0.0001 vs femmine

Figura 2: terapia antitrombotica in corso per fasce d'età

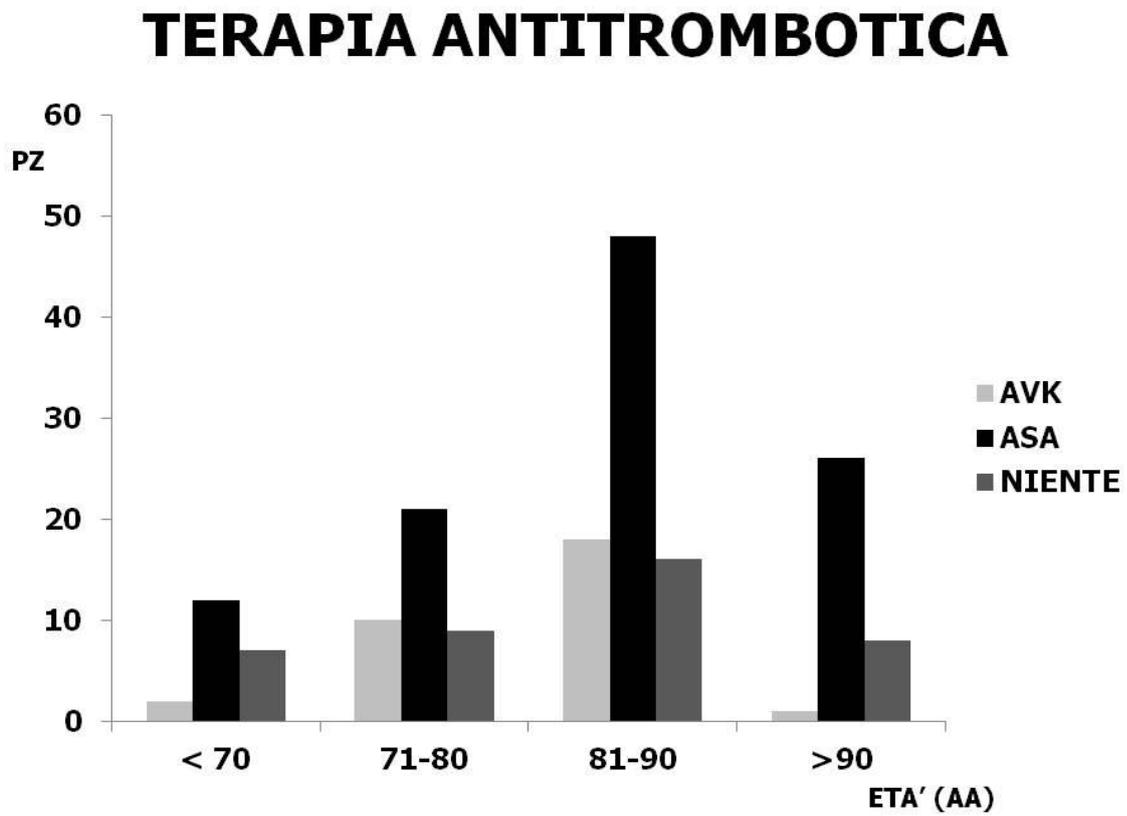


Tabella 2 Caratteristiche dei pazienti e trattamento antitrombotico in corso al momento dell'evento

	Eventi Ischemici n=178	Emorragia cerebrale n=20
Pazienti trattati con AVK (n, %)	31 (17,4)	13 (65)
AVK+ASA	1	1
CHA2DS2 VASC (mediana, range)	5 (2-9)	
HAS BLED (mediana, range)	3 (1-4)	
Evento in corso di sospensione temporanea AVK (n,%)	3 (9,7)	1 (EBPM)
INR al momento dell'evento (n,%)		
In range (2-3 INR)	13 (41,9)	11 (84,6)
Sotto range (<2)	16 (51,6)§	0
Sopra range (>3)	2 (6,5)	2 (15,4)
INR nei 4 mesi precedenti l'evento		
Stabile	12 (38,7)	10 (76,9)
Variabile	12 (38,7)	1
Non valutabile (NV)		1
Non disponibile (ND)	7 (22,6)	1
Pazienti trattati con Antiaggregante piastrinico	107 (60,1)*	6 (30) **
CHA2DS2 VASC (mediana, range)	5 (0-8)	
HAS BLED (mediana, range)	2 (0-5)	
EBPM (enoxaparina) n(%)		1 (5)***
Pazienti non trattati (n,%)	40 (22,5)	0
CHA2DS2 VASC (mediana, range)	4 (1-7)	
HAS BLED (mediana, range)	2 (1-4)	

AVK: antagonisti della Vitamina K; § = in 3 pazienti temporanea sospensione AVK; NV = evento nei primi 20 gg di trattamento; ND = pazienti non inseriti in circuito BONTAO;

EBPM= eparina a basso peso molecolare

* ASA 81, tienopiridine 22, ASA+Clopidogrel 4; ** = ASA 5, tienopiridine 1

***= EBPM a dose terapeutica

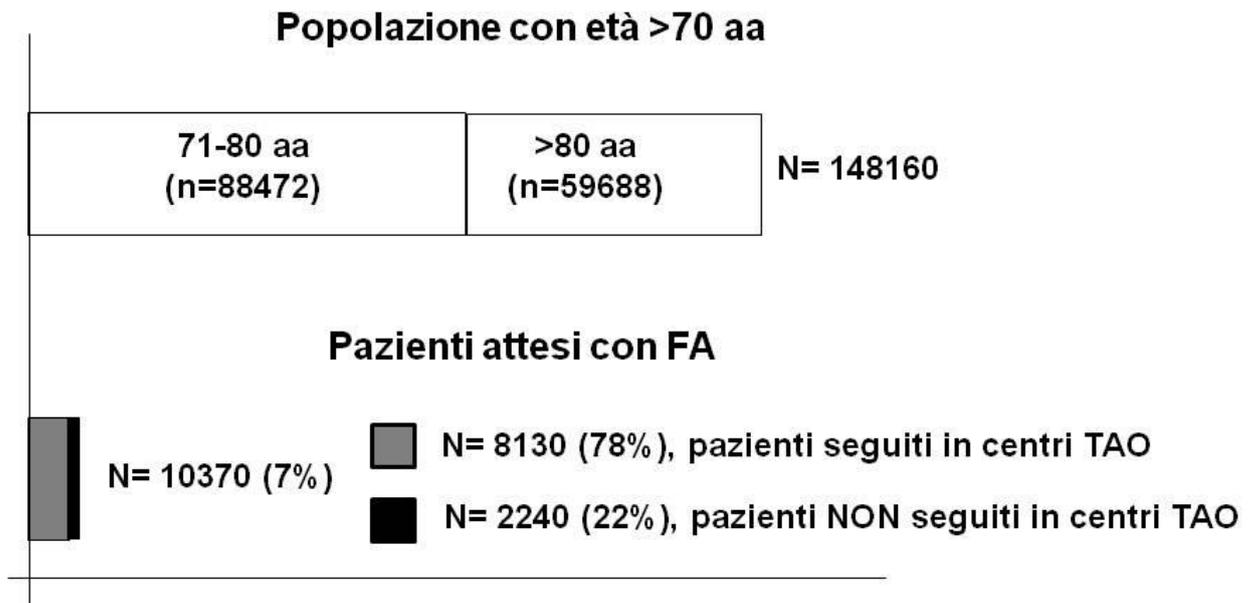
Tabella 3 Pregresso trattamento con AVK e successiva sospensione definitiva

	Eventi Ischemici n=178	Emorragia cerebrale n=20
Pregresso trattamento con AVK sospeso (n)	32 (18)	0
Motivi della sospensione:		
Pregresso sanguinamento	18	
Pregressa cardioversione	5	
Rischio cadute	5	
Autosospensione	4	
Trattamento al momento dell'evento		
Antiaggregante	25	
Nessun Trattamento	7*	

* 4 in terapia con EBPM a dose profilattica

Figura 3

AREA METROPOLITANA DI BOLOGNA: PREVALENZA DI FIBRILLAZIONE ATRIALE



Pazienti attesi nella popolazione di oltre 70 anni, calcolando una prevalenza di fibrillazione atriale del 7%

Tabella 4: eventi ischemici nella popolazione con età >70 aa

N=10370	N (%)	Eventi (n,%)	Incidenza annuale (IC)	Riduzione rischio assoluto (%)	Riduzione rischio relativo (%)	p
Pazienti seguiti in centri TAO	8130 (78)	23 (0,3)	0,57 (0,47-0,76)	11,4	95	<0,0001
Pazienti non seguiti in centri TAO	2240 (22)	134 (6)	12 (10,7-13,3)			

Tabella 5: emorragie cerebrali nella popolazione con età >70 aa

N=10370	N (%)	Eventi (n,%)	Incidenza annuale (IC)	Riduzione rischio assoluto (%)	Riduzione rischio relativo (%)	p
Pazienti seguiti in centri TAO	8130 (78)	12 (0,15)	0,30 (0,19-0,44)	0,41	58	0,0103
Pazienti non seguiti in centri TAO	2240 (22)	8 (0,35)	0,71 (0,41-1,16)			