

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E
FARMACEUTICHE

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia



Tesi di Laurea

Indagine sull'appropriatezza della mancata scoagulazione dei
pazienti fibrillanti di un gruppo di medici di famiglia genovesi

Relatore: Prof. Andrea Stimamiglio

Candidata: Sara Maestrini

Anno Accademico 2016-2017

Sommario

INTRODUZIONE E SCOPI DELLO STUDIO	1
FIBRILLAZIONE ATRIALE, definizione ed epidemiologia	2
LE LINEE GUIDA ESC 2016: classificazione della fibrillazione atriale	5
LE LINEE GUIDA ESC 2016: prevenzione del rischio tromboembolico	6
LE LINEE GUIDA ESC 2016: il rischio di sanguinamento	10
LE LINEE GUIDA ESC 2016: strategie per minimizzare il rischio di sanguinamenti..	13
LE LINEE GUIDA ESC 2016: I farmaci per la prevenzione del rischio tromboembolico	
.....	15
LE LINEE GUIDA ESC 2016: gli antiplastrinici.....	19
LE LINEE GUIDA ESC 2016: prevenzione di un secondo attacco ischemico	20
LE LINEE GUIDA ESC 2016: anticoagulazione orale nei pazienti con insufficienza	
renale cronica	21
I NAO: difficoltà nella prescrivibilità e nella rimborsabilità	23
LE PRINCIPALI CONTROINDICAZIONI DEI FARMACI ANTICOAGULANTI	25
LE INDICAZIONI ALL'ANTICOAGULAZIONE IN EUROPA PRIMA DEL 2016	28
METODI DELLO STUDIO.....	31
Punto di partenza: il report dell' Università Tor Vergata del 2015	31
MATERIALI E METODI DELLO STUDIO: scelta dei medici e programma MilleWin..	37
RISULTATI E CONCLUSIONI	42
BIBLIOGRAFIA.....	51
RINGRAZIAMENTI	65

INTRODUZIONE E SCOPI DELLO STUDIO

Il nostro studio si propone di verificare la prescrizione della terapia anticoagulante in un gruppo di pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) dell'area genovese; siamo partiti da un report del 2015 effettuato dall'Università di Tor Vergata, di cui verrà discusso più ampiamente in seguito, che riportava un'alta percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale ad alto rischio ictus privi di terapia anticoagulante. Esaminando uno specifico campione di pazienti genovesi, siamo andati a indagare le possibili cause di questa mancata scoagulazione.

Prima di entrare nel merito dello studio, vanno fatte alcune premesse, sia per quanto riguarda questo tipo di aritmia sia per quanto riguarda i farmaci a disposizione e le prescrizioni delle linee guida.

Va precisato che per quanto riguarda queste ultime bisogna considerare non solo le più recenti, ma anche quelle precedenti, in quanto molti pazienti che hanno partecipato allo studio hanno in anamnesi un unico episodio di fibrillazione, e l'appropriatezza del trattamento va valutata anche alla luce di quelle che erano le principali evidenze in quel momento, e i farmaci che si avevano a disposizione.

FIBRILLAZIONE ATRIALE, definizione ed epidemiologia

La fibrillazione atriale è una tachiaritmia sopraventricolare, caratterizzata da un'eccitazione degli atri caotica, disorganizzata, con una frequenza di attivazione variabile da 400 a 650 impulsi/min.

Il meccanismo alla base di questo fenomeno è la formazione di multipli, piccoli circuiti rientranti originati negli atri che collidono, si estinguono e si riformano.

Esiste un secondo meccanismo, riconosciuto recentemente, ed è dovuto alla presenza di un focus che scarica rapidamente e che è di solito collocato vicino allo sbocco delle vene polmonari. Dal punto di vista elettrocardiografico questo focus può simulare la comparsa di fibrillazione atriale.

In entrambi i casi l'impulso viene variamente bloccato a livello del nodo atrioventricolare: il grado di blocco determina la frequenza di attivazione dei ventricoli.

L'attivazione dei ventricoli avviene in modo del tutto irregolare con una frequenza solitamente elevata: 140/160 impulsi al minuto.

Da un punto di vista elettrocardiografico, la fibrillazione atriale è caratterizzata dall'assenza di onde P. Le onde P sono sostituite da deflessioni di piccola ampiezza assolutamente irregolari; a queste seguono complessi QRS che si succedono a intervalli sempre diversi tra loro. L'irregolarità della risposta ventricolare rende variabile il tempo di recupero della normale eccitabilità. Questa variabilità spiega la frequente formazione di complessi QRS con morfologia aberrante. Poiché il tempo di conduzione del ventricolo destro è più lungo di quello del ventricolo sinistro, ne consegue che il complesso QRS condotto con aberranza ha, di solito, una morfologia tipo blocco di branca destra. (1)

Nel 2013 è stato pubblicato uno studio italiano sull'American Journal of Cardiology in cui è stata riportata l'epidemiologia della fibrillazione atriale.

Questo studio ha rilevato che su un totale di 295.906 pazienti, 6.036 avevano una diagnosi di FA, pari quindi al 2,04%. Proiettando questa cruda percentuale di frequenza all'intera popolazione italiana con età maggiore o uguale a 15 anni, è stata calcolata una prevalenza della FA in Italia dell'1,85%.

L'analisi per aree geografiche ha evidenziato un tasso di prevalenza decrescente da Nord a Sud passando dal 2,4% di FA nelle regioni settentrionali all'1,8-1,9% in quelle meridionali e nelle Isole. Come atteso le percentuali di pazienti con FA aumentavano al crescere dell'età: con una prevalenza dello 0,16% nel sottogruppo di pazienti con età compresa tra i 16 e i 50 anni, una prevalenza del 1,3% nel sottogruppo di pazienti tra 51 e 65 anni, del 4-5% nel sottogruppo con età tra 66 e i 75 anni, del 9,0% nel sottogruppo con età tra i 76 e 85 anni e del 10,7% nel sottogruppo con età \geq 85 anni. (2)

Per quanto riguarda la sintomatologia di questo disturbo, i pazienti che ne sono affetti possono essere sintomatici oppure no.

I sintomi possono essere legati alla percezione dell'aritmia e alle sue conseguenze emodinamiche. La percezione dell'aritmia consiste nel sentire battiti frequenti e irregolari.

Le conseguenze emodinamiche sono secondarie sia alla variabilità della durata del riempimento ventricolare e coronarico, sia alla perdita completa della contrazione atriale.

Se la frequenza è molto elevata, la contrattilità è compromessa e il circolo coronarico è insufficiente, la fibrillazione atriale può far precipitare una condizione di scompenso o angina. La frequenza cardiaca va valutata con l'auscultazione: i toni sono completamente aritmici, con pause sempre diverse tra un tono e il corrispondente successivo; anche l'intensità del primo tono varia continuamente. Il polso periferico, al contrario, consente di valutare solo le sistoli emodinamicamente efficaci; non possono essere percepite quelle che insorgono molto vicino alla sistole che le precede quando il riempimento ventricolare è insufficiente.

A parte alcuni casi di fibrillazione atriale solitaria, la prognosi di questo disturbo deve essere considerata sfavorevole. E' certamente vero che molte persone con questo disordine possono condurre a lungo una vita soddisfacente, ma è anche vero che questa condizione facilita l'insorgenza di scompenso cardiaco (per la perdita di quella quota di precarico dovuta alla contrazione atriale, oltre che per la cardiomiopatia dovuta alla tachicardia), il peggioramento della cardiopatia ischemica (per l'aumento del consumo di ossigeno dovuto alla tachicardia) e, soprattutto, espone al rischio di tromboembolie, a causa della perdita di contrattilità e di svuotamento dell'appendice atriale con rischio di formazione di coaguli.

Per ragioni anatomiche, queste tromboembolie si localizzano prevalentemente nel distretto cefalico e sono un'importante causa di attacchi ischemici e ictus cerebrali.

(3)

Per questo motivo, come vedremo in seguito, è necessaria una terapia anticoagulante nella gran parte dei pazienti fibrillanti, per prevenire tali eventi.

Riportiamo dunque di seguito le ultime linee guida esistenti a questo scopo, aggiornate dall'ESC (Società Europea di Cardiologia) durante il congresso tenutosi a Roma dal 27 al 31 agosto 2016.

Queste linee guida non si occupano solo della prevenzione del rischio tromboembolico in pazienti con questa patologia, ma approfondiscono anche l'epidemiologia della stessa, le modalità di diagnosi, i rischi associati, e naturalmente le strategie del controllo del ritmo.

LE LINEE GUIDA ESC 2016: classificazione della fibrillazione atriale

Parlando di classificazione di questa aritmia, bisogna precisare che in molti pazienti si parla inizialmente di brevi, infrequenti episodi, che poi diventano sempre più lunghi e frequenti. Col tempo, molti pazienti svilupperanno forme sostenute di fibrillazione atriale. Solo nel 2-3 % dei pazienti la FA parossistica rimarrà come tale per diverse decadi.

La FA può inoltre regredire da persistente a parossistica; per di più, episodi ricorrenti di FA asintomatica sono frequenti in pazienti con FA sintomatica. (4)

In ogni caso, in base alla presentazione, alla durata e all'eventuale termine spontaneo della fibrillazione se ne possono distinguere cinque tipi : prima diagnosi di FA, parossistica, persistente, persistente di lunga durata e permanente. (vedi tabella 5)

Table 5 Patterns of atrial fibrillation

AF pattern	Definition
First diagnosed AF	AF that has not been diagnosed before, irrespective of the duration of the arrhythmia or the presence and severity of AF-related symptoms.
Paroxysmal AF	Self-terminating, in most cases within 48 hours. Some AF paroxysms may continue for up to 7 days. ^a AF episodes that are cardioverted within 7 days should be considered paroxysmal. ^a
Persistent AF	AF that lasts longer than 7 days, including episodes that are terminated by cardioversion, either with drugs or by direct current cardioversion, after 7 days or more.
Long-standing persistent AF	Continuous AF lasting for ≥ 1 year when it is decided to adopt a rhythm control strategy.
Permanent AF	AF that is accepted by the patient (and physician). Hence, rhythm control interventions are, by definition, not pursued in patients with permanent AF. Should a rhythm control strategy be adopted, the arrhythmia would be re-classified as 'long-standing persistent AF'.

AF = atrial fibrillation.

^aThe distinction between paroxysmal and persistent AF is often not made correctly without access to long-term monitoring.¹⁶³ Hence, this classification alone is often insufficient to select specific therapies. If both persistent and paroxysmal episodes are present, the predominant pattern should guide the classification.

FA di prima diagnosi : FA che non è mai stata diagnosticata prima, indipendentemente dalla durata dell'aritmia o dalla presenza di sintomi correlati;

FA parossistica: autolimitantesi, nella maggior parte dei casi entro 48 ore; in alcuni casi può durare fino a 7 giorni. Episodi di FA cardiovertita entro 7 giorni va considerata parossistica.

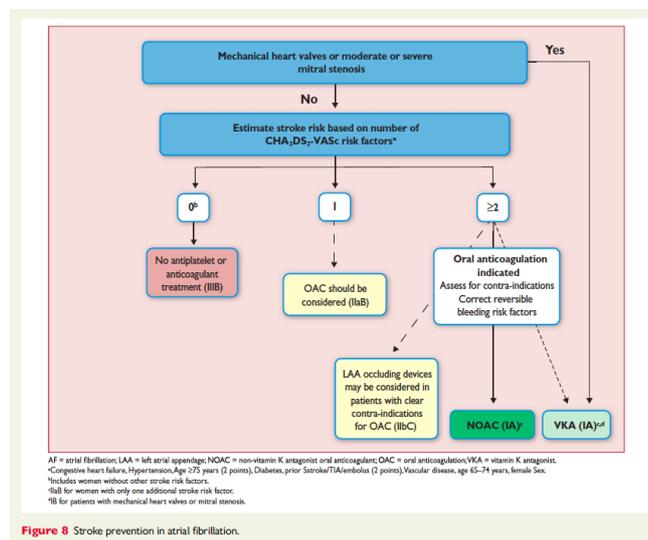
FA persistente: FA che dura più di 7 giorni, inclusi gli episodi che si risolvono con la cardioversione farmacologica o elettrica, e la risoluzione avviene dopo 7 giorni

FA persistente di lunga durata: FA che dura da più di un anno nel momento in cui si decide di adottare una strategia di controllo del ritmo

FA permanente: FA che è accettata dal paziente e dal medico, quindi, per definizione, priva di controllo del ritmo. Se venisse deciso di adottare un controllo del ritmo, l'aritmia verrebbe riclassificata come persistente di lunga durata.

In aggiunta a questo, bisogna precisare che non sempre la presentazione clinica e il riscontro elettrocardiografico corrispondono, e per le tipologie di FA persistente di lunga durata o parossistica si conosce poco per quanto riguarda la differente responsività alla terapia. Nonostante questo, la distinzione tra parossistica e persistente è stata spesso posta alla base di alcune raccomandazioni e trial clinici. (5)

LE LINEE GUIDA ESC 2016: prevenzione del rischio tromboembolico



Nelle linee guida sono specificate alcune premesse per quanto riguarda la prevenzione degli ictus, che sono supportate dall'evidenza di numerosi articoli pubblicati sull'argomento negli ultimi anni:

- la terapia anticoagulante può prevenire la maggior parte degli eventi ischemici nei pazienti con FA e può prolungarne la vita;
- il beneficio della terapia anticoagulante è sicuramente superiore all'assenza di trattamento o al trattamento con aspirina in pazienti con diversi profili di rischio ictus;
- il beneficio clinico netto vale praticamente per tutti i pazienti, esclusi quelli con un rischio ischemico estremamente basso, dunque la terapia anticoagulante andrebbe usata nella maggior parte dei pazienti con FA (*vedi figura 8*);
- nonostante questo, è ancora comune un uso ridotto di anticoagulanti o una precoce interruzione degli stessi. (6)

Quali sono le cause di questo ultimo punto? Il congresso di agosto 2016 le ha individuate nei sanguinamenti, sia severi che non, nella percezione psicologica di avere un “alto rischio di sanguinamento” causato da anticoagulanti, e nelle difficoltà del monitoraggio dell'INR (*International Normalized Ratio*) richiesto dai farmaci antagonisti della vitamina K.

Eppure, come viene precisato, il rischio di un evento ischemico senza terapia anticoagulante spesso supera il rischio di sanguinamento utilizzando la terapia, anche nei pazienti più anziani, con disturbi cognitivi, o in pazienti fragili o con cadute frequenti.

Per valutare il rischio tromboembolico in un paziente fibrillante che potrebbe necessitare di terapia anticoagulante, esistono diversi criteri. Dal 2010 nelle linee guida ESC è stato introdotto il CHA₂DS₂-VASc score, che ad oggi rimane la metodologia più valida per stimare il rischio di ictus in questi pazienti.

(*vedi tabella 11*) (7)

Table 11 Clinical risk factors for stroke, transient ischaemic attack, and systemic embolism in the CHA₂DS₂-VASc score

CHA ₂ DS ₂ -VASc risk factor	Points
Congestive heart failure Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left-ventricular ejection fraction	+1
Hypertension Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
Age 75 years or older	+2
Diabetes mellitus Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism	+2
Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
Age 65–74 years	+1
Sex category (female)	+1

CHA₂DS₂-VASc = Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female).

In aggiunta, sono da considerare fattori di rischio, anche se non compresi nello score, i seguenti :

- instabile INR e TTR in pazienti in terapia con VKa
- precedente sanguinamento o anemia
- abuso di alcol o altre cause di diminuita aderenza alla terapia
- insufficienza renale cronica
- troponine elevate
- elevato peptide natriuretico pro B N terminale

Le linee guida stabiliscono la possibilità di offrire una terapia anticoagulante per tutti gli uomini con un punteggio CHA₂DS₂VASc uguale o superiore a 1, e per le donne uguale o superiore a 2. (8)

In realtà sono necessarie alcune precisazioni.

Dagli studi e i trials che sono stati fatti, vi è una forte evidenza per quanto riguarda il beneficio della scoagulazione nei pazienti con un CHA2DS2VASc maggiore di 2 per quanto riguarda gli uomini, e maggiore di 3 per quanto riguarda le donne.

Per quanto riguarda i pazienti con punteggio di 1 o 2, si è visto che esiste una certa variabilità nella frequenza di eventi tromboembolici, con cambiamenti e variazioni nelle diverse popolazioni.

La conclusione, in seguito agli studi fatti, è quella di proporre la scoagulazione anche nei pazienti con un solo fattore di rischio, tenendo in considerazione però la riduzione di eventi tromboembolici attesa e il rischio di sanguinamento. (9)

In conclusione, il punto centrale è, come sempre, la personalizzazione delle cure, andando a valutare le caratteristiche del paziente specifico con questo disordine del ritmo.

E' molto importante ricordare che tra i fattori di rischio l'età (dai 65 in poi) gioca un ruolo preponderante, il cui peso aumenta con il passare degli anni, andando ad aumentare anche altri fattori di rischio, come lo scompenso cardiaco.

LE LINEE GUIDA ESC 2016: il rischio di sanguinamento

Esistono in questo ambito diversi scores a cui fare riferimento, che sono stati creati specialmente per quei pazienti in terapia con Vka.

Tra questi ricordiamo il più noto HAS- BLED (*vedi tabella*), ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation), e ABC (Age Biomarkers Clinical history), il più recente, che utilizza una serie di biomarcatori selezionati. (10)

Bisogna considerare che spesso i fattori di rischio per un evento tromboembolico e quelli per un sanguinamento coincidono; basti pensare ad esempio all'invecchiamento.

Un alto rischio di sanguinamento non deve necessariamente portare a negare la terapia anticoagulante; anzi, i fattori di rischio andrebbero identificati, e andrebbero trattati quelli reversibili. (11) (*vedi tabella*).

HAS-BLED

Letter	Clinical Characteristic	Points
H	Hypertension	1
A	Abnormal Liver or Renal Function	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INR	1
E	Elderly (age > 65)	1
D	Drugs or Alcohol	1 or 2
Maximum Score		9

Table 12 Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients based on bleeding risk scores

Hypertension (especially when systolic blood pressure is >160 mmHg) ^{a,b,c}
Labile INR or time in therapeutic range <60% ^a in patients on vitamin K antagonists
Medication predisposing to bleeding, such as antiplatelet drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs ^{a,d}
Excess alcohol (≥8 drinks/week) ^{a,b}
Anaemia ^{b,c,d}
Impaired renal function ^{b,c,d}
Impaired liver function ^b
Reduced platelet count or function ^b
Age ^a (>65 years) ^a (≥75 years) ^{a,d}
History of major bleeding ^{a,b,c,d}
Previous stroke ^{a,b}
Dialysis-dependent kidney disease or renal transplant ^{a,c}
Cirrhotic liver disease ^e
Malignancy ^b
Genetic factors ^b
Biomarker-based bleeding risk factors
High-sensitivity troponin ^f
Growth differentiation factor-15 ^f
Serum creatinine/estimated CrCl ^g

ABC = age, biomarkers, clinical history; ATRIA = AnTicoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation; CKD = chronic kidney disease; CrCl = creatinine clearance; HAS-BLED = hypertension, abnormal renal/liver function (1 point each), stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65 years), drugs/alcohol concomitantly (1 point each); HEMORR₂-HAGES = hepatic or renal disease, ethanol abuse, malignancy, older (age > 75), reduced platelet count or function, rebleeding risk (prior bleed; 2 points), hypertension (uncontrolled), anaemia, genetic factors (CYP 2C9 polymorphisms), excessive fall risk (including neuropsychiatric disease), and stroke; INR = international normalized ratio; ORBIT = Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation; TTR = time in therapeutic range; VKA = vitamin K antagonist.
^aDerived from the HAS-BLED score.³⁶⁴
^bDerived from the HEMORR₂-HAGES score.³⁶⁵
^cDerived from the ATRIA score.³⁶⁶
^dDerived from the ORBIT score.³⁶⁷
^eDerived from the ABC bleeding score.³⁶⁷

Non esistono molti dati sull'utilizzo degli anticoagulanti nei pazienti che hanno appena avuto un ictus. Le evidenze suggeriscono però che il rischio di sanguinamento dato dagli anticoagulanti superi il beneficio della prevenzione di ulteriori eventi ischemici nei primi giorni successivi a un evento ictale di grande gravità.

Invece, per quanto riguarda i pazienti che hanno avuto un TIA o un ictus di bassa gravità, essi possono trarre beneficio dalla terapia anticoagulante già nei primissimi giorni dopo l'evento.

Pertanto si ritiene di iniziare la terapia anticoagulante dopo 1-12 giorni dall'evento, a seconda della gravità; allo scopo va effettuato un esame di imaging cerebrale prima appunto di riprendere la terapia.

Inoltre sembra che i NAO (Nuovi Anticoagulanti Orali) siano preferibili nei pazienti che hanno appena avuto un evento ischemico cerebrale, anche se per quanto riguarda l'edoxaban gli studi sono ancora in corso. (12)

Va detto che è piuttosto raro che vi sia una controindicazione assoluta all'anticoagulazione a lungo termine dopo un episodio di sanguinamento; è preferibile piuttosto cambiare anticoagulante e trattare i fattori di rischio (vedi paragrafo successivo). In ogni paziente comunque vanno valutati rischi e benefici della scelta terapeutica, possibilmente in team multidisciplinare.

LE LINEE GUIDA ESC 2016: strategie per minimizzare il rischio di sanguinamenti

Riportiamo i punti fondamentali specificati nelle linee guida a proposito dei fattori di rischio principali:

- ipertensione non controllata: essa aumenta il rischio di sanguinamento, per cui va mantenuta sotto controllo con trattamento antiipertensivo (13);
- precedenti sanguinamenti: in pazienti in cui la causa del sanguinamento sia stata individuata e rimossa, la terapia con NAO può essere ricominciata; questo vale sia per i sanguinamenti gastrointestinali sia per l'emorragia intracranica, una volta che eventuali fattori di rischio (come l'ipertensione non controllata) siano stati corretti; (14)
- labile INR: come già precisato, l'INR dovrebbe essere mantenuto tra 2,0 e 3,0, con un TTR maggiore di 70; nei pazienti in cui ciò non fosse possibile, si deve considerare il passaggio ai NAO; (15)
- abuso di alcol: è un fattore di rischio, in quanto riduce l'aderenza alla terapia, e può portare a epatopatia con sanguinamento delle varici, e aumenta il rischio di cadute; un severo abuso di alcol va corretto nei pazienti eleggibili alla terapia con NAO.
- cadute e demenza: sono entrambi fattori associati ad un'aumentata mortalità, a causa dell'aumentato rischio di emorragia intracranica; in ogni caso, va tolta la terapia anticoagulante solo a quei pazienti con frequenti e incontrollate cadute (come epilettici o pazienti con atrofia multisistemica di grado avanzato) o in pazienti selezionati con demenza, dei quali non si può assicurare la compliance e l'aderenza alla cura; (16)

- test genetici: ora come ora non sono raccomandati nell'uso clinico, anche se sicuramente la variabilità genetica, così come le interazioni tra farmaci, influenza la attività del Warfarin; (17)
- interruzione della terapia: non è consigliabile interrompere la terapia; va ricordato che molti interventi cardiovascolari non necessitano di interruzione della terapia anticoagulante, come l'intervento percutaneo sulle coronarie o l'impianto di pacemaker. (18)

LE LINEE GUIDA ESC 2016: I farmaci per la prevenzione del rischio tromboembolico

Introduciamo ora questo importante argomento, punto di partenza del nostro studio.

I primi farmaci studiati e usati allo scopo sono il **Warfarin** e gli altri inibitori della vitamina K, come l'Acenocumarolo.

Negli studi caso controllo, comparati con aspirina o nessun trattamento, è stato dimostrato che questi farmaci riducono il rischio di ictus di due terzi e la mortalità di un quarto. (19)

D'altra parte, la numerosità dei fattori che influenzano il metabolismo di questo farmaco, come la variabilità individuale, la presenza di vitamina K nei cibi e le oltre 700 interazioni farmacologiche finora rilevate, rendono variabili – e talvolta non prevedibili - gli effetti di tale farmaco sulla coagulazione, obbligando i pazienti a frequenti controlli di laboratorio.

L'INR (rapporto normalizzato internazionale) è il test universalmente utilizzato per valutare il grado di scoagulazione in corso di terapia con inibitori della vitamina K.

Un valore di INR valido per una corretta scoagulazione dipende dalla patologia possibile causa di embolia.

Per esempio, per la fibrillazione atriale, l'INR deve essere tenuto tra 2.0 e 3.0, per le protesi valvolari meccaniche cardiache tra 2.5 e 3.5, ecc.. Come si vede, l'ambito di valori considerati ottimali è alquanto ristretto e costringe il paziente a continui aggiustamenti posologici.

Essere al di sopra di tali valori di INR espone ad aumentato rischio di emorragia, essere al di sotto espone al rischio di trombosi. Vista la facile variabilità e il ristretto range terapeutico, la valutazione dell'INR deve essere ripetuta nel tempo con intervalli frequenti e, comunque, non superiori alle 3 settimane.

Rimanere costantemente nel range è molto difficile, se non impossibile, e il paziente può oscillare tra periodi di stabilità e periodi di instabilità.

Per poter valutare nel tempo se la terapia anticoagulante con VKA sia nel range, è stato introdotto il TTR (Time in Therapeutic Range) il quale calcola la percentuale di tempo in cui i diversi rilievi di INR risultano nel range dando una stima dell'efficacia della scoagulazione in atto.

L'obiettivo della terapia dovrebbe essere quello di raggiungere il 100% di TTR, ma un tale obiettivo con i VKA appare poco realistico.

Esistono tuttavia dei parametri clinici che possono aiutare a identificare i pazienti che hanno maggior facilità a mantenere un buon TTR con la terapia.

Essi sono stati raggruppati in uno score SAME – TT2R2, che comprende i seguenti parametri: sesso femminile (1pt), età maggiore di 60 anni (1 pt), storia medica (due tra ipertensione, diabete, insufficienza mitrale, arteriopatia periferica, scompenso cardiaco congestizio, storia di ictus, malattia polmonare, epatica o renale, 1pt), trattamenti concomitanti (1 pt), uso di tabacco negli ultimi 2 anni (2 pt), razza non caucasica (2 pt). Questo score può già essere considerato un importante valore predittivo (si sconsiglia un VKa se il punteggio supera 3) sul TTR; un punteggio basso in questo score porta molto probabilmente a un alto valore di TTR. (20)

A proposito dei farmaci inibitori della vitamina K, è opportuno aggiungere che attualmente sono gli unici di cui sia stata provata la sicurezza e che quindi possono essere scelti nei pazienti fibrillanti con malattia valvolare reumatica e/o protesi valvolare meccanica (21).

Per quanto riguarda i nuovi anticoagulanti orali, ad oggi esistono il **Dabigatran**, inibitore diretto della trombina, e gli inibitori del fattore X **Apixaban**, **Edoxaban** e **Rivaroxaban**.

Il loro utilizzo nella pratica clinica sta aumentando rapidamente.

Si ricordi che i NAO, per le loro caratteristiche farmacocinetiche prevedibili e ripetibili, garantiscono una costante anticoagulazione senza richiedere il controllo della coagulazione con INR e con il TTR che, oltre ad essere inutili, potrebbero anche risultare non attendibili e confondenti quando rilevati in corso di terapia con NAO.

Gli studi fatti su tutti e quattro i farmaci ne hanno confermato l'efficacia nella prevenzione di eventi tromboembolici, nonché la ridotta frequenza di sanguinamenti, comparati con il Warfarin. Inoltre Apixaban è stato anche confrontato con l'aspirina, a differenza degli altri.
(vedi tabella).

Table 13 Characteristics of approved Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared

	Dabigatran (RE-LY)			Rivaroxaban (ROCKET-AF)		Apixaban (ARISTOTLE)		Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)		
Mechanism	Oral direct thrombin inhibitor			Oral direct factor Xa inhibitor		Oral direct factor Xa inhibitor		Oral direct factor Xa inhibitor		
Bioavailability, %	6			66 fasting, 80-100 with food		50		62		
Time to peak levels, hours	3			2-4		3		1-2		
Half-life, hours	12-17			5-13		9-14		10-14		
Excretion	80% renal			66% liver, 33% renal		27% renal		50% renal		
Dose	150 mg twice daily or 110 mg twice daily			20 mg once daily		5 mg twice daily		60 mg once daily or 30 mg once daily		
Dose reduction in selected patients				Rivaroxaban 15 mg once daily if CrCl 30-49 mL/min		Apixaban 2.5 mg twice daily if at least 2 of age > 80 years, body weight < 60 kg or serum creatinine level > 1.5 mg/dL (133 µmol/L)		Edoxaban 60 mg reduced to 30 mg once daily and edoxaban 30 mg reduced to 15 mg once daily if any of the following: creatinine clearance of 30-50 mL/min, body weight < 60 kg, concomitant use of verapamil or quinidine or dronedarone		
Study design	Randomized, open-label			Randomized, double-blind		Randomized, double-blind		Randomized, double-blind		
Number of patients	18 113			14 264		18 201		21 105		
Follow-up period, years	2			1.9		1.8		2.8		
Randomized groups	Dose-adjusted warfarin vs. bleded doses of dabigatran (150 mg twice daily, 110 mg twice daily)			Dose-adjusted warfarin vs. rivaroxaban 20 mg once daily		Dose-adjusted warfarin vs. apixaban 5 mg twice daily		Dose-adjusted warfarin vs. edoxaban (60 mg once daily, 30 mg once daily)		
Age, years	71.5 ± 8.7 (mean ± SD)			73 (65-78) [median (interquartile range)]		70 (63-76) [median (interquartile range)]		72 (64-78) [median (interquartile range)]		
Male sex, %	63.6			60.3		64.5		61.9		
CHADS ₂ score (mean)	2.1			2.5		2.1		2.8		
	Warfarin	Dabigatran 150	Dabigatran 110	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin	Apixaban	Warfarin	Edoxaban 60	Edoxaban 30
	n = 6022	n = 6076	n = 6015	n = 7133	n = 7131	n = 9081	n = 9120	n = 7036	n = 7035	n = 7034
	Event rate, %/year	Event rate, %/year (RR vs. warfarin)	Event rate, %/year (RR vs. warfarin)	Event rate, %/year	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	Event rate, %/year	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	Event rate, %/year	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)
Stroke/systemic embolism	1.72	1.12 (0.65, 0.53-0.81); P for non-inferiority and superiority < 0.001	1.54 (0.89, 0.73-1.09); P for non-inferiority < 0.001	2.4	2.1 (0.88, 0.75-1.03); P for non-inferiority < 0.001, P for superiority = 0.12	1.60	1.27 (0.79, 0.64-0.95); P < 0.001 for non-inferiority, P = 0.01 for superiority	1.80	1.57 (0.87, 0.73-1.04); P < 0.001 for non-inferiority, P = 0.08 for superiority	2.04 (1.13, 0.96-1.34); P = 0.005 for non-inferiority, P = 0.10 for superiority
Ischaemic stroke	1.22	0.93 (0.76, 0.59-0.97); P = 0.03	1.34 (1.10, 0.88-1.37); P = 0.42	1.42	1.34 (0.94, 0.75-1.17); P = 0.58	1.05	0.97 (0.92, 0.74-1.13); P = 0.42	1.25	1.25 (1.00, 0.83-1.19); P = 0.97	1.77 (1.41, 1.19-1.67); P < 0.001
Haemorrhagic stroke	0.38	0.10 (0.26, 0.14-0.49); P < 0.001	0.12 (0.31, 0.17-0.54); P < 0.001	0.44	0.26 (0.59, 0.37-0.93); P = 0.024	0.47	0.24 (0.51, 0.35-0.75); P < 0.001	0.47	0.26 (0.54, 0.38-0.77); P < 0.001	0.16 (0.33, 0.22-0.50); P < 0.001
Major bleeding	3.61	3.40 (0.94, 0.83-1.08); P = 0.41	2.92 (0.80, 0.70-0.92); P = 0.003	3.45	3.60 (1.04, 0.90-2.30); P = 0.58	3.09	2.13 (0.69, 0.60-0.80); P < 0.001	3.43	2.75 (0.80, 0.71-0.91); P < 0.001	1.61 (0.47, 0.41-0.55); P < 0.001
Intracranial bleeding	0.77	0.32 (0.42, 0.29-0.61); P < 0.001	0.23 (0.29, 0.19-0.45); P < 0.001	0.74	0.49 (0.67, 0.47-0.93); P = 0.02	0.80	0.33 (0.42, 0.30-0.58); P < 0.001	0.85	0.39 (0.47, 0.34-0.63); P < 0.001	0.26 (0.30, 0.21-0.43); P < 0.001
Gastrointestinal major bleeding	1.09	1.60 (1.48, 1.19-1.86); P < 0.001	1.13 (0.94, 0.85-1.23); P = 0.74	1.24	2.00 (1.61, 1.30-1.99); P < 0.001	0.86	0.76 (0.89, 0.70-1.15); P = 0.37	1.23	1.51 (1.23, 1.02-1.50); P = 0.03	0.82 (0.67, 0.53-0.83); P < 0.001
Myocardial infarction	0.64	0.81 (1.27, 0.94-1.71); P = 0.12	0.82 (1.29, 0.96-1.75); P = 0.09	1.12	0.91 (0.81, 0.63-1.06); P = 0.12	0.61	0.53 (0.88, 0.66-1.17); P = 0.37	0.75	0.70 (0.94, 0.74-1.19); P = 0.60	0.89 (1.19, 0.95-1.49); P = 0.13
Death from any cause	4.13	3.64 (0.88, 0.77-1.00); P = 0.051	3.75 (0.91, 0.80-1.03); P = 0.13	2.21	1.87 (0.85, 0.70-1.02); P = 0.07	3.94	3.52 (0.89, 0.80-0.99); P = 0.047	4.35	3.99 (0.92, 0.83-1.01); P = 0.08	3.80 (0.87, 0.79-0.96); P = 0.006

Viene riportata sulle linee guida una meta-analisi, basata su studi sugli effetti del trattamento ad alte dosi di Warfarin vs. NAO; questa ha incluso 42.411 pazienti che hanno ricevuto NAO e 29.272 pazienti che hanno ricevuto Warfarin.

I NAO a questi dosaggi hanno ridotto significativamente gli eventi ischemici e tromboembolici confrontati con il Warfarin; la causa di questa importante differenza è da ricercarsi nella significativa riduzione soprattutto di ictus emorragico.

La mortalità nel trattamento con NAO è risultata essere del 10 % più bassa, e i casi di emorragia intracranica dimezzati, mentre i casi di sanguinamento gastrointestinale sono risultati essere aumentati. (22)

In base a quanto detto, riportiamo la tabella riassuntiva delle raccomandazioni per la prevenzione di eventi tromboembolici in pazienti fibrillanti.

Recommendations for stroke prevention in patients with atrial fibrillation			
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended for all male AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 2 or more.	I	A	38, 318–321, 354, 404
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended in all female AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 3 or more.	I	A	38, 318–321, 354, 404
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in male AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, considering individual characteristics and patient preferences.	IIa	B	371, 375–377
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in female AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 2, considering individual characteristics and patient preferences.	IIa	B	371, 376, 377
Vitamin K antagonist therapy (INR 2.0–3.0 or higher) is recommended for stroke prevention in AF patients with moderate-to-severe mitral stenosis or mechanical heart valves.	I	B	274, 435–440
When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a Vitamin K antagonist.	I	A	39, 318–321, 404
When patients are treated with a vitamin K antagonist, time in therapeutic range (TTR) should be kept as high as possible and closely monitored.	I	A	395, 432, 441–444
AF patients already on treatment with a vitamin K antagonist may be considered for NOAC treatment if TTR is not well controlled despite good adherence, or if patient preference without contra-indications to NOAC (e.g. prosthetic valve).	IIb	A	39, 318, 319, 404, 408
Combinations of oral anticoagulants and platelet inhibitors increase bleeding risk and should be avoided in AF patients without another indication for platelet inhibition.	III (harm)	B	429, 445
In male or female AF patients without additional stroke risk factors, anticoagulant or antiplatelet therapy is not recommended for stroke prevention.	III (harm)	B	368, 371, 376, 377
Antiplatelet monotherapy is not recommended for stroke prevention in AF patients, regardless of stroke risk.	III (harm)	A	38, 429, 430
NOACs (apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban) are not recommended in patients with mechanical heart valves (Level of evidence B) or moderate-to-severe mitral stenosis (Level of evidence C).	III (harm)	B C	318–321, 400, 404

AF = atrial fibrillation; CHA₂DS₂-VASc = Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female); INR = international normalized ratio; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulation; TTR = time in therapeutic range; VKA = vitamin K antagonist.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

Da sottolineare il fatto che, secondo le più recenti evidenze, e viste le caratteristiche dei farmaci dette prima, in un paziente che inizia per la prima volta la terapia anticoagulante eleggibile per i NAO, siano da preferire questi farmaci rispetto al Warfarin.

Vediamo inoltre che, con un livello di evidenza B per quanto riguarda la presenza di protesi valvolari meccaniche e con un livello di evidenza C per quanto riguarda la stenosi mitralica da moderata a severa, queste due patologie vengano considerate una controindicazione al trattamento con NAO.

Table 2 Levels of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Per convenzione la fibrillazione atriale in assenza di queste due condizioni viene definita fibrillazione atriale non valvolare. (23)

LE LINEE GUIDA ESC 2016: gli antiplastrinici

Ad oggi non vi sono evidenze a supporto dell'utilizzo della terapia con soli anti piastrinici in pazienti fibrillanti.

D'altra parte è stato provato che l'utilizzo di anti piastrinici aumenta il rischio di sanguinamento, per cui non vi è raccomandazione all'uso di questi farmaci per la prevenzione dell'ictus. (24)

LE LINEE GUIDA ESC 2016: prevenzione di un secondo attacco ischemico

Recommendations for secondary stroke prevention			
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Anticoagulation with heparin or LMWH immediately after an ischaemic stroke is not recommended in AF patients.	III (harm)	A	477
In patients who suffer a TIA or stroke while on anticoagulation, adherence to therapy should be assessed and optimized.	IIa	C	
In patients who suffer a moderate-to-severe ischaemic stroke while on anticoagulation, anticoagulation should be interrupted for 3–12 days based on a multidisciplinary assessment of acute stroke and bleeding risk.	IIa	C	
In AF patients who suffer a stroke, aspirin should be considered for prevention of secondary stroke until the initiation or resumption of oral anticoagulation.	IIa	B	485
Systemic thrombolysis with rtPA is not recommended if the INR is above 1.7 (or, for patients on dabigatran, if aPTT is outside normal range).	III (harm)	C	472, 474
NOACs are recommended in preference to VKAs or aspirin in AF patients with a previous stroke.	I	B	363, 482
After TIA or stroke, combination therapy of OAC and an antiplatelet is not recommended.	III (harm)	B	486
After intracranial haemorrhage, oral anticoagulation in patients with AF may be reinitiated after 4–8 weeks provided the cause of bleeding or the relevant risk factor has been treated or controlled.	IIb	B	483, 484, 487

AF = atrial fibrillation; INR = international normalized ratio; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulation; TIA = transient ischaemic attack; VKA = vitamin K antagonist.

^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting recommendations.

Da sottolineare come, in pazienti che hanno già avuto un episodio ischemico, sia preferibile una terapia con NAO rispetto al Warfarin o all'aspirina. (25)

LE LINEE GUIDA ESC 2016: anticoagulazione orale nei pazienti con insufficienza renale cronica

Sicuramente l'insufficienza renale cronica è associata a infarti e sanguinamenti, come riportato da diversi studi; pertanto è necessario fare qualche precisazione nei pazienti con questa patologia che necessitano di terapia anticoagulante.

Per quanto riguarda il Warfarin, questo farmaco può essere utilizzato con una certa sicurezza nei pazienti con IRC al terzo stadio (quindi con un GFR < 59 ml/min/1,73 m²); questo viene confermato dallo studio SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) che comprendeva 805 su 1.936 pazienti in insufficienza renale appunto al terzo stadio. Un'ulteriore conferma a riguardo viene da un ampio database svedese, che riporta come il rischio di ictus in questa categoria di pazienti sia ridotto per quelli trattati con Warfarin, dove anche il rischio di sanguinamento appare solo leggermente aumentato. (26)

Discorso diverso vale invece per i NAO; in una meta analisi dei principali trials effettuati sui NAO, i pazienti con insufficienza renale moderata o severa hanno riportato un minor numero di eventi ischemici (ictus o emboli), ma un maggior numero di sanguinamenti rispetto al Warfarin.

Per questo motivo la funzionalità renale andrebbe regolarmente monitorata in pazienti fibrillanti, per poter permettere eventuali adattamenti in caso di terapia con NAO, e fornire una corretta stima del rischio. (*vedi tabella*) (27)

Table 14 Dose adjustment for NOACs as evaluated in the PHASE III trials (adapted from Hart et al.³¹⁶)

	Dabigatran (RE-LY) ^{318, 425}	Rivaroxaban (ROCKET-AF) ^{320, 424}	Apixaban (ARISTOTLE) ^{319, 427}	Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48) ³²¹
Renal clearance	80%	35%	25%	50%
Number of patients	18 113	14 264	18 201	21 105
Dose	150 mg or 110 mg twice daily	20 mg once daily	5 mg twice daily	60 mg (or 30 mg) once daily
Exclusion criteria for CKD	CrCl <30 mL/min	CrCl <30 mL/min	Serum creatinine >2.5 mg/dL or CrCl <25 mL/min	CrCl <30 mL/min
Dose adjustment with CKD	None	15 mg once daily if CrCl <30–49 mL/min	2.5 mg twice daily if serum creatinine ≥1.5 mg/dL (133 µmol/L) plus age ≥80 years or weight ≤60 kg	30 mg (or 15 mg) once daily if CrCl <50 mL/min
Percentage of patients with CKD	20% with CrCl 30–49 mL/min	21% with CrCl 30–49 mL/min	15% with CrCl 30–50 mL/dL	19% with CrCl <50 mL/min
Reduction of stroke and systemic embolism	No interaction with CKD status	No interaction with CKD status	No interaction with CKD status	NA
Reduction in major haemorrhages compared to warfarin	Reduction in major haemorrhage with dabigatran was greater in patients with eGFR >80 mL/min with either dose	Major haemorrhage similar	Reduction in major haemorrhage with apixaban	NA

CKD = chronic kidney disease; CrCl = creatinine clearance; GFR = glomerular filtration rate; NA = not available.

I NAO: difficoltà nella prescrivibilità e nella rimborsabilità

Concludiamo questo discorso introduttivo con una parentesi per quanto riguarda i nuovi anticoagulanti orali, che presentano notevoli difficoltà di tipo burocratico-economico; è importante precisare questo punto, in quanto può diventare rilevante nella scelta della terapia anticoagulante da parte di un medico di famiglia.

Mentre per la prescrivibilità è prevista la buona pratica clinica guidata dalla scheda tecnica del farmaco e dalle linee guida nazionali e internazionali (vedi appunto le linee ESC), per la rimborsabilità sono previsti una serie di adempimenti.

Sia per motivi di farmacovigilanza, volta a verificarne prevalentemente la sicurezza (effetti avversi) sia per verificare se la terapia è costo-efficace (in termini sia clinici che economici), i NAO sono stati sottoposti in Italia all'obbligo della compilazione del Piano Terapeutico ai fini della rimborsabilità. Purtroppo, i criteri di prescrivibilità (da scheda tecnica del prodotto) e di rimborsabilità (piano terapeutico AIFA) non coincidono.

Dunque, per ottenere la rimborsabilità, è necessaria una serie di adempimenti alquanto complessa.

Ne riassumiamo brevemente le principali criticità:

1. Se un medico, non “autorizzato” dalla Regione alla prescrizione dei NAO decide che un paziente è eleggibile alla terapia con NAO, deve riferire tale paziente ad un “Centro Prescrittivo” o ad un “medico prescrittore”, entrambi autorizzati dalla Regione di appartenenza.
2. I criteri autorizzativi sia per i “Centri prescrittori” che per i singoli “medici prescrittori” non sono univoci sul territorio nazionale, essendo stati demandati alle singole Regioni con il risultato di avere un mappa estremamente variegata sia geograficamente che per le singole competenze professionali.
3. Il medico deve essere autorizzato alla prescrizione ai fini della rimborsabilità (“medico prescrittore”). A tal proposito, sono stati adottati criteri autorizzativi diversi da Regione a Regione e non uniformi sul territorio nazionale, talvolta restrittivi, talvolta più ampi. Al momento il problema è

prevalentemente legato al fatto che la regione deve autorizzare ogni singolo medico e, quindi, a parità di specialità, ci sono medici autorizzati e medici non autorizzati anche all'interno dello stesso centro.

4. Il paziente, eleggibile alla terapia con NAO secondo una prima valutazione, deve recarsi con richiesta di visita su ricettario regionale presso il “Centro Prescrittivo” o il “Medico prescrittore” per ottenere la compilazione del Piano Terapeutico (differente per ogni NAO per diversi criteri). Viene sottoposto ad una ulteriore valutazione clinica, visto che la responsabilità della prescrizione è del Medico che compila il Piano Terapeutico. Tale valutazione potrebbe non concordare con la prima valutazione, creando confusione e sconcerto del paziente.
5. Il Piano Terapeutico deve essere compilato durante l’attività istituzionale del medico e non può essere compilato in Regime di intramoenia dallo stesso medico autorizzato. Quindi, un paziente - eleggibile alla terapia valutato dal medico autorizzato in regime di “intramoenia” – deve, comunque, sottoporsi ad una seconda valutazione “istituzionale” per accedere alla rimborsabilità.
6. Tali procedure hanno costretto i “Centri Prescrittori” (se non centri TAO già strutturati per tale servizio) ad una riorganizzazione mediante la creazione di ambulatori dedicati alla valutazione per la rimborsabilità con consumo di tempo e di risorse sia cliniche che sociali.
7. La non corretta informazione di vari operatori sanitari, spesso, determina invii impropri di pazienti al “Centro Prescrittore” che non risultano idonei, talvolta, alla prescrivibilità e/o alla rimborsabilità oppure, talvolta, alla sola prescrivibilità dei NAO, determinando delusioni e contenziosi con i pazienti.
8. I “Centri Prescrittori” devono necessariamente essere forniti di un computer in rete per accedere al sito AIFA. Tale dotazione non è sempre disponibile, soprattutto negli ambulatori territoriali. L’accesso al sito AIFA, spesso, risulta difficile e la compilazione del Piano Terapeutico è lenta e complessa, richiedendo minimo 20 minuti a paziente. Tempo non in linea con le “tempistiche” calcolate per una routinaria pratica clinica.
9. Il follow-up dei pazienti in terapia con NAO viene effettuato con diverse modalità organizzative: presa in carico del Centro TAO prescrittore, presa in

carico del “Centro Prescrittore” o del “medico prescrittore”. Nella Regione Lazio si è condiviso il percorso di follow-up tra “Centro prescrittore” (disponibile per complicanze maggiori) e il Medico di Medicina Generale per il follow-up di routine, che coincide al rinnovo della prescrizione o in caso di eventi avversi.

Si vede come queste criticità possano essere un fattore a sfavore della decisione della terapia con NAO, che invece ha dimostrato di essere una più che valida alternativa al Warfarin, sia dal punto di vista della sicurezza che dei risultati clinici. (28)

LE PRINCIPALI CONTROINDICAZIONI DEI FARMACI ANTICOAGULANTI

Riportiamo ora le principali controindicazioni dei farmaci anticoagulanti, così come riportati dalla scheda tecnica.

Ricordiamo che, per quanto riguarda i NAO, il primo farmaco ad entrare in commercio (nel 2008) è stato il Dabigatran, con il nome di Pradaxa, e nel 2011 la Commissione Europea dell'EMA lo ha approvato per la prevenzione di ictus e embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

Segue il Rivaroxaban (Xarelto), che ha avuto la stessa storia del Dabigatran, ed è in commercio in Italia dal 2011 con le stesse indicazioni.

Abbiamo poi l'Apixaban (Eliquis), approvato dall'EMA a gennaio 2013, e infine l'Edoxaban, di più recente approvazione. Questo farmaco infatti, in commercio con il nome di Lixiana, ha ricevuto l'approvazione dall'EMA solo nel 2015, ed è in commercio in Italia dall'anno successivo.

Controindicazioni comuni ai quattro NAO:

- emorragia in atto
- ulcerazione gastrica recente o in corso
- neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento
- recente traumatismo cerebrale o spinale
- intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico
- recente emorragia intracranica
- varici esofagee accertate o sospette
- malformazioni arterovenose
- aneurismi vascolari o disfunzioni vascolari maggiori a livello intraspinale o intracerebrale
- epatopatie associate a coagulopatia e rischio emorragico significativo (cirrosi con Child Pugh B o C)

Inoltre il Rivaroxaban riporta come ulteriore controindicazione gravidanza e allattamento e il Dabigatran grave insufficienza renale e protesi valvolari cardiache.

Per quanto riguarda i vecchi anticoagulanti, ricordiamo il Warfarin e l'Acenocumarolo (in commercio con il nome di Sintrom).

Il Warfarin ha le seguenti controindicazioni, alcune come si vede in comune con i più recenti NAO:

- gravidanza e minaccia di aborto (eclampsia e preeclampsia)
- discrasie ematiche con rischio emorragico
- intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico, o associato a grandi traumatismi
- ulcerazione gastrica recente o in corso
- tendenze emorragiche tratto genitourinario
- tendenze emorragiche tratto respiratorio
- aneurismi vascolari o disfunzioni vascolari maggiori a livello intraspinale o intracerebrale
- pericarditi e endocarditi batteriche

- impossibilità a eseguire INR
- alcolismo, psicosi, o generale mancata collaborazione del paziente
- anestesia lombare o regionale maggiore
- ipertensione maligna
- deficit di vitamina C
- poliarterite

Riportiamo infine le controindicazioni dell'Acenocumarolo:

- gravidanza
- pazienti non collaboranti
- discrasie ematiche con rischio emorragico
- intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico, o associato a grandi traumatismi
- ulcerazione gastrica recente o in corso
- tendenze emorragiche tratto genitourinario
- tendenze emorragiche tratto respiratorio
- pericarditi e endocarditi batteriche
- ipertensione maligna
- insufficienza epatica grave
- insufficienza renale grave
- aumentata attività fibrinolitica come dopo operazioni su polmoni, prostata, utero e nelle pancreatiti acute
- grave insufficienza circolatoria con stasi epatica

Si vede come le controindicazioni spesso coincidano; del resto viene precisato sia nella scheda tecnica del Warfarin che dell'Acenocumarolo che questi farmaci sono controindicati *“in qualunque condizione fisica, localizzata o generale, o in qualsiasi circostanza personale per cui il rischio di emorragia possa essere maggiore del beneficio clinico atteso”*.

LE INDICAZIONI ALL'ANTICOAGULAZIONE IN EUROPA PRIMA DEL 2016

Le linee guida precedenti della ESC risalgono al 2010, in cui ricordiamo erano in studio i NAO, che dovevano ancora ricevere l'indicazione per il trattamento della fibrillazione atriale, anche se il Dabigatran era già in commercio. (29)

Come si può vedere dalla tabella con un punteggio CHA₂DS₂VASc superiore a 2 viene raccomandata la terapia antitrombotica; viene precisato che, oltre ai VKa, e nel caso in cui il paziente abbia un HAS BLED maggiore di 3, può essere preso in considerazione il Dabigatran.

Nel caso in cui il punteggio sia uguale a 1, le linee guida propongono sia la terapia anticoagulante che antiaggregante, consigliando comunque di preferire la prima alla seconda (che sarà definitivamente eliminata dalle nuove linee nel 2016).

L'aspirina viene anche consigliata nel caso in cui non vi siano fattori di rischio, anche se viene sempre precisato che sarebbe comunque preferibile non fare alcuna terapia piuttosto che prescrivere l'aspirina nella prevenzione di eventi trombotici.

Risk category	CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Recommended antithrombotic therapy
One 'major' risk factor or ≥ 2 'clinically relevant non-major' risk factors	≥ 2	OAC
One 'clinically relevant non-major' risk factor	1	Either OAC or aspirin 75-325 mg daily. Preferred: OAC rather than aspirin.
No risk factors	0	Either aspirin 75-325 mg daily or no antithrombotic therapy. Preferred: no antithrombotic therapy rather than aspirin.

AF = atrial fibrillation; CHA₂DS₂-VASc = cardiac failure, hypertension, age ≥ 75 (doubled), diabetes, stroke (doubled)-vascular disease, age 65-74 and sex category (female); INR = international normalized ratio; OAC = oral anticoagulation, such as a vitamin K antagonist (VKA) adjusted to an intensity range of INR 2.0-3.0 (target 2.5).



Major risk factors	Clinically relevant non-major risk factors
Previous stroke	CHF or moderate to severe LV systolic dysfunction [e.g. LV EF \leq 40%]
TIA or systemic embolism	Hypertension
Age \geq 75 years	Diabetes mellitus
	Age 65-74 years
	Female sex
	Vascular disease

AF= atrial fibrillation; EF = ejection fraction (as documented by echocardiography, radionuclide ventriculography, cardiac catheterization, cardiac magnetic resonance imaging, etc.); LV = left ventricular; TIA = transient ischaemic attack.



E prima del 2010?

Il precedente aggiornamento risale a dieci anni prima, e possiamo fare riferimento al “ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary”. (30)

In questo trattato viene fatto un riassunto delle principali linee guida esistenti; non si parla di CHA2DS2VASc ma di “alto fattore di rischio per evento tromboembolico” (vedi tabella), per il quale viene consigliata la terapia anticoagulante con Warfarin. Già in questo periodo viene manifestata la minor efficacia dell’aspirina per la prevenzione dell’evento tromboembolico, anche se la si consiglia nei pazienti fibrillanti ipertesi o diabetici.

TABLE 9. Published Risk-Stratification Schemes for Primary* Prevention of Thromboembolism in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation

Source	High Risk	Intermediate Risk	Low Risk
Atrial Fibrillation Investigators (194)†	Age greater than or equal to 65 years History of hypertension Coronary artery disease Diabetes		Age less than 65 years No high-risk features
American College of Chest Physicians (193)	Age greater than 75 years History of hypertension Left ventricular dysfunction‡ More than 1 intermediate risk factor	Age 65–75 years Diabetes Coronary artery disease Thyrotoxicosis	Age less than 65 years No risk factors
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (186)	Women greater than 75 years Systolic BP greater than 160 mm Hg Left ventricular dysfunction‡	History of hypertension No high-risk features	No high-risk features No history of hypertension

BP indicates blood pressure. Patients are classified on the basis of the presence or absence of any risk factor.

Adapted with permission from Am J Med, Vol. 109, Pearce et al., Assessment of these schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation, pp. 45–51, © 2000, with permission, from Excerpta Medica, Inc. (195).

*Patients with AF and prior thromboembolism are at high risk of stroke, and anticoagulation is indicated for secondary prevention in such cases.

†Did not distinguish high-risk from intermediate-risk patients.

‡Left ventricular dysfunction refers to moderate to severe wall motion abnormality assessed globally by 2-dimensional echocardiography, reduced ejection fraction, fractional shortening less than 0.25 by M-mode echocardiography, or clinical heart failure.

METODI DELLO STUDIO

Punto di partenza: il report dell' Università Tor Vergata del 2015

Il nostro studio, come già accennato, ha come punto di partenza un report del 2015, dal titolo "*L'impatto dei nuovi anticoagulanti nella pratica medica e sulla profilassi della Fibrillazione Atriale a livello regionale*" presente nel 12° Rapporto Sanità, promosso dall'Università di Roma "Tor Vergata".

Lo scopo di questo report era duplice:

- analizzare la percezione dei medici di medicina generale sul trattamento e la presa in carico dei pazienti in profilassi con anticoagulanti;
- analizzare le evidenze sulle modifiche intervenute nella quota di pazienti in profilassi, dopo l'introduzione dei NAO.

E' stato utilizzato allo scopo un questionario con il metodo CAPI (*Computer Assisted Personal Interviewing*), al quale hanno risposto 477 MMG (Medici di Medicina Generale)(77,6% maschi e 23,3% femmine) per la maggior parte (95,2%) dediti al servizio di assistenza primaria.

E' stato innanzitutto chiesto a questi medici di esprimere una loro valutazione su alcune criticità rilevabili per le singole terapie prese in considerazione.

Ne emerge come le maggiori criticità individuate dai MMG sono, per i pazienti in terapia con TAO, l'aderenza agli stili di vita ma anche la sicurezza del trattamento; mentre per i pazienti trattati con i NAO, le criticità sono l'elevato costo del trattamento, il basso numero di specialisti autorizzati alla prescrizione, ma anche la scarsa disponibilità degli stessi alla prescrizione.

Figura 14b.4. Distribuzione % del peso attribuito ad alcuni fattori per i pazienti in TAO

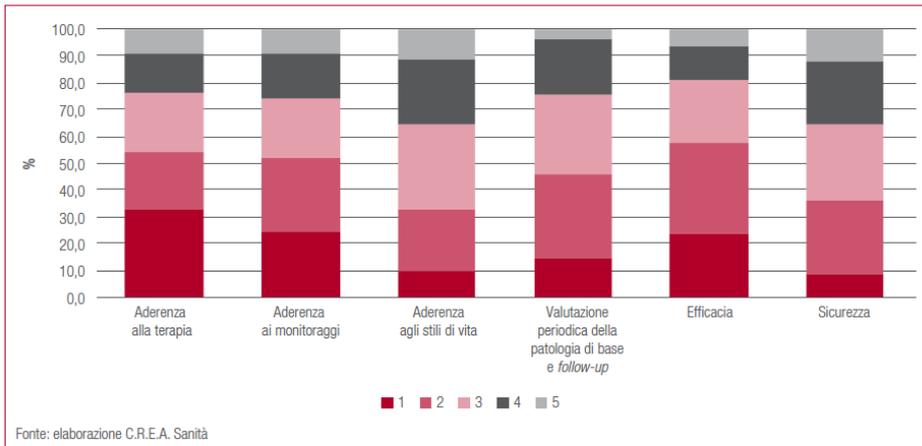


Figura 14b.5. Distribuzione % del peso attribuito ad alcuni fattori per i pazienti in NAO

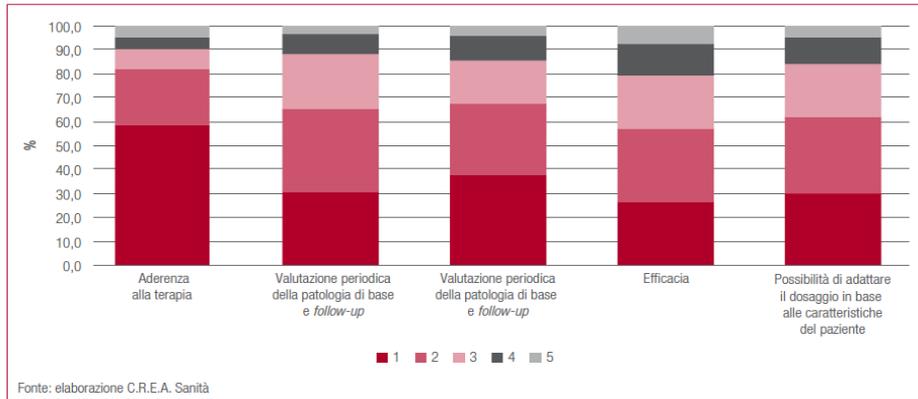
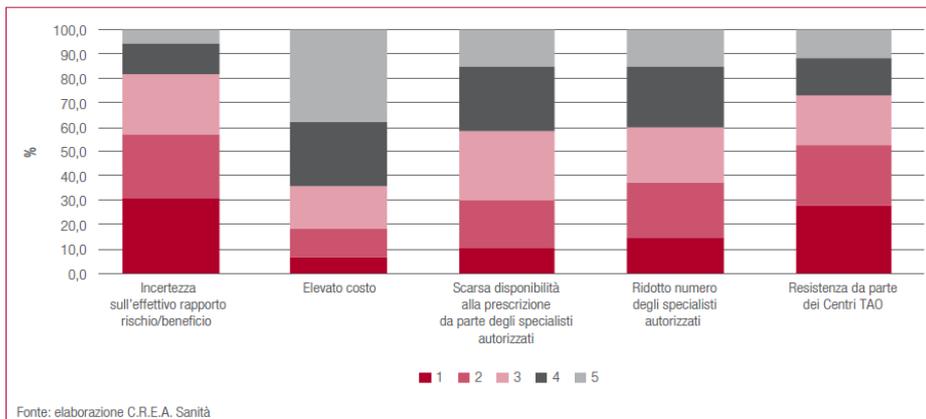


Figura 14b.6. Distribuzione % del peso attribuito a fattori che condizionano diffusione NAO



Per quanto riguarda i pazienti trattati con ASA la criticità maggiore viene rinvenuta nella sicurezza del trattamento ma anche nella sua efficacia.

Un altro elemento degno di nota emerso da questa indagine è che oltre l'80% dei MMG rispondenti prescriverebbe un NAO in autonomia.

La seconda parte di questo report, che riveste per noi maggiore interesse in quanto punto di partenza per il nostro studio, utilizza alcune evidenze di una ricerca a proposito della profilassi della FA a livello nazionale, valutando anche le percentuali per ciascuna regione.

Come guida per stimare la prevalenza di FA è stato utilizzato lo studio “ Zoni-Berisso et al.” condotto su un campione di circa 300.000 soggetti iscritti al Servizio Sanitario Nazionale, sostanzialmente sovrapponibile, per caratteristiche strutturali (sesso e distribuzione per età) e geografiche, alla popolazione italiana.

Lo studio citato, oltre al tasso di prevalenza di FA per sesso e classe di età, permette la stratificazione per livello di rischio tromboembolico secondo il punteggio CHADS2. (31)

I dati di consumo relativamente agli anticoagulanti orali sono stati invece rilevati da *Incontinental Marketing Services* (IMS), distintamente per i quattro principi in commercio: Warfarin, Apixaban, Rivaroxaban e Dabigatran (Epixaban è uscito in Italia solo a giugno 2016).

Le quantità consumate sono state rilevate in UMF (Unità Minime Frazionabili); per la trasformazione delle UMF in DDD (*Defined Daily Dose*, corrispondente ad un'ipotetica dose giornaliera di un farmaco impiegato nel trattamento di un adulto con riferimento all'indicazione terapeutica principale) e quindi in potenziali trattati, è stato fatto riferimento alle *Guidelines for ATC Classification and DDD assignment 2016*.

Vediamo dunque nella tabella la percentuale dei pazienti con FA fortemente eleggibili al trattamento con anticoagulante orale (valutati come pazienti con CHAD2 maggiore a 2) potenzialmente trattati (in profilassi) secondo i consumi rilevati nel 2015 e secondo la definizione delle DDD.

A livello nazionale la stima si attesta sul 43,7% (2015), un livello certamente ancora insufficiente, sebbene in forte crescita rispetto all'anno precedente, in cui risultava del 31,3%.

La distribuzione regionale della quota dei soggetti trattati risulta fortemente difforme, con un valore massimo del 52,5% in Veneto e uno minimo del 22,9% in Sicilia.

Anche il ricorso ai NAO risulta fortemente difforme: a livello regionale la Sardegna raggiunge il 64,3%, mentre nella provincia autonoma di Trento è solo del 12,0%.

Tabella 14b.3. Pazienti con FA e CHADS2 \geq 2, potenzialmente trattati con qualsiasi anticoagulante o con NAO, stratificati per Regione

Regioni	Quota trattati 2015	Quota trattata con NAO 2015
Piemonte	45,2%	32,1%
Valle d'Aosta	47,9%	30,9%
Lombardia	41,9%	29,8%
Prov. Auton. BZ	46,7%	27,0%
Prov. Auton. TR	46,3%	12,0%
Veneto	52,5%	18,7%
Friuli Venezia Giulia	49,3%	29,3%
Liguria	52,2%	48,9%
Emilia Romagna	48,1%	24,1%
Toscana	47,1%	36,5%
Umbria	51,0%	38,4%
Marche	49,3%	37,8%
Lazio	39,0%	51,4%
Abruzzo	37,6%	39,6%
Molise	35,7%	33,3%
Campania	45,7%	47,7%
Puglia	51,0%	46,0%
Basilicata	44,8%	46,0%
Calabria	38,8%	44,1%
Sicilia	22,9%	40,6%
Sardegna	41,4%	64,3%
Totale	43,7%	36,4%

Fonte: elaborazione C.R.E.A. Sanità

Bisogna dire, comunque, che la FA è caratterizzata da un netto incremento del tasso di prevalenza al crescere dell'età, il quale determina, a livello regionale, significative differenze del numero di pazienti in funzione della composizione della popolazione.

Si evidenzia però da questa indagine quanto sia significativo il problema della profilassi dei pazienti fibrillanti a rischio ictus.

Già un'analisi condotta dall'OSMED relativa agli anni 2004-2008 aveva messo in evidenza come la quota di pazienti con FA ad alto rischio di ictus in profilassi fosse solo del 38%, e del 32% per i pazienti a rischio moderato.

Nell'analisi OSMED sono stati definiti come ad alto rischio quei pazienti che corrispondevano ad almeno uno dei seguenti criteri:

- presenza di patologie ischemiche cerebrali e/o tromboembolismo venoso/embolia polmonare
- età > 75 anni con ipertensione, diabete o malattie vascolari periferiche
- malattie valvolari o scompenso cardiaco

Invece sono stati definiti pazienti a rischio moderato coloro che corrispondevano ad almeno un criterio tra i seguenti:

- età > 65 anni, in assenza di patologie ischemiche cerebrali e/o malattie valvolari;
- età < 75 anni, con ipertensione, diabete o malattie vascolari. (32)

Le stime, condotte per l'anno 2015, segnalano un significativo miglioramento della situazione, ma nonostante questo, i livelli sono ancora lontani dal target ottimale, con una media del 43,7% e 5 Regioni ancora sotto il 40%.

L'arrivo dei NAO ha sicuramente introdotto significative modifiche dei consumi: le differenze regionali sono elevatissime (oltre 5 volte: 64,3% vs. 12,0%).

La conclusione di questa analisi è che, analizzando la quota di copertura della profilassi per FA, alla luce dell'impatto generato dai NAO sul mercato italiano, e dell'evidenza (OSMED e Zoni-Berisso et al.) si ritiene che la quota di pazienti FA ad alto rischio in profilassi risulti in Italia ancora del tutto insoddisfacente, per quanto viene ammesso che la questione necessita di ulteriori approfondimenti.

E' da questo report che prende spunto il nostro studio, che si propone di andare a indagare le cause di questa mancata scoagulazione nell'ambito di una realtà più ridotta, ma certamente significativa, che è quella del nostro capoluogo ligure, valutando l'appropriatezza della terapia anticoagulante nei fibrillanti in una percentuale di popolazione rappresentativa di quella genovese.

Bisogna intanto precisare che analizzando il report del 2015 appaiono già evidenti alcune criticità. Tanto per iniziare la quota di pazienti non trattati appare sovrastimata (come ammette lo studio stesso) in quanto non tutti i pazienti possono ricevere trattamento anticoagulante, per esempio se terminali, o a causa di sanguinamenti maggiori, oppure in caso di pazienti oncologici (*vedi controindicazioni farmaci*).

Un altro punto importante da notare è che, secondo questa indagine, la percentuale di pazienti ad alto rischio ictus in terapia anticoagulante presenti in Liguria è il 52,2%, sicuramente superiore rispetto alla media, ma decisamente bassa se si pensa alla percentuale di anziani presenti sul territorio, che secondo i dati ISTAT ha raggiunto il 28,2% nel 2016.

Fatte queste premesse, entriamo nei particolari del nostro studio.

MATERIALI E METODI DELLO STUDIO: scelta dei medici e programma MilleWin

Sono stati selezionati un gruppo di medici appartenenti alla stessa AFT (aggregazione funzionale territoriale) del distretto 12 , Val Bisagno.

Le AFT (nate con il decreto Balduzzi del 2012) sono raggruppamenti funzionali mono professionali di MMG che condividono, in maniera strutturata, obiettivi e percorsi assistenziali, strumenti di valutazione della qualità assistenziale e linee guida. Ogni AFT abbraccia un bacino di circa 30.000 utenti e coinvolge circa 20 MMG.

Sono stati contattati medici appartenenti alla AFT 22, in maniera casuale, e hanno risposto alla richiesta 7 medici, tutti maschi.

Come possiamo essere sicuri che il campione sia significativo? A questo proposito vanno considerati due aspetti.

Per prima cosa, vediamo che il campione di medici scelto è abbastanza rappresentativo della popolazione generale di medici di famiglia genovesi, per quanto riguarda la media di età e sesso dei medici stessi.

Secondo i dati del Ministero della Salute aggiornati al 2011, il 59% dei Medici di Medicina Generale ha conseguito la laurea da oltre 27 anni; questa percentuale si ritrova nel nostro campione di medici, dei quali 4 su 7 hanno conseguito la laurea prima del 1990 (quindi il 57%).

Inoltre, la percentuale di uomini è comunque maggiore di quella delle donne tra i medici di famiglia (72%, dati FIMMG 2011), dunque è ragionevole che in un campione selezionato casualmente siano presenti solo medici di sesso maschile.

Per di più bisogna considerare che il campione di pazienti a cui facciamo riferimento è un campione molto grande, in quanto ogni medico ha una media di 1350 pazienti in attivo, di cui circa 60 con fibrillazione atriale; è facilmente intuibile che maggiore sarà la numerosità del campione, più esso sarà attendibile ai fini di uno studio.

Per essere sicuri di aver prelevato un campione significativo, abbiamo inoltre considerato la varianza della popolazione in studio.

La varianza è una misura del grado di variazioni o oscillazioni presenti, relativamente al parametro che vogliamo stimare, nella popolazione.

Una popolazione in cui il parametro da misurare presenta ampie oscillazioni ha una varianza elevata; una popolazione in cui le oscillazioni sono scarse ha una varianza bassa. È intuitivo che la precisione di un campione è maggiore quando la popolazione da cui è stato estratto è tendenzialmente omogenea, mentre è minore quando la popolazione è eterogenea.

Per chiarire, in una popolazione di individui tutti uguali basterebbe esaminarne uno solo per avere un campione significativo.

Nel nostro caso, potremmo dire che la varianza è piuttosto bassa, in quanto la popolazione genovese è piuttosto omogenea nelle varie zone per quanto riguarda il parametro per noi d'interesse, ovvero la fibrillazione atriale.

E' importante notare che la frequenza della patologia in questione non è influenzata da fattori economici, sociali, o comunque fattori che possono variare in base alla zona di provenienza dei pazienti, in quanto il principale fattore di rischio per la fibrillazione atriale è l'età avanzata, e la popolazione anziana è distribuita in modo piuttosto equivalente sul territorio genovese.

Per la precisione, nella Val bisagno, zona di provenienza dei nostri pazienti, la percentuale di popolazione sopra i 65 anni è il 27,2%, che coincide esattamente con la media calcolata sull'intero territorio genovese (dati Istat).

Per quanto riguarda l'altro parametro d'interesse del nostro studio, ovvero la mancanza di terapia anticoagulante, vediamo che questo dipende fundamentalmente dal medico, e abbiamo già detto che in questo senso il nostro campione di medici può considerarsi significativo.

Per raccogliere i dati è stato utilizzato il programma MilleWin, ovvero una cartella clinica informatica, che consiste in un software che viene fornito gratuitamente ai medici di famiglia e che permette di raccogliere i dati di tutti i pazienti, dividere le problematiche di ciascuno per argomento e aggiornare le terapie.

E' inoltre possibile con questo programma creare delle statistiche e fare delle estrazioni, classificando i pazienti in base a determinati parametri.

Per poter quindi trovare agevolmente i pazienti fibrillanti non trattati, abbiamo utilizzato una *query*, che in informatica corrisponde all'interrogazione di un utente a un database.

```
[SQL]
select today() "data_estrazione",A.DATANASC,(days(A.DATANASC, today())/365) AS Eta,
A.SESSO,A.DATASCELTA,

case
when EXISTS
(SELECT V_PROBLEMI.CODICE
FROM V_PROBLEMI
WHERE V_PROBLEMI.CODICE = A.CODICE
AND V_PROBLEMI.PROBLEMA LIKE '%fibrill%')
THEN 1
ELSE 0
end "Fibrillazione ",

case
when EXISTS (SELECT V.CODICE from v_accertamenti V WHERE V.codice = a.codice AND
V.accertamento like '%CARDIOL%') THEN 1 ELSE 0 end v_CARDIOLOGICA,

case when EXISTS
(SELECT V_TERAPIE.CODICE from v_terapie WHERE v_terapie.codice = A.codice and
V_TERAPIE.ATC LIKE 'B01AA%')
THEN 1 ELSE 0 END TAO,

case when EXISTS
(SELECT V_TERAPIE.CODICE from v_terapie WHERE v_terapie.codice = A.codice and
V_TERAPIE.ATC LIKE 'B01AE0%')
THEN 1 ELSE 0 END DABIGATRAN,

case when EXISTS
(SELECT V_TERAPIE.CODICE from v_terapie WHERE v_terapie.codice = A.codice and
V_TERAPIE.ATC LIKE 'B01AF%')
THEN 1 ELSE 0 END ALTRI_NAO,
A.codmedico

From V_pazienti a
```

La query è stata applicata utilizzando l'applicazione MilleUtility di Millewin; riportiamo per completezza il processo:

STATISTICHE -> impostazioni SQL personali -> nuovo -> riprende (dalla query) -> salva -> applica -> esamina intero archivio -> esegui

In questo modo si può ottenere un file Excel dove tutti i pazienti sono classificati in base ai seguenti parametri: fibrillazione atriale, terapia con NAO, terapia con TAO, terapia con Dabigatran, visita cardiologica.

Inoltre di ogni paziente viene riportata la data di nascita, il sesso, e la data in cui si è registrato con quel medico curante.

Utilizzando la funzionalità “ordina e filtra” di Excel è possibile quindi selezionare i pazienti fibrillanti che non sono in terapia con nessun anticoagulante.

Una volta completato questo processo, abbiamo esaminato ciascuno di questi pazienti utilizzando la cartella informatica MilleWin (grazie alla data di nascita e al sesso si può risalire facilmente alla cartella di ciascun paziente) e chiedendo al curante stesso, in modo da chiarire le cause della mancata scoagulazione e verificare se fossero appropriate o meno.

In aggiunta a questo, per ogni paziente non in trattamento è stato calcolato lo score CHA2DS2VASc, valutandolo al momento dell'ultimo episodio di fibrillazione, per vedere se vi fosse l'indicazione a non scoagularlo oppure no, considerando il momento in cui l'episodio è avvenuto.

Questo è importante, considerando il fatto che alcuni episodi risalgono a un periodo precedente l'uscita dei NAO, e, come visto in precedenza, le linee guida europee sono cambiate nel tempo.

Detto questo, vanno ora fatte alcune considerazioni importanti per quanto riguarda questo procedimento, che presenta sicuramente dei vantaggi ma anche alcune criticità.

Tanto per cominciare si parte dal presupposto che l'archivio dei dati sia aggiornato, e questo non è sempre vero.

Il problema non si pone tanto nel caso in cui non sia segnata una terapia che invece il paziente segue (in tal caso chiedendo spiegazioni al medico curante in merito ai pazienti non trattati si può risolvere il problema), ma nel caso in cui sia segnata una terapia che in realtà il paziente non sta seguendo. Questi pazienti in questo modo sfuggirebbero alla selezione, in quanto segnati come scoagulati e non selezionati dal programma.

C'è da dire però che questa eventualità è abbastanza rara, in quanto al momento della visita il medico può vedere chiaramente quali farmaci il paziente sta prendendo e chiarire con lui eventuali discordanze del programma rispetto alla terapia effettiva. Inoltre il programma stesso avvisa con delle note il medico nel momento in cui le prescrizioni vanno aggiornate, per cui lui stesso può rapidamente cancellare il farmaco dall'elenco se il paziente non ne fa più uso.

Inoltre va fatta un'ulteriore specificazione per quanto riguarda i nuovi anticoagulanti orali. Essi vengono prescritti tramite un piano terapeutico che viene rinnovato autonomamente dal paziente recandosi presso la ASL di riferimento, sotto richiesta del proprio cardiologo (vedi capitolo precedente).

Per questo motivo, mancando il passaggio dal medico curante, spesso queste terapie non vengono segnate, e il paziente risulta non trattato quando in realtà lo è.

Anche in questo caso il problema può essere facilmente superato chiedendo spiegazioni al medico stesso, che tra l'altro in alcuni casi segna direttamente sul programma la nota riguardo il rinnovo del piano terapeutico.

Per questi motivi abbiamo ritenuto importante la scelta di aggiungere nella query l'eventuale visita cardiologica, in quanto spesso la presenza di una visita cardiologica in un paziente apparentemente non scoagulato può essere indice di una presa in carico del problema da parte del cardiologo, con il risultato che il paziente si presenta meno spesso dal medico curante, il quale non gli prescrive personalmente la terapia, che risulta pertanto assente.

D'altro canto bisogna precisare che essendo l'estrazione e la ricerca dei pazienti un procedimento semplice e rapido, per il quale non è necessaria la presenza del medico stesso (almeno nell'immediato), ciò ha permesso di coinvolgere un buon numero di medici, indipendentemente dalla quantità di tempo che hanno messo a disposizione.

Questo permette di evitare una preselezione involontaria dei medici, in quanto se più disponibili a collaborare allo studio potrebbero essere di conseguenza più precisi e aggiornati per quanto riguarda l'archivio pazienti, e con ogni probabilità più precisi

anche nell'assegnare la terapie; questo avrebbe potuto inficiare lo studio, rendendo i risultati non significativi.

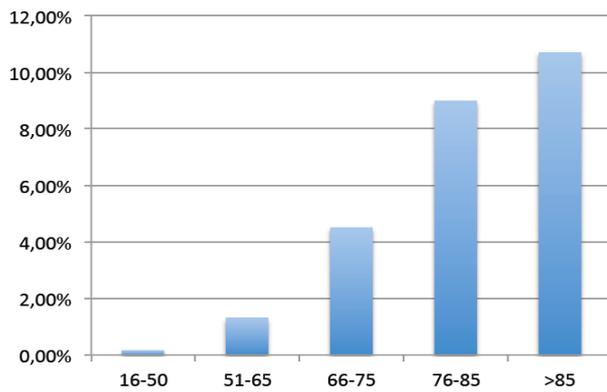
RISULTATI E CONCLUSIONI

Hanno partecipato allo studio 10.097 pazienti, di cui 313 affetti da fibrillazione atriale, con una percentuale del 3,09% rispetto al totale. Notiamo che questa percentuale si discosta decisamente dalla media italiana, che risulta essere 1,85%, secondo i dati dello studio ISAF del 2013 citato precedentemente. Va precisato che il precedente studio denotava un aumento di frequenza andando dalle regioni meridionali verso quelle settentrionali, con punte al nord superiori al 2,30%.

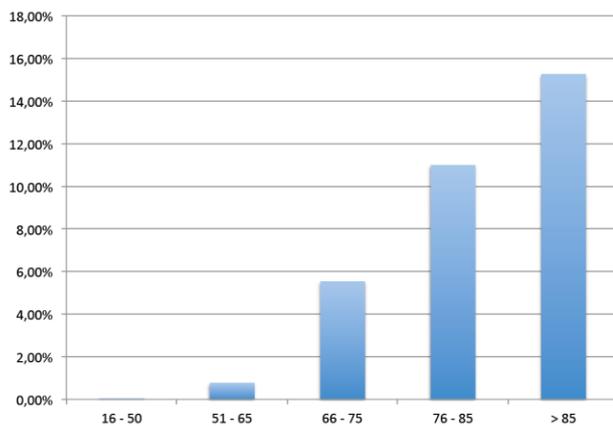
Inoltre consideriamo che l'età media nella regione Liguria è 48,01 anni, decisamente più alta rispetto all'età media italiana, che si attesta sui 44,02 anni (dati Istat), il che spiega l'alta percentuale di fibrillanti nel nostro campione.

Vediamo ora la distribuzione della fibrillazione rispetto alle fasce d'età; come atteso, si verifica un aumento della percentuale di pazienti affetti mano a mano che aumenta l'età anagrafica, concorde con l'analisi dello studio ISAF 2013.

Notiamo infatti che nella fascia di età tra 16 e 50 anni la percentuale di fibrillanti è 0,05 %, nella fascia tra 51 e 65 è 0,76%, nella fascia tra 66 e 75 è 5,52%, nella fascia tra 76 e 85 è 10,99% e infine arriva al 15,26% nei pazienti con età uguale o superiore a 86 anni.



dati studio ISAF



dati del nostro studio

Effettuando la query sul totale dei pazienti, e tramite l'estrapolazione effettuata con Excel, abbiamo selezionato 101 pazienti (48 uomini e 53 donne) che risultavano dal software affetti da fibrillazione atriale ma privi di terapia anticoagulante.

Andando ad analizzare ciascuna cartella clinica, abbiamo rilevato che di questi 101 pazienti, 21 avevano in realtà il piano terapeutico per i NAO, di conseguenza il numero di pazienti effettivamente privi di trattamento anticoagulante si assesta ad 80 (41 uomini e 39 donne).

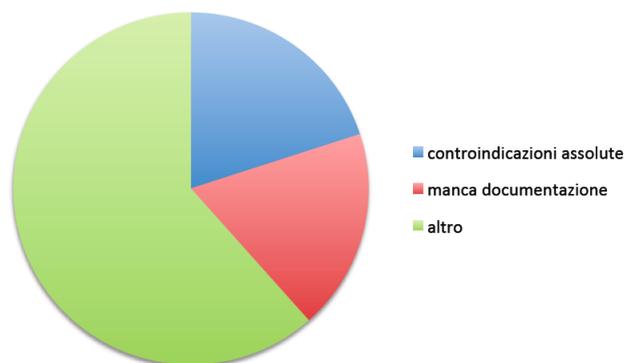
E' stato calcolato il CHA2DS2VASc score per ciascuno di questi pazienti, considerando meritevoli di trattamento, come da linee guida, tutti coloro che avessero almeno un fattore di rischio escluso il sesso, quindi tutti gli uomini con CHA2DS2VASc maggiore o uguale a 1, e le donne con punteggio maggiore o uguale a 2.

Abbiamo ottenuto quindi un totale di 65 pazienti con indicazione al trattamento, di cui 34 uomini e 31 donne.

Rapportando questo numero al totale dei pazienti fibrillanti con indicazione al trattamento, sia trattati che non (considerando quindi i pazienti affetti da fibrillazione che sono stati trattati come aventi tutti indicazione al trattamento), notiamo una percentuale del 21,81% di pazienti fibrillanti con indicazione al trattamento privi di terapia anticoagulante.

Questo numero si discosta decisamente dalla percentuale ritrovata nel report del 2015 già precedentemente citato, che aveva rilevato una percentuale di non trattati del 47,8%.

Siamo andati ad analizzare le cause della mancata scoagulazione di questo gruppo di pazienti.



Per prima cosa sono state ricercate eventuali controindicazioni assolute al trattamento, così come riportate dal foglietto illustrativo ufficiale dei farmaci, ed è emersa una percentuale del 20%, corrispondente a 13 individui, così suddivisa:

- 8 pazienti con carcinoma in atto al momento della diagnosi
- 2 con aneurisma aortico in attesa di intervento
- 1 paziente con una grave emorragia cerebrale
- 2 pazienti con ripetuti episodi di sanguinamenti al tratto gastrointestinale o respiratorio

Il restante gruppo, che comprende 52 individui (26 donne e 26 uomini), è composto da pazienti affetti da fibrillazione atriale, meritevoli di terapia anticoagulante, che però non sono stati trattati.

Notiamo che tutti questi pazienti, eccettuato 1, hanno ricevuto una visita cardiologica in seguito all'episodio; inoltre al momento della raccolta dati si trovavano tutti in ritmo sinusale.

Il 23,08% dei pazienti appartenenti a questo gruppo, corrispondente a 12 individui (6 donne e 6 uomini) ha avuto l'episodio (o gli episodi) di fibrillazione atriale in un'epoca precedente alla presa in carico del medico curante, di conseguenza mancava la documentazione necessaria per confermare la diagnosi; tutti questi pazienti hanno sempre riportato un ritmo sinusale agli ECG di controllo, e quindi non hanno iniziato il trattamento.

Infine, rimane un ultimo sottogruppo di pazienti, composto di 40 individui, 20 donne e 20 uomini, che tutt'ora risulta privo di trattamento anticoagulante.

Andando a controllare la cartella clinica di ciascun paziente, e parlando con i medici curanti, sono emerse le seguenti cause di mancato trattamento, che in alcuni casi si sovrapponevano:

- la presenza di un unico episodio documentato in anamnesi (27,50%)
- malattie psichiatriche e/o deficit cognitivi gravi di questi pazienti (7,32%)

- mancata prescrizione da parte del medico curante della terapia anticoagulante prescritta dal cardiologo (4,88%)
- rifiuto da parte del paziente di assumere la terapia (7,32%)

Inoltre abbiamo rilevato una percentuale del 19,51% di questi pazienti il cui ultimo episodio di fibrillazione atriale risale a prima del 2010, epoca nella quale gli antiaggreganti avevano ancora l'indicazione per la prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale secondo le linee guida, e che tuttora seguono questa terapia.

Infine, ricordiamo che tutti questi pazienti sono stati visti dal cardiologo tranne uno, il quale appartiene al gruppo di coloro che non sono stati trattati in quanto hanno avuto un unico episodio di fibrillazione.

Alla luce dei risultati ottenuti, è opportuno effettuare una serie di considerazioni.

La popolazione di pazienti esaminata dallo studio è sicuramente significativa per quanto riguarda la patologia in esame, in quanto la percentuale di pazienti affetti cresce con l'aumentare dell'età in maniera conforme alla popolazione italiana.

Importante notare che la percentuale di non trattati rilevata nel nostro campione, corrispondente al 21,8%, è decisamente inferiore rispetto a quella rilevata dal report del 2015, del 47,8%.

E' sicuramente un dato interessante, per quanto non si possa confrontare in maniera puntuale i due lavori, in quanto le metodologie utilizzate sono state diverse, a partire dallo score utilizzato per valutare l'alto rischio di ictus, in quanto nel rapporto sanità si è utilizzato il CHAD2, antenato del più recente CHA2DS2Vasc da noi utilizzato.

Sicuramente i dati del nostro studio sono più recenti, per cui va notato che nel 2015 i NAO avevano ottenuto l'indicazione come terapia preventiva della fibrillazione atriale non da molto, e l'Epixaban non era ancora stato messo in commercio.

L'aumento del consumo dei NAO in tempi più recenti è sicuramente una spiegazione plausibile della differenza riscontrata tra i due studi.

Andando ad analizzare i 65 pazienti fibrillanti non trattati, vediamo che solo il 20% aveva una controindicazione assoluta al trattamento, mentre il restante 80% rimane tuttora privo di terapia anticoagulante, nonostante vi siano le indicazioni. Va inoltre precisato che in questo gruppo di pazienti, composto da 52 individui, ben 42 (23 donne e 19 uomini), corrispondente al 80,78%, presenta un rischio di evento tromboembolico molto alto, quindi donne con CHA2DS2Vasc maggiore o uguale a 3, e uomini con CHA2DS2Vasc maggiore o uguale a 2.

Questo dimostra che sicuramente esiste un problema per quanto riguarda la prescrizione della terapia anticoagulante, come evidenzia il Rapporto Sanità del 2015 da cui siamo partiti.

Come visto precedentemente, abbiamo analizzato uno ad uno i 52 pazienti privi di controindicazioni ma con indicazione alla terapia.

Notiamo come siano stati tutti visitati dal cardiologo tranne 1; questo paziente ha avuto un unico episodio di fibrillazione atriale, e successivamente ha riportato un ritmo sinusale, di conseguenza il medico curante ha deciso di non trattarlo.

Per quanto riguarda i restanti 51 pazienti, la decisione di non trattarli è stata presa sia dal cardiologo che dal medico curante in maniera concorde, tranne una percentuale molto bassa (4,88%) in cui, per motivi che non siamo riusciti a chiarire, il medico non ha prescritto la terapia consigliata dal cardiologo.

Entrando nel merito delle altre cause di mancata prescrizione si possono notare alcune discrepanze tra quelle che sono le linee guida e la pratica clinica, in almeno due casi.

Il primo punto riguarda la terapia antiaggregante; anche se non sono stati quantificati, molti pazienti non in trattamento anticoagulante risultavano invece trattati con antiaggregante, sia per scelta del cardiologo ma anche per scelta del medico. Parlando con i curanti, è emerso che nella scheda tecnica di un

antiaggregante, il Plavix, nome commerciale del Clopidogrel, è presente la fibrillazione atriale come indicazione alla terapia, in alternativa agli anticoagulanti. E' chiaro che questo si pone in contrapposizione con le linee guida e la letteratura più recente, che conferma la mancata efficacia del Clopidogrel e in generale degli antiaggreganti come prevenzione degli ictus.

Bisogna ricordare che il 19,20% di questi pazienti ha avuto uno o più episodi prima del 2010, epoca nella quale sussisteva ancora l'indicazione al trattamento di prevenzione di eventi tromboembolici nella fibrillazione atriale per quanto riguarda i farmaci antiaggreganti.

Non essendo più stati documentati altri episodi nei periodi successivi, i pazienti, che hanno infatti presentato un ECG sinusale ai successivi controlli, sono rimasti privi di trattamento anticoagulante.

Un altro punto da considerare riguarda la classificazione della fibrillazione atriale e la presenza di un unico episodio documentato. Abbiamo già detto che il 29,7% dei pazienti non trattati (escludendo precedentemente coloro a cui mancava la documentazione dell'episodio di fibrillazione) non sono stati considerati meritevoli di terapia anticoagulante in quanto è stato documentato un unico episodio, a seguito del quale hanno riportato un ritmo sinusale all'ECG di controllo.

Spesso addirittura in questi pazienti la fibrillazione atriale è stata catalogata come un problema "chiuso" sulla cartella clinica MilleWin, e quindi non appariva nell'anamnesi del paziente nel momento in cui veniva aperta la cartella.

Anche in questo caso le linee guida non parlano di un unico episodio come di una possibile controindicazione/mancata indicazione ad effettuare la terapia anticoagulante.

Inoltre nelle linee guida si parla di fibrillazione atriale "silente", e secondo i dati di letteratura, molti pazienti presentano sia episodi di fibrillazione atriale sintomatica che episodi di fibrillazione atriale asintomatica, definita appunto silente.

Una revisione sistematica del 2013 (33) ha rilevato una percentuale dell'1,4% di pazienti sopra i 65 anni con fibrillazione atriale mai diagnosticata prima, tramite uno screening effettuato sia tramite misurazione del polso sia tramite ECG, e di questi pazienti il 67% è stato valutato ad alto rischio di ictus.

Si vede come quindi la presenza di un unico episodio documentato non possa essere considerata una mancata indicazione alla terapia, in quanto il paziente può aver avuto altri episodi, che essendo asintomatici sono sfuggiti ai controlli.

Un'ultima considerazione che può essere fatta è la differenza di rischio tra i due sessi.

In diversi studi, compreso un studio di coorte del 2014 e una meta analisi recente, effettuata nel 2016, (34) viene riportato come le donne affette da fibrillazione atriale abbiano un rischio maggiore di avere un evento tromboembolico rispetto agli uomini. Infatti lo score CHAD₂Vasc₂ riporta il sesso femminile come un fattore di rischio; nonostante ciò i pazienti vengono definiti ad alto rischio considerando uno score più alto per quanto riguarda le donne, non valutando quindi il fattore sesso, decisione che andrebbe sicuramente ulteriormente indagata.

Per quanto riguarda i pazienti del nostro studio, nel gruppo totale dei non trattati a rischio ictus (65 individui, 34 uomini e 31 donne) il 70,60 % degli uomini presentava un alto rischio ictus, con chad₂vasc₂ maggiore o uguale a 2, di cui il 66,67 % con chad₂vasc₂ maggiore o uguale a 3.

Per quanto riguarda le donne, il 90,32 % delle non trattate ha un alto rischio ictus, con chad₂vasc₂ maggiore o uguale a 3, ma di queste l'82,14 % ha chad₂vasc₂ maggiore o uguale a 4, di cui più della metà (52,56 %) con chad₂vasc₂ compreso tra 5 e 9.

Vediamo quindi come il problema delle differenze tra i due sessi sia un problema importante, che andrebbe sicuramente indagato ulteriormente.

La conclusione che si può trarre in seguito a queste considerazioni è che sicuramente sussistono alcune problematiche per quanto riguarda la terapia anticoagulante, anche se probabilmente la situazione è meno drammatica rispetto a quanto ritrovato nel report di Tor Vergata del 2015.

Probabilmente esiste un certo ritardo della classe medica ad adeguarsi alle nuove linee guida, motivo per cui si può credere che la situazione vada progressivamente migliorando nei prossimi anni; riteniamo comunque l'argomento non privo di interesse, e sarebbe utile approfondirlo in uno studio più ampio.

BIBLIOGRAFIA

(1)

- Rugarli, ARITMIE, G. Ferrario

(2)

- Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study)

(3)

- vedi (1)

(4)

- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;30:2969–2977c.
- Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050–3056.

(5)

- Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 2840–2848

(6)

- 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.

- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383: 955–962.

- Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijns HJ, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 2014;35:3365–3376.

- Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16:6–14.

- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: Patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423–434.

- Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A,

Wegscheider K, Treszl A, Meinertz T, Oeff M, Ravens U, Breithardt G, Steinbeck G. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemost* 2011;105:1010–1023

- Alonso-Coello P, Montori VM, Sola I, Schunemann HJ, Devereaux P, Charles C, Roura M, Diaz MG, Souto JC, Alonso R, Oliver S, Ruiz R, Coll-Vinent B, Diez AI, Gich I, Guyatt G. Values and preferences in oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation, physicians' and patients' perspectives: protocol for a two-phase study. *BMC Health Serv Res* 2008;8:221.
- Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J, Blendea D, Nattel S, De Bono J, Conroy JM, Hess PL, Guasch E, Halperin JL, Kirchhof P, MD GC, Camm AJ. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001179.
- Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:495–504.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;147: 590–592.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanan-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf

S, AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**364**:806–817.

- Frankel DS, Parker SE, Rosenfeld LE, Gorelick PB. HRS/NSA 2014 Survey of Atrial Fibrillation and Stroke: Gaps in Knowledge and Perspective, Opportunities for Improvement. *Heart Rhythm* 2015;**12**:e105–113
- Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alvrtsyan H, Rao Y, Walker D, Sander S, Miyasato G, Matchar D, Sanchez H. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;**6**:567–574.
- Donze J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, Aujesky D. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012;**125**:773–778.
- Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;**159**:677–685.

(7)

- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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**:263–272.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, ESC Committee for Practice Guidelines, 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). *Europace* 2010;12:1360–1420.

- Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC, Gillis AM, SamuelWann L, Camm AJ. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular Society. *Eur Heart J* 2013;34: 1471–1474.

(8)

- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
- Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015;65:635–642.
- Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1385–1394.
- Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, Bernard A, Angoulvant D, Ivanov F, Babuty D, Lip GY. Oral Anticoagulation and the Risk of Stroke or Death in Patients With Atrial Fibrillation and One Additional Stroke Risk Factor: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2016;149:960–968.

- Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2016; 47:1364–1367.

(9)

- Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 225–232.
- Lip GY, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost* 2015;114:826–834.

(10)

- Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713–719.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–1100.
- Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. 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.

(11)

- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500–1510.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L, ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016; 387:2302–2311

(12)

- Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423–430.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, Alings M, Goto S, Lewis BS, Rosenqvist M, Hanna M, Mohan P, Alexander JH, Diener HC, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503–511.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:3298–3304.

(13)

- Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M,

Grobbée DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219

(14)

- Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, Flechsenhar J, Neugebauer H, Juttler E, Grau A, Palm F, Rother J, Michels P, Hamann GF, Huwel J, Hagemann G, Barber B, Terborg C, Trostendorf F, Bazner H, Roth A, Wöhrle J, Keller M, Schwarz M, Reimann G, Volkmann J, Mullges W, Kraft P, Classen J, Hobohm C, Horn M, Milewski A, Reichmann H, Schneider H, Schimmel E, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Witte O, Gunther A, Neumann-Haefelin T, Racs AE, Nueckel M, Erbguth F, Kloska SP, Dorfler A, Kohrmann M, Schwab S, Huttner HB. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015;313:824–836

- Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2015;132:517–525.

(15)

- Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Sjölander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiology* 2016;1: 172–180.

(16)

- Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:159–166.
- Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, Fauchier L, Lip GY. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Am J Med* 2014;127:972–978

(17)

- Tang T, Liu J, Zuo K, Cheng J, Chen L, Lu C, Han S, Xu J, Jia Z, Ye M, Pei E, Zhang X, Li M. Genotype-Guided Dosing of Coumarin Anticoagulants: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015;20:387–394

(18)

- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AGHasselblad V, Ortel TL, BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging

Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823–833

(19)

- Raunso J, Selmer C, Olesen JB, Charlott MG, Olsen AM, Bretler DM, Nielsen JD, Dominguez H, Gadsboll N, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33: 1886–1892.
- Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GY, Svensson PJ, Sjalander A. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost* 2015;113:1370–1377.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157–164.

(20)

- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013;144:1555–1563.
- Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT(2)R(2) score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2014;146: 719–726.
- Gallego P, Roldan V, Marin F, Galvez J, Valdes M, Vicente V, Lip GY.

SAMe-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2014;127:1083–1088.

(21)

- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van deWerf F, REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369:1206–1214.

(22)

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RELY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.

- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.

(23)

- Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: Results of a physicians' survey. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014

(24)

- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527–539.
- Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, Raunso J, Tolstrup JS, Hansen PR, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a ‘real world’ nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011;106:739–749.
- Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014;16:631–638

(25)

- vedi (12)
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. European Heart Rhythm Association

Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625–651.

(26)

- Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6: 2599–2604.
- Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2014;36:297–306.
- Jun M, James MT, Manns BJ, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M, Perkovic V, Winkelmayr WC, Ma Z, Hemmelgarn BR. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ* 2015;350:h246

(27)

- Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, Noseworthy PA. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016; 117:69–75.

(28)

- dott.Fabrizio Ammirati,UOC Cardiologia,Ospedale GB Grassi Policlinico L. Di Liegro -ASL Roma D

(29)

- Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), 2010

(30)

- ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary, 2000

(31)

- vedi (2)

(32)

- OSMED, (2008), L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale
- anno 2008, Roma

(33)

- Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost* 2013;110:213–222

(34)

- Connor A Emdin, Christopher X Wong, ,Allan J Hsiao, Douglas G Altman, professor, Sanne AE Peters, ,Mark Woodward, Ayodele A Odutayo, DPhil ,Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies
- Andersson T1, Magnuson A2, Bryngelsson IL3, Frøbert O4, Henriksson KM5, Edvardsson N6, Poçi D4. Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident atrial fibrillation without concomitant diseases: a nationwide cohort study of 9519 patients. *Int J Cardiol*. 2014 Nov 15;177(1):91-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.092. Epub 2014 Oct 11

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio di cuore il professor Stimamiglio, per la disponibilità e l'aiuto durante tutto il lavoro;

Ringrazio inoltre i medici dott.Carraro, dott.Farese, dott.Gandolfi, dott.Lombardi, dott.Rizza e dott.Agostini, per la collaborazione e la partecipazione allo studio;

Ringrazio il prof.Giovanni Ridolfi, per il prezioso contributo;

Ringrazio infine la mia famiglia, per non avermi mai fatto mancare il suo sostegno durante il mio percorso di studi, e Matteo, per l'infinita pazienza dimostrata