

La fibrillazione atriale non valvolare: dati dall'Osservatorio delle Malattie Cardiovascolari della provincia di Trieste

Carmine Mazzone¹, Cosimo Carriere², Eliana Grande¹, Anna Maria Iorio¹, Giulia Barbati¹,
Massimo Zecchin², Laura Vitali Serdoz³, Giovanni Cioffi⁴, Luigi Tarantini⁵, Gianfranco Sinagra²,
Sabino Scardi⁶, Andrea Di Lenarda¹

¹Centro Cardiovascolare, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 1, Ospedale Maggiore e Università degli Studi, Trieste

²Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" e Università degli Studi, Trieste

³Oberärztin II, Medizinische Klinik Klinikum, Coburg, Germania

⁴Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Villa Bianca, Trento

⁵Dipartimento di Cardiologia, Ospedale San Martino, Belluno

⁶Scuola di Specialità in Cardiologia, Università degli Studi, Trieste

Background. Nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) is the most common arrhythmia in outpatients and is associated with increased mortality, thromboembolic and hemorrhagic events. Although several international studies have evaluated its prognostic impact in the real world, Italian data are still lacking. Our aim was to define the prevalence, comorbidity, treatment and outcome in a population of "real-life" outpatients with NVAf.

Methods. From 2009 to 2013, 21 282 consecutive patients referred to the Cardiovascular Center of Trieste were enrolled in the study. NVAf was defined in the absence of moderate-to-severe valvular disease, valvular interventions, rheumatic heart disease. Events evaluated in the follow-up included mortality, hospitalizations, thromboembolism and hemorrhage. Clinical data and events were derived from the cardiac regional electronic patient records and the ICD-9 hospital discharge records.

Results. 3379 patients (15.8%) had NVAf (35.6% paroxysmal, 34.5% persistent, 29.9% permanent); compared to the general population these patients were older, predominantly male, with hypertension, diabetes and history of stroke/transient ischemic attack and heart failure. Oral anticoagulant therapy was prescribed in 54% of cases, above all in persistent or permanent forms, in patients with higher CHA₂DS₂-VASc score and younger age. The rate of all-cause mortality, cardiovascular hospitalization, thromboembolic and hemorrhagic events during follow-up was higher in patients with NVAf than in the general population. The use of oral anticoagulant therapy reduced the incidence of thromboembolic events. CHA₂DS₂-VASc score emerged as an independent predictor of thromboembolic events in patients with paroxysmal (35% higher risk), persistent (40% higher risk) and permanent atrial fibrillation (34% higher risk than patients without atrial fibrillation).

Conclusions. In "real-life" outpatients NVAf is associated with older age, more comorbidities and increased cardiovascular events. CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores predict accurately the risk for thromboembolic and hemorrhagic events. Oral anticoagulation reduces thromboembolic events, but its use is limited to just half of the patients.

Key words. Anticoagulation therapy; Atrial fibrillation; Hemorrhage; New oral anticoagulants; Thromboembolism.

G Ital Cardiol 2015;16(6):361-372

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune aritmia nella pratica clinica^{1,2} ed è associata ad aumentata mortalità e morbilità per eventi clinici cardiovascolari^{3,4}. Dati di letteratura mostrano

come la FA aumenti con l'età: ha una prevalenza dell'1-2% nella popolazione generale, dello 0.7% nella fascia di età 55-59 anni, fino al 17.8% nei soggetti con età ≥85 anni⁵. Si stima che nel 2060 la prevalenza di FA in Europa e Stati Uniti sarà doppia rispetto ad oggi⁶⁻¹⁰.

Numerosi studi internazionali⁹⁻¹⁹ hanno analizzato le caratteristiche clinico-demografiche, il ruolo prognostico e l'impatto socio-economico della FA nel mondo reale. I dati su coorti italiane sono invece molto scarsi^{8,19-23}. In questo studio abbiamo analizzato l'epidemiologia, le strategie terapeutiche, le complicanze tromboemboliche ed emorragiche di un'ampia popolazione di pazienti "real life" con FA ad eziologia non val-

© 2015 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 03.11.2014; nuova stesura 06.02.2015; accettato 06.02.2015.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Carmine Mazzone Centro Cardiovascolare, AAS n. 1, Ospedale Maggiore, Via Slataper 9, 34125 Trieste
e-mail: carmine.mazzone@aas1.sanita.fvg.it

volare (FANV) consecutivamente arruolati nell'Osservatorio Cardiovascolare della provincia di Trieste. Inoltre, considerando la recente introduzione dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) (dabigatran, rivaroxaban ed apixaban) nella terapia dei pazienti con FANV²⁴⁻²⁶, abbiamo verificato l'eleggibilità potenziale al trattamento dei nostri pazienti in accordo con le determinazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ed i dati della letteratura.

MATERIALI E METODI

Osservatorio Cardiovascolare della provincia di Trieste

Dal 2003 le due strutture cardiologiche pubbliche della provincia di Trieste, il Centro Cardiovascolare dell'Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 1 e la Cardiologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", condividono la cartella elettronica cardiologica regionale Cardionet® (Insiel, Trieste) collegata all'Anagrafica Regionale.

I dati inseriti, insieme ai dati estratti dall'Anagrafica Regionale (stato vitale dei pazienti), dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) (dati sui ricoveri, DRG, ICD9-CM), dal Centro Unificato di Prenotazione delle prestazioni (prestazioni richieste/eseguite, priorità), dalla banca dati elettrocardiografica della provincia di Trieste, dalla banca dati della farmaceutica convenzionata, vengono inviati mensilmente in un Data Warehouse cardiologico regionale per l'analisi.

Popolazione dello studio

Nell'Osservatorio Cardiovascolare della provincia di Trieste nel periodo compreso tra il 1° novembre 2009 e il 31 ottobre 2013 sono stati arruolati 21 282 pazienti consecutivi, inviati dal medico di medicina generale (MMG) per un primo consulto specialistico cardiologico o per una rivalutazione in presenza di una nota cardiopatia, afferenti dal Pronto Soccorso o alla dimissione da reparti ospedalieri (Cardiologia, Medicina Interna, Neurologia, ecc.) per completamento di percorsi diagnostico-terapeutici. Di questi pazienti, 4353 (20.5%, di cui 2748 in ritmo sinusale e 1605 in FA) sono stati considerati "valvolari" quando avevano una diagnosi di cardiopatia reumatica o in presenza di steno-insufficienza mitralica e/o aortica moderata o severa, valvuloplastica o protesi valvolare: soggetti con almeno una di queste condizioni sono stati esclusi dalla nostra analisi. Dei rimanenti 16 929 pazienti, 3379 (20%) presentavano una FANV ed hanno costituito il campione analizzato nel nostro studio.

All'arruolamento tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un'attenta valutazione clinica e strumentale principalmente focalizzata a determinare la tipologia di FA (parossistica, persistente o permanente), i fattori di rischio tromboembolico ed emorragico (CHA₂DS₂-VASC ed HAS-BLED), le comorbidità ed i farmaci assunti. Un ECG a 12 derivazioni è stato eseguito in tutti i pazienti ed una valutazione ecocardiografica in 2446 pazienti (72.4% dei 3379 pazienti con FANV).

Definizioni e codifiche

In accordo con le recenti indicazioni fornite dalle linee guida internazionali²⁷⁻²⁹, la FA parossistica è stata definita come un'aritmia atriale totale che termina spontaneamente, solitamente entro 48h, per FA persistente un'aritmia atriale totale che termina grazie ad una cardioversione elettrica o farmacologica, e per FA permanente quando tentativi di cardioversione non hanno portato al ripristino del ritmo sinusale o si è accettato il con-

trollo della frequenza di conduzione ventricolare dell'aritmia desistendo da ogni tentativo di cardioversione a ritmo sinusale.

L'obesità è stata definita da un indice di massa corporea $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ³⁰. L'anemia è stata diagnosticata in presenza di una concentrazione di emoglobina $< 12 \text{ g/dl}$ sia per gli uomini che per le donne. La funzionalità renale è stata stimata con il calcolo della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) utilizzando la formula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)³¹, considerando come valori cut-off di anormalità una GFR $< 60 \text{ ml/min}$. L'alterata funzionalità epatica è stata definita come bilirubina totale $> 2x$ il limite superiore del range di normalità ed aspartato aminotransferasi/alanina aminotransferasi/fosfatasi alcalina $> 3x$ il limite superiore del range di normalità o in presenza di una storia medica di cirrosi o epatite cronica.

L'indice di comorbidità di Charlson^{32,33} è stato utilizzato nella nostra popolazione per valutare il numero e il peso delle comorbidità, per il suo valore gestionale e prognostico, dividendo i pazienti in tre gruppi (basso 0-2, moderato 3-5, alto > 5).

Per la valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico sono stati utilizzati gli score CHA₂DS₂-VASC e HAS-BLED come definiti nelle linee guida europee^{27,28}.

L'analisi della prescrizione di un trattamento antitrombotico è stata effettuata con il metodo "intention to treat" al momento della valutazione clinica³⁴. La gestione della terapia anticoagulante orale (TAO) è stata affidata ai MMG. La politerapia è stata definita quella condizione in cui un paziente assumeva almeno 5 farmaci in modo continuativo ed a frequenza quotidiana. L'eleggibilità dei pazienti ai NAO è stata definita in accordo con i criteri dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it/it). Per l'eleggibilità a NAO, il tempo in range terapeutico (TTR) è stato stimato sulla base dei dati di letteratura e con lo score SA-Me-TT₂R₂³⁵⁻³⁸. I criteri di esclusione alla terapia con NAO sono stati considerati la presenza di epatopatia o insufficienza renale severa (GFR $< 30 \text{ ml/min}$ o dialisi) o una terapia con dronedarone^{39,40}.

Endpoint dello studio

La mortalità totale, l'ictus tromboembolico e le emorragie maggiori sono gli endpoint principali di questo studio. L'ictus è stato definito come un improvviso deficit neurologico focale persistente per più di 24h, secondario ad una causa cardiovascolare, sia ischemico che emorragico. Un evento emorragico è stato considerato maggiore se richiedeva l'ospedalizzazione o comportava anemizzazione con perdita di almeno 2 g/dl di emoglobina e/o necessità di emotrasfusione oppure evolveva in exitus. La ricerca degli eventi tromboembolici ed emorragici anamnestici o successivi all'arruolamento, è stata effettuata utilizzando sia i dati codificati nella cartella informatizzata Cardionet che i codici ICD9-CM (vedi Appendice) derivati dalle SDO.

Lo stato vitale è stato estratto automaticamente dal Registro Anagrafico Regionale.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state riportate come mediana e range interquartile (IQR), mentre i dati nominali sono riportati come frequenze assolute o percentuali. I confronti tra i gruppi sono stati effettuati tramite il test ANOVA per le variabili continue e il test χ^2 per le variabili discrete. È stata effettuata un'analisi multivariata (regressione logistica) per individuare un modello predittivo di prescrizione della TAO nella nostra popolazione: le variabili inserite sono state scelte in base a quanto già verificato in altri studi¹⁸ ed in base a quanto ritenuto clinicamente rile-

vante per la popolazione in studio: dalla lista iniziale (diagnosi di cardiopatia, indice di massa corporea, pressione arteriosa sistolica, GFR, CHA₂DS₂-VASc, età, sesso, HAS-BLED, ritmo sinusale all'ECG, tipo di FA, Charlson index) è stato poi selezionato il modello finale tramite un algoritmo di tipo backward condizionale, con soglia $p \leq 0.1$. Il modello predittivo è stato poi rappresentato graficamente attraverso un nomogramma: ad ogni parametro prognostico è stato associato un punteggio e, sommando i punteggi relativi alle variabili misurate nel singolo individuo, è possibile valutare la probabilità che il soggetto analizzato ha di prescrizione della TAO. È stata inoltre effettuata un'analisi di Cox univariata per individuare le variabili demografiche e clinico-anamnestiche associate in maniera statisticamente significativa (considerando $p \leq 0.10$) con gli eventi tromboembolici nel follow-up, mentre quelle selezionate tramite un algoritmo "stepwise" e ritenute clinicamente rilevanti sono state valutate congiuntamente in un modello di Cox multivariato, per individuare un modello predittivo di rischio di eventi tromboembolici sia nella popolazione globale di pazienti in ritmo sinusale e con FANV e sia separatamente nei tre diversi tipi di presentazione della FA (parossistica, persistente e permanente). È stato inoltre stimato un ulteriore modello predittivo inserendo nell'analisi multivariata (Cox) anche le variabili ecocardiografiche delle dimensioni atriali, funzione ventricolare sinistra e pattern di rimodellamento/ipertrofia ventricolare sinistra concentrica/eccentrica.

RISULTATI

I parametri clinico-strumentali ed anamnestici dei 3379 pazienti arruolati sono riportati nella Tabella 1. Al momento della visita di arruolamento, 1963 pazienti (58%) con storia di FANV erano in ritmo sinusale all'ECG. I pazienti con storia di FANV, rispetto alla restante popolazione, erano più anziani, per lo più di sesso maschile e con una maggiore prevalenza di storia di ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco ed ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari.

Caratteristiche cliniche dei pazienti in accordo con la tipologia di fibrillazione atriale non valvolare

Tra i 3379 pazienti con storia di FANV, 1203 (35.6%) presentavano FA parossistica, 1166 (34.5%) FA persistente e 1010 (29.9%) FA permanente. Le caratteristiche clinico-strumentali dei pazienti sono riassunte nella Tabella 2. I pazienti con FANV permanente erano più anziani, più frequentemente di sesso maschile e con maggiori comorbidità, numero di ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari e tromboembolici rispetto ai soggetti con altra tipologia di FANV. Nei tre gruppi il rischio emorragico non variava in maniera significativa. Nei pazienti con storia di FANV parossistica e persistente era presente un ritmo sinusale all'ECG al momento della visita di arruolamento, rispettivamente nel 93% e nel 75% dei pazienti.

La TAO è stata prescritta nel 54% dei pazienti (nel 16% in associazione ad antiaggreganti); il 31% dei soggetti era solo in terapia antiaggregante, mentre il 15% dei pazienti non assumeva alcuna terapia profilattica per tromboembolismo. La prescrizione della TAO era significativamente diversa nei pazienti con forme parossistiche rispetto alle persistenti (35 vs 59%, $p < 0.001$) e anche nei pazienti con forme persistenti rispetto a quelle permanenti (59 vs 69%, $p < 0.001$), mentre un rapporto di prescrizione inverso caratterizzava i pazienti in sola terapia antiaggregante (parossistiche 43%, persistenti 27% e permanen-

ti 23%, tutte le $p < 0.05$) ed i casi che non assumevano alcuna terapia antitrombotica (rispettivamente 22%, 14% e 7.3%, tutte le $p < 0.001$). I pazienti in FA all'ECG al momento della visita di arruolamento erano più frequentemente trattati con TAO rispetto a quelli in ritmo sinusale (71 vs 42%, $p < 0.001$).

Outcome dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare

Gli eventi fatali e non fatali sono presentati nella Tabella 3. Il periodo di osservazione dei pazienti ha avuto un tempo mediano di 29 mesi (IQR 14-39).

Nei 3379 pazienti con storia di FANV si è registrata una mortalità globale del 12.7% ($n=428$), significativamente superiore rispetto alla popolazione senza storia di FANV (4.6%, $p < 0.001$), una incidenza di eventi tromboembolici del 7.5% ($n=255$) ed emorragici del 9.4% ($n=317$), anche in questi due casi molto superiore a quella rilevata nei pazienti senza storia di FANV (4.8% e 2.9%, tutte le $p < 0.001$). Queste tipologie di eventi si sono verificate più frequentemente nel gruppo di soggetti con FANV permanente rispetto agli altri gruppi in studio (Tabella 3).

Stratificazione del rischio tromboembolico con CHA₂DS₂-VASc score

La distribuzione dei pazienti in base al CHA₂DS₂-VASc score è riportata nella Figura 1A). Al momento della visita, il ritmo sinusale era presente nel 68% dei pazienti con CHA₂DS₂-VASc score 0-2 e nel 59% dei pazienti con CHA₂DS₂-VASc score 3-5, mentre la FA era prevalente in quelli con CHA₂DS₂-VASc score > 5 . La Figura 1B mostra la distribuzione della terapia anticoagulante ed antiaggregante in rapporto allo score. Al crescere del punteggio emerge una tendenza all'incremento della prescrizione della TAO (40.9% nei pazienti con CHA₂DS₂-VASc score 0-2, 73% nelle classi con CHA₂DS₂-VASc score ≥ 7). Queste percentuali variavano significativamente in rapporto alla presenza di ritmo sinusale o FA all'ECG alla visita di arruolamento. La prescrizione di TAO aumentava dal 32% al 62% nei pazienti con CHA₂DS₂-VASc score rispettivamente compreso tra 0-2 e ≥ 7 nei pazienti in ritmo sinusale, mentre era del 75% nei pazienti in FA.

Il numero di eventi tromboembolici verificatisi durante il periodo di osservazione (Figura 1C) era direttamente proporzionale al CHA₂DS₂-VASc score (da 0% nello score 0-1 al 18.6% nello score ≥ 7). Nei pazienti in TAO (con o senza antiaggreganti) il rischio tromboembolico era crescente con lo score di rischio ($p < 0.001$) ma globalmente inferiore a quello dei pazienti non in TAO (Figura 1D).

Stratificazione del rischio emorragico con HAS-BLED score

La distribuzione dei pazienti secondo il rischio emorragico (HAS-BLED score) è riportata nella Figura 2. Con l'aumentare dello score aumentava progressivamente la percentuale di pazienti in terapia antiaggregante, mentre si riduceva la percentuale di pazienti in TAO e di quelli che non assumevano alcuna terapia (Figura 2B).

Il numero di eventi emorragici era simile nei pazienti in TAO e non (rispettivamente 9.4% e 9.2%, $p=NS$), tendendo globalmente ad aumentare nelle classi a rischio più elevato (Figura 2D). Inoltre nei pazienti trattati con TAO e terapia antiaggregante il rischio di eventi emorragici era significativamente aumentato rispetto agli altri pazienti (11.8 vs 9.3%, $p < 0.04$).

Tabella 1. Caratteristiche clinico-strumentali all'arruolamento della popolazione totale senza cardiopatia valvolare (n=16 929) stratificata in base alla presenza di fibrillazione atriale.

	Popolazione totale (n=16 929)	Non diagnosi di FANV (n=13 550)	Diagnosi di FANV (n=3379)	p ^a
Follow-up (mesi, IQR)	29 (14-39)	28 (14-39)	30 (15-40)	
RS all'ECG	92 (15 513)	100 (13 550)	60 (1963)	<0.001
Sesso maschile	51 (8662)	49 (6701)	58 (1961)	<0.001
Età (anni, IQR)	69 (58-67)	68 (58-75)	74 (66-79)	<0.001
<75	68 (11 593)	73 (9953)	48 (1640)	
75-80	14 (2419)	13 (1724)	21 (695)	
>80	17 (2917)	14 (1873)	31 (1044)	
BMI >30 kg/m ²	19 (2567)	19 (3274)	21 (707)	0.008
PAS (mmHg, IQR)	134 (120-150)	140 (120-150)	135 (120-150)	0.82
PAD (mmHg, IQR)	80 (80-85)	80 (75-90)	80 (75-85)	0.02
FC (b/min, IQR)	70 (62-80)	70 (62-80)	71 (62-85)	0.2
Obesità	24 (4163)	24 (3291)	26 (872)	0.011
Fumo	12.7 (2133)	14.1 (1900)	6.9 (233)	<0.001
Ipertensione arteriosa	66 (11 144)	63 (8490)	78 (2654)	<0.001
Diabete mellito	21 (3637)	21 (2774)	26 (863)	<0.001
Charlson index	1	1	2	<0.001
≤2	76 (12746)	78 (10 477)	67 (2269)	
3-5	18 (3110)	17 (2325)	23 (785)	
5	5.6 (949)	4.7 (633)	9.4 (316)	
Cardiopatia ischemica	27 (4635)	27 (3710)	27 (925)	0.99
Cardiopatia ipertensiva	25 (4280)	21 (2850)	42 (1430)	<0.001
Scompenso cardiaco	7 (1181)	4.4 (601)	17 (580)	<0.001
FEVS <40%	5.5 (393)	4.9 (257)	6.9 (136)	0.001
Progresso ricovero per eventi CV	26 (4330)	21 (2812)	45 (1518)	<0.001
Progresso ictus/TIA/TE arterioso	6.5 (1105)	5 (678)	12.6 (427)	<0.001
Progressa emorragia maggiore	5.6 (943)	5.1 (686)	7.6 (257)	<0.001
Anemia	8.1 (1363)	7.2 (978)	11.4 (385)	<0.001
Creatinina (mg/dl, IQR)	0.9 (0.76-1.06)	0.88 (0.76-1.05)	0.97 (0.81-1.14)	<0.001
GFR MDRD <60 ml/min	18 (1419)	16 (1003)	27 (416)	<0.001
Diametro AS (mm, IQR)	39 (34-44)	38 (33-43)	42 (37-47)	<0.001
Area AS (cm ² , IQR)	21 (17-25)	19 (16-23)	24 (19-29)	<0.001
Area AD (cm ² , IQR)	16 (13-20)	15 (12-17)	18 (16-23)	<0.001
≥5 farmaci	37 (6242)	31 (4157)	62 (2085)	<0.001
ACE-inibitori/sartani	50 (8512)	47 (6434)	61 (2078)	<0.001
Betabloccanti	33 (5591)	30 (4025)	46 (1566)	<0.001
Calcioantagonisti	19 (3181)	17 (2290)	26 (891)	<0.001
Diuretici dell'ansa	13 (2169)	9.2 (1249)	27 (920)	<0.001
Antialdosteronici	2.5 (422)	1.5 (209)	6.3 (213)	<0.001
Amiodarone	3.2 (548)	1.1 (143)	12 (405)	<0.001
Digossina	4.1 (688)	0.5 (72)	18.2 (616)	<0.001
Terapia antitrombotica				<0.001
Nessuna	50 (8499)	59 (7989)	15 (510)	
Solo antiaggreganti	37 (6283)	38 (5222)	31 (1061)	
Solo anticoagulanti	8.7 (1473)	1.5 (206)	37 (1267)	
Antiaggreganti ed anticoagulanti	4 (674)	1 (133)	16 (541)	

I valori sono espressi come percentuale (n=), salvo diversamente indicato.

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; AD, atrio destro; AS, atrio sinistro; BMI, indice di massa corporea; CV, cardiovascolari; FANV, fibrillazione atriale non valvolare; FC, frequenza cardiaca; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; IQR, range interquartile; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; RS, ritmo sinusale; TE, tromboembolismo; TIA, attacco ischemico transitorio.

^acalcolato con il test ANOVA per le variabili continue e il Pearson χ^2 per le variabili discrete.

Predittori indipendenti di prescrizione della terapia anticoagulante

La probabilità di essere trattati con TAO nei nostri pazienti aumentava in presenza di una FANV persistente o permanente vs parossistica (odds ratio [OR] rispettivamente di 2.75, intervallo di confidenza [IC] 95% 2.08-3.64 vs 1.73, IC 95%, 1.10-2.78), con l'aumento del CHA₂DS₂-VASc score (OR 4.44 per ogni 3 punti di score, IC 95% 3.22-6.11), in presenza di una cardiopatia documentata (OR 1.1, IC 95% 1.05-1.74), in assenza di ritmo sinusale all'ECG eseguito alla visita di arruolamento (OR 3.52, IC 95% 2.33-5.31), con la diminuzione dell'HAS-BLED score (OR per ogni punto 0.25, IC 95% 0.19-0.34), con la diminu-

zione dell'età (OR per ogni 13 anni 0.77, IC 95% 0.63-0.95), il sesso femminile (OR 0.52, IC 95% 0.40-0.68). Dal modello è stato derivato un nomogramma che permette una stima della probabilità di trattamento con TAO nei nostri pazienti (Figura 3).

Predittori indipendenti di eventi tromboembolici nel follow-up nella popolazione totale e nei tre tipi di presentazione della fibrillazione atriale (parossistica, persistente e permanente)

La probabilità di eventi tromboembolici, considerando la popolazione generale di pazienti in ritmo sinusale e FANV, aumentava nel sesso maschile (hazard ratio [HR] 1.70, IC 95%

FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE A TRIESTE

Tabella 2. Caratteristiche clinico-strumentali all'arruolamento della popolazione totale senza cardiopatia valvolare stratificata in base alla presenza di fibrillazione atriale non valvolare parossistica, persistente e permanente.

	Diagnosi di FANV (n=3379)	Diagnosi di FANV parossistica (n=1203)	Diagnosi di FANV persistente (n=1166)	Diagnosi di FANV permanente (n=1010)	p ^a
Follow-up (mesi, IQR)	30 (15-40)	29 (14-40)	31 (15-41)	27 (14-39)	
RS all'ECG prima visita	60 (1963)	93 (1104)	75 (859)	0	<0.001
Età (anni, IQR)	75 (68-81)	72 (65-78)	73 (65-78)	76 (72-81)	<0.001
<75	48 (1640)	58 (694)	54 (634)	31 (312)	
75-80	21 (695)	18 (216)	20 (237)	24 (242)	
>80	31 (1044)	24 (293)	25 (295)	45 (456)	
Sesso maschile	58 (1961)	56 (670)	60 (703)	58 (588)	0.08
BMI >30 kg/m ²	21 (707)	18 (220)	23 (267)	22 (220)	0.016
PAS (mmHg, IQR)	135 (120-150)	131 (120-150)	140 (120-150)	135 (120-145)	0.21
PAD (mmHg, IQR)	80 (80-85)	80 (70-80)	80 (75-81)	80 (79-85)	0.054
FC (b/min, IQR)	70 (61-84)	67 (60-77)	71 (63-85)	81 (67-96)	<0.001
Obesità	26 (872)	23 (273)	28 (329)	27 (270)	0.006
Fumo	6.9 (233)	6.9 (83)	8 (93)	5.6 (57)	0.1
Ipertensione arteriosa	78 (2654)	77 (922)	77 (904)	82 (828)	0.006
Diabete mellito	26 (863)	21 (258)	25 (294)	31 (311)	<0.001
Charlson index (n, IQR)	1 (0-3)	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (0-4)	0.002
≤2	67 (2269)	69 (829)	70 (809)	63 (63)	
3-5	23 (785)	23 (275)	21 (247)	26 (263)	
>5	9.4 (316)	8 (96)	9.1 (106)	11.3 (114)	
Cardiopatia ischemica	27 (925)	33 (394)	24 (284)	25 (247)	<0.001
Cardiopatia ipertensiva	42 (1430)	35 (426)	42 (495)	50 (509)	<0.001
Scompenso cardiaco	17 (580)	10 (126)	17 (194)	26 (260)	<0.001
FEVS <40%	6.9 (136)	6.1 (44)	7.1 (51)	7.9 (41)	0.46
Pregresso ricovero per eventi CV	45 (1518)	510 (42)	537 (46)	471 (47)	<0.001
Pregresso ictus/TIA/TE arterioso	12.6 (427)	141 (11.7)	114 (9.8)	172 (17)	<0.001
Pregressa emorragia maggiore	7.6 (257)	6.5 (78)	7.8 (91)	8.7 (88)	0.14
Anemia	11.4 (385)	11.4 (137)	10.9 (127)	12 (121)	0.73
Creatinina (mg/dl, IQR)	0.97 (0.8-1.2)	0.97 (0.8-1.2)	0.97 (0.8-1.1)	0.98 (0.8-1.1)	0.4
GFR MDRD <60 ml/min	27 (416)	25 (149)	26 (129)	29 (138)	0.32
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2	89 (3016)	86 (1039)	86 (1009)	96 (968)	<0.001
HAS-BLED ≥3	30 (908)	30 (329)	28 (285)	32 (294)	0.16
Diametro AS (mm, IQR)	43 (37-48)	40 (34-45)	41 (36-47)	46 (42-52)	<0.001
Area AS (cm ² , IQR)	25 (20-29)	21 (18-25)	24 (20-28)	28 (24-33)	<0.001
Area AD (cm ² , IQR)	19 (16-24)	17 (14-20)	19 (16-23)	23 (18-27)	<0.001
≥5 farmaci	62 (2085)	58 (696)	61 (710)	68 (679)	<0.001
ACE-inibitori/sartani	61 (2078)	61 (733)	61 (715)	62 (630)	0.78
Betabloccanti	46 (1566)	45 (537)	48 (557)	47 (472)	0.3
Calcioantagonisti	26 (891)	23 (283)	28 (322)	28 (286)	0.019
Diuretici dell'ansa	27 (920)	16 (199)	28 (322)	40 (399)	<0.001
Antialdosteronici	6.3 (213)	3.7 (45)	6 (70)	9.7 (98)	<0.001
Amiodarone	12 (405)	14 (173)	16 (186)	4.6 (46)	<0.001
Digossina	18 (616)	4 (48)	15 (181)	38 (387)	<0.001
Strategia "rate control"	46.2 (1562)	38 (460)	41 (482)	61 (620)	<0.001
Betabloccanti, classe II	35 (1191)	35 (415)	34 (393)	38 (383)	0.097
Diltiazem/verapamil, classe IV	5 (170)	2.7 (32)	4.2 (49)	8.8 (89)	<0.001
Digitale	14 (466)	2.1 (25)	9.1 (106)	33 (335)	<0.001
Strategia "rhythm control"	42 (1421)	52 (630)	52 (607)	18 (184)	<0.001
Flecainide/propafenone, classe I	20 (685)	30 (357)	25 (287)	4.1 (41)	<0.001
Amiodarone/sotalolo, classe III	33 (1110)	37 (448)	42 (486)	17 (176)	<0.001
Terapia antitrombotica					<0.001
Nessuna	15 (510)	22 (268)	14 (168)	7.3 (74)	
Solo antiaggreganti	31 (1061)	43 (516)	27 (310)	23 (235)	
Solo anticoagulanti	37 (1267)	23 (271)	38 (446)	54 (550)	
Antiaggreganti ed anticoagulanti	16 (541)	12 (148)	21 (242)	15 (151)	

I valori sono espressi come percentuale (n=), salvo diversamente indicato.

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; AD, atrio destro; AS, atrio sinistro; BMI, indice di massa corporea; CV, cardiovascolari; FANV, fibrillazione atriale non valvolare; FC, frequenza cardiaca; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; IQR, range interquartile; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; RS, ritmo sinusale; TE, tromboembolismo; TIA, attacco ischemico transitorio.

^acalcolato con il test ANOVA per le variabili continue e il Pearson χ^2 per le variabili discrete.

1.45-2.01, $p \leq 0.001$), con il CHA₂DS₂-VASc per ogni punto di score (HR 1.47, IC 95% 1.38-1.55, $p \leq 0.001$), con l'età per ogni anno (HR 1.04, IC 95% 1.03-1.05, $p \leq 0.0001$), e con la presenza di FA vs ritmo sinusale, sia nella forma parossistica (HR

1.47, IC 95% 1.13-1.90, $p \leq 0.001$) e persistente (HR 1.88, IC 95% 1.44-2.45, $p \leq 0.001$), che permanente (HR 1.70, IC 95% 1.30-2.23, $p \leq 0.001$), viceversa si riduceva in presenza di TAO (HR 0.71, IC 95% 0.56-0.90, $p \leq 0.001$).

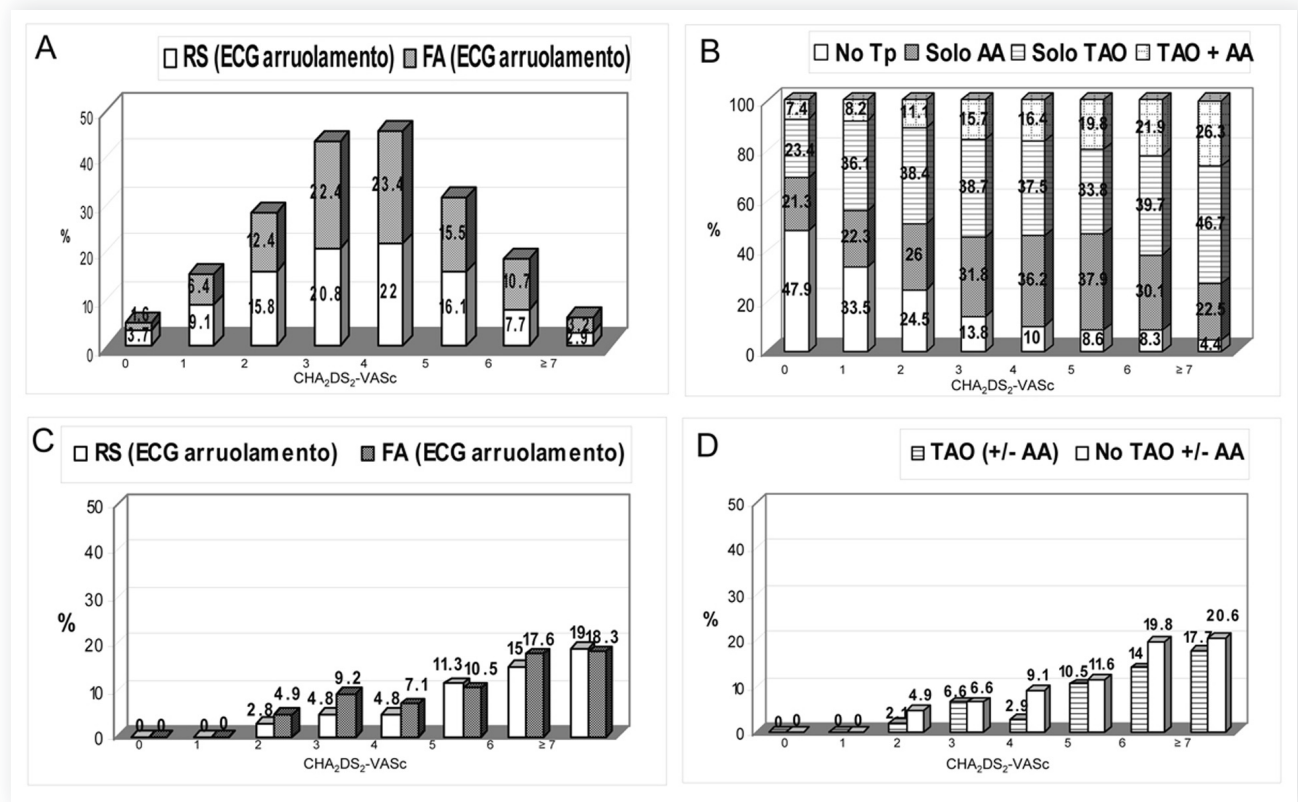
Tabella 3. Eventi globali (morte, ricoveri, tromboembolismi, emorragie) durante il follow-up della popolazione totale senza cardiopatia valvolare stratificata in base al tipo di fibrillazione atriale non valvolare.

	Popolazione totale senza cardiopatia valvolare (n=16 929)	Non diagnosi di FANV (n=13 550)	Diagnosi di FANV (n=3379)	p ^a	FANV parossistica (n=1203)	FANV persistente (n=1166)	FANV permanente (n=1010)	p ^a
Mortalità globale	6.2 (1047)	4.6 (619)	12.7 (428)	<0.001	9 (108)	11.5 (134)	18.4 (186)	<0.001
Pazienti con ospedalizzazioni per tutte le cause (%)	37 (6300)	28 (3831)	42 (1422)	<0.001	39 (470)	48 (554)	39 (398)	<0.001
Pazienti con ospedalizzazioni per cause cardiovascolari	18 (3000)	9.1 (1232)	21 (721)	<0.001	19 (230)	27 (313)	18 (178)	<0.001
Ictus/TIA/TE arterioso	3.9 (654)	2.9 (399)	7.5 (255)	<0.001	6.1 (73)	7.5 (87)	9.4 (95)	0.012
Emorragie maggiori	5.7 (968)	4.8 (651)	9.4 (317)	<0.001	7.2 (87)	9.9 (115)	11.4 (115)	0.003

I valori sono espressi come percentuale (n=).

FANV, fibrillazione atriale non valvolare; TE, tromboembolismo; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aconfronto tra pazienti con e senza diagnosi di FANV, calcolato con il test Pearson χ^2 per variabili discrete.



Il modello predittivo che valutava la probabilità di eventi tromboembolici, considerando oltre alle variabili demografiche e clinico-anamnestiche anche quelle ecocardiografiche (area atrio sinistro, massa del ventricolo sinistro, pattern di rimodellamento/ipertrofia concentrica/eccentrica) ha confermato tutte le variabili suddette eccetto la presenza di FA con i tre diversi pattern e solo come trend la TAO (HR 0.71, IC 95% 0.49-1.02, p=0.06), mentre l'unica variabile ecocardiografica

predittiva era la presenza di un pattern di ipertrofia ventricolare sinistra concentrica (HR 1.43, IC 95% 1.31-1.56, p≤0.001).

Considerando la presentazione della FA, nella forma parossistica la probabilità di eventi aumentava nel sesso maschile (HR 2.49, IC 95% 1.49-4.14, p≤0.001), con l'incremento dello score CHA₂DS₂-VASc (HR 1.35 per punto, IC 95% 1.13-1.61, p≤0.001) e all'aumentare dell'età (HR 1.08 per anno, IC 95%

FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE A TRIESTE

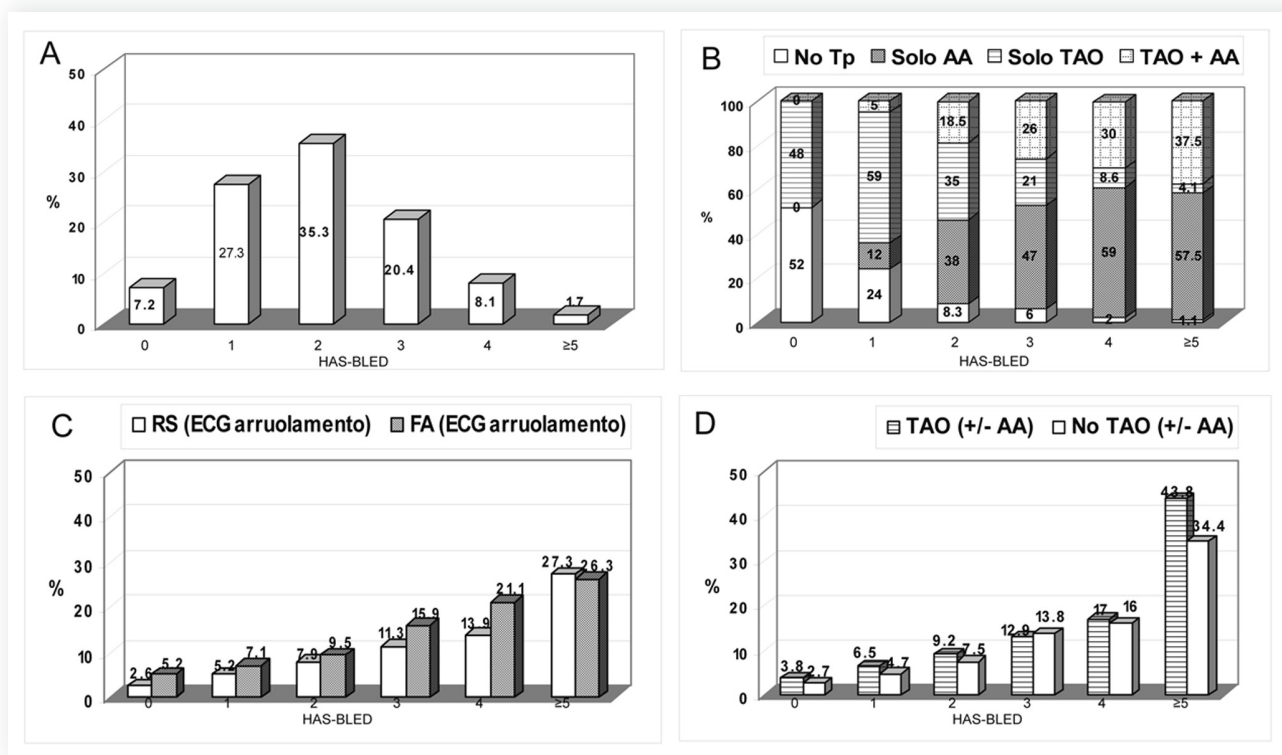


Figura 2. Popolazione globale con diagnosi di fibrillazione atriale non valvolare (n=3379) stratificata (A) per HAS-BLED all'arruolamento, (B) per HAS-BLED e terapia all'arruolamento, (C) per HAS-BLED e riscontro di fibrillazione atriale o ritmo sinusale all'ECG all'arruolamento, considerando gli eventi emorragici durante il follow-up, e (D) per HAS-BLED e terapia, considerando gli eventi emorragici durante il follow-up. AA, terapia antiaggregante; FA, fibrillazione atriale; RS, ritmo sinusale; TAO, terapia anticoagulante orale; Tp, terapia antitrombotica.

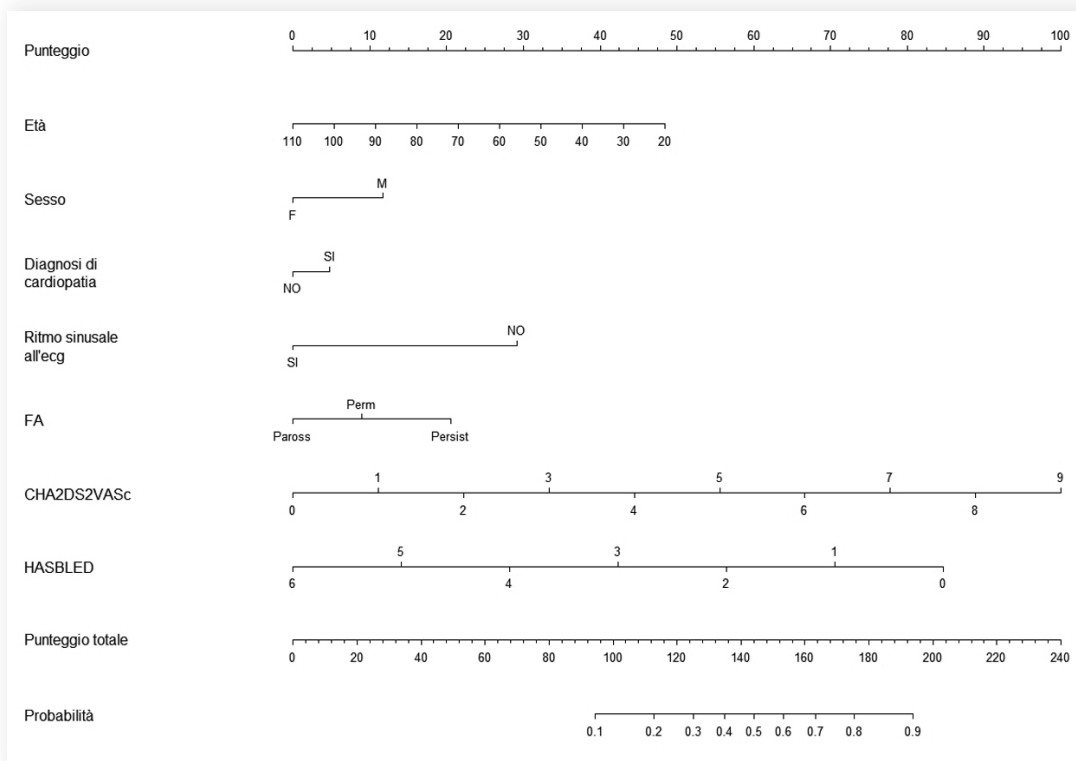


Figura 3. Nomogramma che permette di predire il trattamento anticoagulante in base a caratteristiche clinico-anamnestiche dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. CPT, diagnosi di cardiopatia; FA, fibrillazione atriale; F/M, femmine/maschi; RS, ritmo sinusale; Paross, parossistica; Persist, persistente; Perm, permanente.

1.04-1.12, $p \leq 0.001$). Nella forma persistente il rischio di eventi aumentava nel sesso maschile (HR 2.06, IC 95% 1.30-3.27, $p \leq 0.002$), con l'incremento del CHA₂DS₂-VASC (HR 1.4 per punto, IC 95% 1.20-1.62, $p \leq 0.0001$) e con l'età (HR 1.09 per anno, IC 95% 1.05-1.12, $p \leq 0.001$) e si riduceva con la TAO (HR 0.59, IC 95% 0.38-0.92, $p \leq 0.02$). Nella forma permanente il rischio di eventi aumentava con l'incremento del CHA₂DS₂-VASC (HR 1.34, IC 95% 1.16-1.54, $p \leq 0.001$) e come trend con l'età (HR 1.03, IC 95% 0.99-1.07, $p \leq 0.054$) e si riduceva con la TAO (HR 0.44, IC 95% 0.28-0.71, $p \leq 0.001$).

Pazienti potenzialmente candidabili a terapia con i nuovi anticoagulanti orali

Abbiamo verificato nei nostri pazienti con FANV l'eleggibilità all'utilizzo dei NAO. Secondo le indicazioni AIFA e tenendo conto delle controindicazioni ai NAO, risulterebbero candidabili a dabigatran ed apixaban dal 25% al 28% dei pazienti ed a rivaroxaban dal 26% al 29%.

DISCUSSIONE

L'Osservatorio Cardiovascolare della provincia di Trieste raccoglie i dati della gestione quotidiana dei pazienti "del mondo reale", che afferiscono al Centro Cardiovascolare di Trieste, un centro cardiologico ambulatoriale territoriale.

Nel 15.8% ($n=3379$) dei 21 282 pazienti valutati al Centro Cardiovascolare dal novembre 2009 ad ottobre 2013 è stata posta diagnosi di FANV. I diversi pattern di presentazione della FA (parossistica, persistente o permanente) sono distribuiti in maniera omogenea, dato sovrapponibile a quelli riportati in recenti survey e registri internazionali^{15,17,23}, che diverge però dallo studio italiano retrospettivo ISAF condotto da 233 MMG in cui la FA permanente era significativamente più frequente (56%)²¹, per la probabile ragione che i pazienti reclutati erano soggetti più anziani con molteplici comorbilità.

La FA isolata nel nostro studio sostanzialmente non era rappresentata, mentre in letteratura viene riportata in percentuali variabili dal 3.9% al 12.4%^{15,16,18}, ma tale discrepanza potrebbe essere giustificata da un'età mediana elevata, da una maggiore frequenza di ipertensione arteriosa e dal grado di comorbilità nella nostra popolazione.

Da notare il riscontro nell'ECG all'arruolamento di un ritmo sinusale nella quasi totalità dei pazienti con diagnosi di FA parossistica e in tre quarti dei pazienti con FA persistente (condizione associata ad una minore prescrizione di TAO).

Nella nostra popolazione soltanto il 54% dei pazienti con FANV era in TAO al momento della visita, dato che conferma il suo diffuso sottoutilizzo nella pratica clinica^{20,41}. In letteratura la percentuale di prescrizione della TAO varia dal 30% al 60% dei pazienti in FA^{20,21,41,43,44}, che si riduce al 42% ad 1 anno e al 24% a 2 anni²². Recentissimi registri europei^{17,23} e survey^{15,16} riportano percentuali di TAO >70% nei pazienti con FA persistente e permanente, ma il dato probabilmente risente della commercializzazione dei NAO e della prevalente gestione dei pazienti in centri cardiologici²⁴⁻²⁶.

La FA è una causa comune di ictus e di morte^{8,45}. Nella nostra esperienza la mortalità totale al termine del follow-up era tripla nei pazienti in FA rispetto alla popolazione in ritmo sinusale e più che doppia nella FA permanente rispetto alla parossistica. Anche gli eventi tromboembolici sono stati più che doppi nei pazienti con FA permanente rispetto a quelli in ritmo si-

nusale e si verificano con un gradiente crescente dai soggetti con FA parossistica a quelli con FA permanente. Il nostro studio evidenzia, inoltre, che nei pazienti con la forma parossistica il rischio di eventi tromboembolici è tutt'altro che trascurabile e il conseguente trattamento antitrombotico deve essere preso in considerazione anche in questi soggetti e stabilito in base al CHA₂DS₂-VASC score^{28,46,47}. Gli eventi emorragici maggiori si sono verificati più frequentemente nei pazienti con FA permanente, dove l'uso della terapia antitrombotica era maggiore, rispetto a quelli con FA parossistica e persistente⁴⁸. Sostanzialmente nessun evento o una percentuale significativamente minore si è verificato nelle classi a basso rischio HAS-BLED, confermando la validità di questo strumento per la stratificazione del rischio.

Il trattamento anticoagulante non è stato sempre prescritto seguendo le indicazioni degli score. Nella nostra casistica il 30% dei pazienti con CHA₂DS₂-VASC score 0 sono trattati con TAO, dato simile a quello riportato nel registro GARFIELD¹⁰, che risente, almeno in parte, del fatto che i pazienti venivano intercettati in fase di preparazione o immediatamente dopo procedure terapeutiche (cardioversione elettrica o ablazione transcatetere), oppure perché considerati a rischio secondo criteri non presenti nel CHA₂DS₂-VASC (ad es. severa dilatazione atriale sinistra). Viceversa, più del 10% dei pazienti con CHA₂DS₂-VASC score elevato non era in TAO.

Nei pazienti ad alto rischio embolico che assumevano solo terapia con antiaggreganti si sono verificati complessivamente più eventi tromboembolici nel follow-up, rispetto a quelli che assumevano TAO o TAO ed antiaggreganti, a conferma della scarsa efficacia della sola antiaggregazione. D'altra parte, la terapia antitrombotica (soprattutto la combinazione TAO + antiaggreganti) ha esposto ad un numero di eventi emorragici più elevato, suggerendo di valutare sempre attentamente la necessità di una doppia (o a volte tripla) terapia antitrombotica^{49,50}.

Nella nostra popolazione l'analisi multivariata ha permesso di identificare come fattori predittivi di trattamento con TAO il tipo di FA (persistente/permanente vs parossistica), l'incremento del CHA₂DS₂-VASC, l'assenza di ritmo sinusale all'ECG eseguito all'arruolamento e la presenza di cardiopatia. È da notare che l'incremento di 3 punti del CHA₂DS₂-VASC score e l'assenza di ritmo sinusale all'ECG aumentano rispettivamente di più di 4 volte e di più di 3 volte la probabilità di TAO. Inoltre, l'incremento dell'HAS-BLED score e l'aumentare dell'età sono potenti predittori di non trattamento, dati che confermano quanto il timore di emorragie nel paziente anziano ostacoli la prescrizione di una terapia che si è dimostrata comunque efficace anche nelle fasce di età più avanzate ed a maggior rischio di eventi embolici⁵¹, e non ottimale anche il trattamento nei pazienti di sesso femminile, che pure sono a più elevato rischio di eventi tromboembolici a paragone dei pazienti di sesso maschile⁵².

Il CHA₂DS₂-VASC score è un predittore di eventi tromboembolici indipendente dalla presenza di FA con un incremento del rischio di eventi del 47% per ogni punto di score e questo dato conferma quanto recentemente segnalato in letteratura su 20 970 pazienti arruolati in un registro canadese, senza storia di FA/flutter atriale, dimessi dopo una sindrome coronarica acuta⁵³. In un follow-up mediano di 4.1 anni, l'incidenza di ictus/attacco ischemico transitorio aumentava all'aumentare dello score sia CHADS₂ che CHA₂DS₂-VASC con un'incidenza annuale assoluta di $\geq 1\%$ con CHADS₂ ≥ 3 o CHA₂DS₂-VASC ≥ 4 ⁵³.

In letteratura sono scarsi e non concordanti i dati di correlazione tra parametri misurati con ecocardiografia transtoracica ed eventi tromboembolici nel follow-up; qualche evidenza è riportata per il diametro dell'atrio sinistro all'M-mode e la presenza di disfunzione ventricolare sinistra^{54,55}. Nella nostra popolazione la presenza di un pattern di ipertrofia ventricolare concentrica all'ecocardiogramma è un fattore predittivo di eventi tromboembolici nel follow-up e potrebbe essere correlato ad un rimodellamento dell'atrio sinistro, per incremento delle pressioni di riempimento del ventricolo, predisponendo così alla formazione di trombi nella camera atriale/appendicolare.

Il CHA₂DS₂-VASc score è inoltre un efficace predittore di rischio tromboembolico nei tre diversi tipi di FA con un incremento del rischio di eventi del 35% nella forma parossistica, del 40% nella forma persistente e del 34% nella forma permanente (la più trattata con TAO), rispetto all'assenza di FA. La TAO si conferma trattamento efficace nel ridurre il rischio di eventi nel follow-up.

Nella nostra popolazione all'analisi multivariata il sesso maschile è associato ad un rischio tromboembolico aumentato sia nella popolazione globale che nella FA parossistica e persistente, mentre non si verifica nella FA permanente, dato in controtendenza con quanto descritto in letteratura. Stratificando la popolazione per sesso e verificando il numero di eventi, ne abbiamo riscontrato un maggior numero nei maschi, sia considerando la popolazione globalmente (su 100 eventi: 55% nei maschi e 45% nelle femmine), che considerando il tipo di FA parossistica (su 100 eventi: 63% nei maschi e 37% nelle femmine) o persistente (su 100 eventi: 61% nei maschi e 39% nelle femmine), mentre il rapporto si inverte nei pazienti con FA permanente (su 100 eventi: 44% nei maschi e 56% nelle femmine) e questa potrebbe essere una spiegazione del risultato ottenuto.

L'AIFA ha imposto delle limitazioni all'uso dei NAO e la compilazione di un piano terapeutico "web-based". È ipotizzabile che i pazienti ad alto rischio emorragico e quelli che assumono TAO in maniera non adeguata (TTR <60%) o non la assumono pur avendone indicazione, possano essere trattati con i NAO, aumentando complessivamente la percentuale di pazienti con FANV in terapia antitrombotica. A questo proposito deve essere sottolineato che uno dei principali vantaggi dei NAO rispetto agli antagonisti della vitamina K è la significativa riduzione dell'ictus emorragico (rischio relativo 0.45, IC 95% 0.31-0.68) che non sembrerebbe legato alle specifiche molecole^{24-26,56}, e questo dato dovrebbe essere tenuto in grande considerazione nel momento di scegliere una, piuttosto che un'altra terapia antitrombotica.

Interessanti i dati del registro statunitense PINNACLE (luglio 2009-giugno 2012), ricavati da pazienti con FANV con CHADS₂ score >2, che non hanno dimostrato un effettivo incremento della terapia anticoagulante, ma una redistribuzione della terapia con una progressiva riduzione degli antagonisti della vitamina K a favore dei NAO, mantenendo la percentuale di pazienti anticoagulati invariata (attorno al 58%)⁵⁷.

Ipotizzando che nella nostra popolazione tra il 25% e il 29% dei pazienti sarebbero candidabili, considerando le indicazioni AIFA, si potrebbe pensare di raggiungere un'anticoagulazione nella maggioranza della popolazione con FANV con un sostanziale impatto sulle complicanze maggiormente temute della FA e di quelle legate alla TAO.

Limiti dello studio

I pazienti afferenti all'Osservatorio Cardiovascolare sono arruolati da cardiologi, ma nel follow-up e gestione successiva sono chiamati in causa i MMG, per cui le terapie, tra cui la TAO, e le comorbidità vengono gestite prevalentemente da loro e questo potrebbe aver influito sugli eventi nel follow-up. La definizione di FANV, per quanto importata dalle linee guida delle principali società cardiologiche ed aritmologiche americane, resta tuttavia estremamente estensiva, anche per uno studio epidemiologico come questo, escludendo di fatto solo i pazienti con stenosi mitralica o storia di chirurgia valvolare²⁹. Nel calcolo dell'HAS-BLED i parametri INR labile e consumo di alcool erano disponibili solo in una minoranza di pazienti. Per la valutazione all'eleggibilità ai NAO con i criteri AIFA non è stato possibile utilizzare il TTR, disponibile attualmente solo in una minoranza di pazienti, ed il criterio "difficoltà oggettive", variabile difficile da definire con obiettività, non disponibile nella maggioranza dei pazienti.

Conclusioni

Il nostro studio contribuisce a dare un quadro attuale della gestione della FA nel "mondo reale" e dell'incidenza di eventi clinici avversi nei pazienti affetti da tale condizione patologica. In una Cardiologia territoriale italiana la FANV è diagnosticata in circa un quinto dei pazienti, generalmente più anziani e complessi ed a più alto rischio di mortalità e di complicanze tromboemboliche. La frequenza degli eventi fatali e non fatali correla significativamente con la tipologia di FA e con gli score di rischio tromboembolico ed emorragico. I nostri dati mostrano che, ad oggi, la prescrizione della TAO è inadeguata. La possibilità terapeutica offerta dagli inibitori orali diretti della trombina o del fattore X potrebbe colmare almeno in parte questo gap, garantendo un'elevata protezione dal rischio di tromboembolie ad un minore costo in termini di rischio emorragico.

RIASSUNTO

Razionale. La fibrillazione atriale non valvolare (FANV) è la più frequente aritmia nei pazienti ambulatoriali e si associa ad un incremento della mortalità e degli eventi tromboembolici ed emorragici. Numerosi studi ne hanno analizzato l'impatto prognostico nel mondo reale, ma non sono disponibili dati epidemiologici su ampie popolazioni valutate in Italia. Il nostro obiettivo è definire prevalenza, comorbidità, terapia ed outcome in una vasta popolazione italiana "real-life" di pazienti ambulatoriali con FANV.

Materiali e metodi. Dal 2009 al 2013 abbiamo arruolato 21 282 pazienti consecutivi afferenti al Centro Cardiovascolare di Trieste. La FANV era definita in assenza di valvulopatie moderato-severe, interventi valvolari, cardiopatia reumatica. Gli eventi valutati nel follow-up sono stati: mortalità, ospedalizzazioni, tromboembolismi ed emorragie. Dati clinici ed eventi sono stati estratti dalla cartella elettronica cardiologica regionale e dai codici ICD-9 di dimissione ospedaliera.

Risultati. 3379 pazienti (15.8%) presentavano FANV (35.6% parossistica, 34.5% persistente, 29.9% permanente); rispetto alla popolazione senza fibrillazione atriale questi pazienti erano più anziani, prevalentemente uomini, ipertesi, diabetici, con storia di ictus/attacco ischemico transitorio e scompenso cardiaco. La terapia anticoagulante orale era prescritta nel 54% dei casi, soprattutto nelle forme persistenti o permanenti, all'aumentare del CHA₂DS₂-VASc e al diminuire dell'età. Il tasso di mortalità globale, ospedalizzazioni cardiovascolari, eventi tromboembolici ed emorragici nel

follow-up era più elevato nei pazienti con FANV rispetto alla popolazione senza fibrillazione atriale. Il ricorso alla terapia anticoagulante orale riduceva l'incidenza di eventi tromboembolici. Il CHA₂DS₂-VASc score emergeva come predittore di rischio tromboembolico nei tre diversi tipi di FANV con un incremento del rischio di eventi del 35% nella forma parossistica, del 40% nella forma persistente e del 34% nella forma permanente rispetto ai soggetti senza fibrillazione atriale.

Conclusioni. In un'ampia popolazione italiana di pazienti "real-life" ambulatoriali la FANV si associa ad età più avanzata, maggiori comorbidità ed incremento degli eventi cardiovascolari. Gli score CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED predicono accuratamente il rischio di eventi tromboembolici ed emorragici. La terapia anticoagulante orale riduce gli eventi tromboembolici, sebbene il suo utilizzo è limitato a circa la metà dei soggetti esaminati.

Parole chiave. Emorragie; Fibrillazione atriale; Nuovi anticoagulanti orali; Terapia anticoagulante orale; Tromboembolismo.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia tutto il personale del Centro Cardiovascolare per il contributo quotidiano nell'inserimento dei dati clinici indispensabili per la realizzazione di questo studio. Si ringrazia il dr. Pierantonio Romor e il dr. Riccardo Tifton della INSIEL SpA per la preziosa collaborazione nella programmazione all'interno dei sistemi SAS Enterprise Guide e Business Object.

APPENDICE

Codici ICD-9 per la diagnosi di eventi tromboembolici cerebrali (ictus/attacco ischemico transitorio) e periferici

Codice	Descrizione
3429	Emiplegia non specificata ed emiparesi a sede emisferica non specificata
36230	Occlusione vascolare della retina, non specificata
3684	Difetti del campo visivo, non specificati
433	Occlusione o stenosi delle arterie precerebrali
434	Occlusione delle arterie cerebrali
435	Ischemia cerebrale transitoria (TIA)
436	Vasculopatie cerebrali acute, mal definite
4370	Aterosclerosi cerebrale
4382	Emiplegia a sede emisferica non specificata
5570	Insufficienza vascolare acuta intestinale
44421	Embolia e trombosi delle arterie degli arti superiori
44422	Embolia e trombosi delle arterie degli arti inferiori
44481	Embolia e trombosi dell'arteria iliaca
59381	Patologie vascolari del rene

Codici ICD-9 per la diagnosi di eventi emorragici

Codice	Descrizione
4230	Emopericardio
430	Emorragia subaracnoidea
431	Emorragia cerebrale
4320	Emorragia extradurale non traumatica
4321	Emorragia subdurale
4329	Emorragia intracranica non specificata
4552	Emorroidi interne con altre complicazioni
4555	Emorroidi esterne con altre complicazioni
4558	Emorroidi non specificate con altre complicazioni

4560	Varici esofagee con sanguinamento
4590	Emorragia, non specificata
5307	Sindrome con lacerazione ed emorragia gastroesofagea
5693	Emorragia del retto e dell'ano
5780	Ematemesi
5781	Melena e rettorragia
5789	Emorragia del tratto gastrointestinale, non specificata
5997	Ematuria
7847	Epistassi
45620	Varici esofagee con sanguinamento in malattie classificate altrove
53082	Emorragia esofagea
53100	Ulcera gastrica acuta con emorragia, senza menzione di ostruzione
53101	Ulcera gastrica acuta con emorragia, con ostruzione
53120	Ulcera gastrica acuta con emorragia e perforazione, senza menzione di ostruzione
53121	Ulcera gastrica acuta con emorragia e perforazione, con ostruzione
53140	Ulcera gastrica cronica o non specificata con emorragia, senza menzione di ostruzione
53141	Ulcera gastrica cronica o non specificata con emorragia, con ostruzione
53160	Ulcera gastrica cronica o non specificata con emorragia e perforazione, senza menzione di ostruzione
53161	Ulcera gastrica cronica o non specificata con emorragia e perforazione, con ostruzione
53200	Ulcera duodenale acuta con emorragia, senza menzione di ostruzione
53240	Ulcera duodenale cronica o non specificata con emorragia, senza menzione di ostruzione
53241	Ulcera duodenale cronica o non specificata con emorragia, con ostruzione
53300	Ulcera peptica a localizzazione non specificata acuta con emorragia, senza menzione di ostruzione
53301	Ulcera peptica a localizzazione non specificata acuta con emorragia, con ostruzione
53320	Ulcera peptica a localizzazione non specificata acuta con emorragia e perforazione, senza menzione di ostruzione
53321	Ulcera peptica a localizzazione non specificata acuta con emorragia e perforazione, con ostruzione
53340	Ulcera peptica a localizzazione non specificata cronica o non specificata con emorragia, senza menzione di ostruzione
53341	Ulcera peptica a localizzazione non specificata cronica o non specificata con emorragia, con ostruzione
53360	Ulcera peptica a localizzazione non specificata cronica o non specificata con emorragia e perforazione, senza menzione di ostruzione
53361	Ulcera peptica a localizzazione non specificata cronica o non specificata con emorragia e perforazione, con ostruzione
53400	Ulcera gastrodigiunale acuta con emorragia, senza menzione di ostruzione
53401	Ulcera gastrodigiunale acuta con emorragia, con ostruzione
53461	Ulcera gastrodigiunale cronica o non specificata con emorragia e perforazione, con ostruzione
53511	Gastrite atrofica con emorragia
53531	Gastrite alcoolica con emorragia
53541	Altra gastrite specificata con emorragia
53551	Gastrite e gastroduodenite non specificate con emorragia
53561	Duodenite con emorragia
56212	Diverticolosi del colon con emorragia
85300	Altre e non specificate emorragie intracraniche consecutive a traumatismo, senza menzione di ferita intracranica esposta, stato di coscienza non specificato

BIBLIOGRAFIA

1. Piccini JP, Fraulo ES, Ansell JE, et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF. *Am Heart J* 2011;162:606-612.e1.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
3. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE; ATRIA Study Group. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:810-5.
4. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290:1049-56.
5. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-53.
6. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013;167:1807-24.
7. Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:131R-138R.
8. Bilato C, Corti MC, Baggio G, et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). *Am J Cardiol* 2009;104:1092-7.
9. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34:2746-51.
10. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al.; GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One* 2013;8:e63479.
11. Le Heuzey JY, Breithardt G, Camm J, et al. The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;105:687-93.
12. O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE, et al. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J* 2014;167:601-609.e1.
13. Huisman MV, Lyp GY, Diener HC, et al. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2014;167:329-34.
14. Alam M, Bandedali SJ, Shahzad SA, Lakkis N. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:283-91.
15. Nabauer M, Capucci A, Camm AJ, et al.; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-34.
16. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Eur Heart J* 2009;30:423-34.
17. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. 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). *Eur Heart J* 2014;35:3365-76.
18. Lip GY, Laroche C, Loachim PM, et al. 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 registry). *Eur Heart J* 2014;35:3365-76.
19. Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C, et al.; FIRE Investigators. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from the atrial Fibrillation/flutter Italian Registry (FIRE). *Ital Heart J* 2004;5:205-13.
20. Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP, et al.; ATA-AF Investigators. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: the ATA AF study. *Int J Cardiol* 2013;167:2895-903.
21. 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). *Am J Cardiol* 2013;111:705-11.
22. Mazzaglia G, Filippi A, Alacqua M, et al. A national survey of the management of atrial fibrillation with antithrombotic drugs in Italian primary care. *Thromb Haemost* 2010;103:968-75.
23. De Caterina R, Renda G, Sangiulio R, et al.; Steering Committee del Registro PREFER in AF. La gestione del rischio tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale in Italia: dati al basale del Registro Europeo PREFER in AF. *G Ital Cardiol* 2014;15:99-109.
24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
25. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
26. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
27. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
28. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
29. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-76.
30. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults - The Evidence Report. Report No. 98-4083. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute, 1998.
31. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al.; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53:766-72.
32. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
33. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003;56:221-9.
34. Gupta SK. Intention-to-treat concept: a review. *Perspect Clin Res* 2011;2:109-12.
35. Degli Esposti L, Sangiorgi D, Di Pasquale G, et al. Adherence to treatment and anticoagulation control in vitamin K antagonists-treated patients: an administrative databases analysis in a large Italian popula-

tion. *Farmeconomia e Percorsi Terapeutici* 2011;12:63-9.

36. Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Illiceto S. Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:73-7.

37. Bungard TJ, Ghali WA, McAlister FA, et al. The relative importance of barriers to the prescription of warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2003;19:280-4.

38. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT2R2 score. *Chest* 2013;144:1555-63.

39. Colonna P, Abrignani MG, Colivicchi F, et al. Documento ANMCO su prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale e ruolo dei nuovi anticoagulanti orali. *G Ital Cardiol* 2013;14:295-322.

40. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.

41. Nieuwlaat R, Capucci A, Lyp JJ, et al.; Euro Heart Survey Investigators. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey Investigators on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:3018-26.

42. Filippi A, Zoni-Berisso M, Ermini G, et al. Stroke prophylaxis in high-risk patients with atrial fibrillation: rhythm vs rate control strategy. *Eur J Intern Med* 2013;24:314-7.

43. Stafford RS, Singer DE. Recent national patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Circulation* 1998;97:1231-3.

44. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, et al. Warfarin use among ambulatory patients

with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999;131:927-34.

45. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options - a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2012;14:8-27.

46. Menke J, Luthje L, Kastrup A, Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;105:502-10.

47. Aboaf AP, Wolf PS. Paroxysmal atrial fibrillation. A common but neglected entity. *Arch Intern Med* 1996;156:362-7.

48. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-96.

49. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.

50. Lyp GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Intervention (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed

by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155-79.

51. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAF-TA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.

52. Hart RG, Eikelboom JW, Pearce LA. Sex, stroke, and atrial fibrillation. *Arch Neurol* 2012;69:1641-3.

53. Mitchell LB, Southern DA, Gailbraith D, et al. Prediction of stroke or TIA in patients without atrial fibrillation using CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores. *Heart* 2014;100:1524-30.

54. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:6-12.

55. Olshansky B, Heller EN, Mitchell LB, et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? Results from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2026-33.

56. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60.

57. Shah N, Gosh K, Chan P, Marzec L, Ting H. Use of novel oral anticoagulants for patients with non-valvular atrial fibrillation: results from the NCDR PINNACLE Registry [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 (Suppl):12S.