

Il rischio tromboembolico della fibrillazione atriale: un tema sempre di attualità

Giovanni Quinto Villani, Anna Maria Andreoli, Matteo Villani, Alessandro Capucci

Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile "Guglielmo da Saliceto", Piacenza

Key words:
Atrial fibrillation;
Thromboembolic risk.

Prevention of embolic complications is one of the major goals of therapeutic strategy for atrial fibrillation. The embolic risk is related to the presence and nature of underlying heart disease; furthermore cerebrovascular accidents associated with atrial fibrillation occur in a higher percentage in the elderly, representing 6.7% of the total number of cerebrovascular accidents in the 50-to-59-year-old population and 36% in the 80-to-89-year-old population. Anticoagulation with oral vitamin K antagonists, such as warfarin, is highly effective in reducing ischemic stroke in these patients, but some concerns exist about its safety and tolerability, especially in older patients, because of the hemorrhagic risk.

Several risk stratification schemes have been developed to evaluate the thromboembolic/hemorrhagic risk profile in the individual patient, but they have shown intrinsic limitations.

In this short report we compare different risk stratification schemes to predict thromboembolic risk in atrial fibrillation patients, and we discuss the application of these schemes into clinical practice and the effects on clinical events.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-10): 22S-26S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Introduzione

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Quinto Villani

Divisione di Cardiologia
Ospedale Civile
"Guglielmo da Saliceto"
Via Canton del Cristo
29100 Piacenza
E-mail:
gqvillani@hotmail.com

Nell'affrontare i problemi relativi alla gestione del paziente con fibrillazione atriale (FA) un dato ormai universalmente accettato è quello riguardante la correlazione tra FA e mortalità: l'eccesso di mortalità nei pazienti con FA è dovuta essenzialmente all'ictus ischemico di cui la FA può essere sia una causa "diretta" di ictus, sia un marker di aterosclerosi polidistrettuale e aumentato rischio di embolia cerebrale da lesioni carotidee o aortiche^{1,2}.

La frequenza di ictus ischemico nei pazienti con FA è circa del 4.5%/anno, valore superiore di 4-5 volte a quello rilevabile in una popolazione senza FA e tende ad incrementare con l'età. Se consideriamo il paziente con FA e pregresso ictus, il rischio relativo sale al 30%, il rischio di morte da ictus è del 25%, quello di lesioni permanenti è del 50%. Dopo gli 80 anni la frequenza di eventi ischemici cerebrali in tale popolazione raggiunge il 25%/anno, considerando sia l'ictus propriamente detto che il decadimento cognitivo progressivo secondario ad eventi ischemici subclinici³.

I grandi studi clinici di prevenzione primaria e secondaria hanno dimostrato come una terapia anticoagulante o antiaggregante sia in grado di diminuire in maniera significativa il rischio embolico, rispettiva-

mente del 64% e del 22%, modificando così la storia clinica dei pazienti con FA⁴⁻¹².

Dall'analisi di tali studi si sono identificati dei fattori clinici e strumentali correlati ad un elevato rischio di sviluppare eventi embolici e di conseguenza sono state stilate delle tabelle di rischio, allo scopo di meglio definire l'appropriata terapia nel singolo paziente¹³⁻¹⁷. Su tali basi sono state definite dalle maggiori Società Cardiologiche delle chiare raccomandazioni di comportamento terapeutico da seguire nei pazienti con FA¹⁸.

L'applicazione di tali raccomandazioni nella pratica clinica risente tuttavia di alcune limitazioni. I farmaci attualmente disponibili (antivitamina K, antiaggreganti) presentano un ridotto margine terapeutico: il 10% degli eventi emorragici clinici nella popolazione Medicare è correlato al warfarin od a farmaci affini. Il timore di eventi emorragici spesso tende a ridurre la probabilità che un paziente con FA riceva una terapia ipocoagulante corretta, soprattutto se di età avanzata e con comorbilità associate^{19,20}.

Come risultato, tuttora, la percentuale di pazienti che vengono scoagulati nella pratica clinica rimane relativamente basso, nonostante la possibilità di individualizzare al meglio il rischio/beneficio di un trattamento ipocoagulante nel singolo individuo.

Nell'ambito della problematica della prevenzione dell'ictus ischemico nei pazienti con FA, tre punti chiave meritano di essere approfonditi: 1) comparazione dei differenti schemi di stratificazione del rischio; 2) percezione ed applicazione dei differenti schemi di stratificazione del rischio nella pratica clinica; 3) effetto dei comportamenti terapeutici sugli eventi clinici.

Comparazione dei differenti schemi di stratificazione del rischio

Uno dei maggiori fattori correlati ad una inadeguata applicazione delle linee guida nella prevenzione dell'ictus ischemico nei pazienti con FA è legato alle limitazioni intrinseche della terapia ipocoagulante, sia cliniche (rischio emorragico) che gestionali (costi aumentati di 15 volte rispetto ad una terapia antiaggregante, percezione di una ridotta qualità della vita)^{19,20}.

Un'accurata stratificazione del rischio tromboembolico dovrebbe permettere di limitare la terapia ipocoagulante ai pazienti ad effettivo rischio elevato, riducendo la sua applicazione nei pazienti a basso rischio. A tale scopo nel corso degli anni sono state messe a punto differenti tabelle di stratificazione diagnostica.

Lo schema dell'AFI (Atrial Fibrillation Investigators)¹³ e quello dello SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation)¹⁴ sono stati sviluppati dall'analisi multivariata dei dati relativi ai pazienti partecipanti a trial di prevenzione primaria degli eventi ischemici nella FA. Il CHADS₂ score è stato successivamente sviluppato amalgamando i dati dell'AFI e dello SPAF e validandoli con i risultati clinici del registro Medicare¹⁵. Lo schema a punteggio del Framingham Heart Study è stato messo a punto a partire dalla popolazione base dello studio osservazionale e successivamente validato anche su differenti gruppi di pazienti¹⁶. Le linee guida della Seventh American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy (ACCP) sono state sviluppate sulla scorta delle evidenze cliniche disponibili e sulle opinioni di esperti della materia¹⁷.

I diversi schemi di stratificazione utilizzano sostanzialmente le medesime variabili cliniche; vi sono tuttavia differenze su come i dati vengono acquisiti (ad esempio l'età come variabile continua o dicotomica), associate e "pesate" (Tabella 1). La conseguenza è che, pur partendo dai medesimi dati clinici, il rischio individuale può variare da schema a schema con importanti implicazioni terapeutiche.

Fang et al.²¹ hanno recentemente valutato tale problematica nella popolazione dello studio ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) che comprendeva 13 559 pazienti con diagnosi di FA non valvolare, con un follow-up di 6 anni. In ogni paziente sono stati applicati i 5 schemi di stratificazione, sulla base dei quali ognuno di essi è stato assegnato a differenti categorie di rischio embolico; è stata quindi valutata nel tempo l'incidenza di eventi tromboembolici nel gruppo di 10 932 pazienti non trattati con terapia anticoagulante. L'età media di tale popolazione era di 72 anni e il 78.7% aveva almeno un fattore di rischio per tromboembolia; inoltre nel corso del follow-up il 40% dei pazienti cambiava il proprio profilo di rischio per l'associarsi di almeno un ulteriore fattore di rischio.

L'analisi basale ha evidenziato come, a seconda dello schema di stratificazione utilizzato, si osservasse un'estrema variabilità nella percentuale di pazienti che venivano posti nelle diverse classi di rischio (Figura 1). I pazienti a rischio elevato erano il 16.4% della popolazione se veniva utilizzato lo schema di Framingham, mentre applicando quello dell'ACCP si arrivava ad un 80.4%. Esisteva una bassa generale concordanza di stratificazione tra gli schemi dell'ACCP e di Framingham (kappa 0.21), ottimale tra l'ACCP e l'AFI (kappa 0.71).

Tutti i sistemi di stratificazione hanno inoltre mostrato una non ottimale capacità di separare i pazienti in categorie di rischio che corrispondano effettivamente alla percentuale di eventi clinici reali.

L'incidenza annuale di eventi tromboembolici nel gruppo a basso rischio varia dallo 0.13% (ACCP) allo 0.81% (Framingham), quella nel gruppo ad alto rischio

Tabella 1. Fattori discriminanti considerati negli schemi di stratificazione del rischio embolico.

	Età (anni)	Sesso femminile	Ictus	Iperensione arteriosa	SC o ↓FE	DM	CI
ACC/AHA/ESC	<65 65-75 >75	-	+	+	+	+	-
Framingham	+	+	+	+	+	+	
	progressiva			progressiva			
CHADS ₂	>75	-	+	+	+	+	
7th ACCP	<65 65-75 >75	-	+	+	+	+	+

CI = cardiopatia ischemica; DM = diabete mellito; FE = frazione di eiezione; SC = scompenso cardiaco.

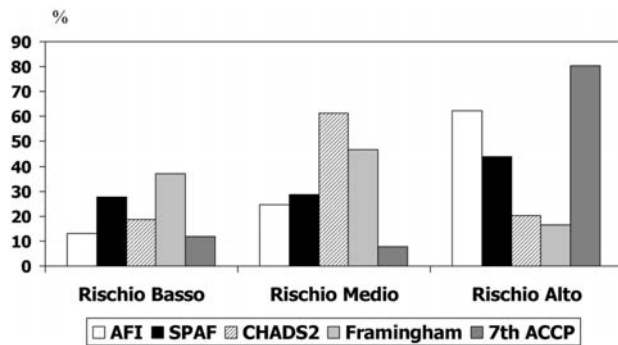


Figura 1. Rischio tromboembolico (%) secondo differenti schemi di stratificazione. Da Fang et al.²¹, modificata.

oscilla dal 2.5% (ACCP) al 3.9% (Framingham). Si rileva inoltre un'importante sovrapposizione di incidenza di eventi tra il gruppo a rischio intermedio ed elevato, a seconda dello schema utilizzato.

Sulla base di tali dati appare come la nostra effettiva capacità di inquadramento del paziente con FA sotto il profilo del rischio embolico sia ancora lontana dall'essere ottimale. L'utilizzo di fattori indipendenti di rischio addizionali (sesso, biomarker) non sembra al momento aver migliorato in maniera significativa la nostra capacità discriminativa^{22,23}.

Percezione ed applicazione dei differenti schemi di stratificazione del rischio nella pratica clinica

Nella pratica clinica corrente gli schemi di stratificazione vengono comunque ampiamente utilizzati e dovrebbero influenzare correttamente le scelte terapeutiche adottate nella prevenzione degli eventi embolici. Tale principio si scontra tuttavia con il riscontro di una sottoutilizzazione della terapia ipocoagulante nella popolazione globale dei pazienti con FA, con percentuali di prescrizione variabili dal 30% al 60% delle casistiche riportate in letteratura^{24,25}.

La Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation²⁶ ha recentemente descritto l'aderenza tra principi teorici di stratificazione del rischio e scelte terapeutiche nel mondo reale, in una popolazione di 5333 pazienti arruolati in 35 nazioni europee, in cui venivano applicati 4 differenti schemi di stratificazione: ACCP, Framingham, CHADS₂ e American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology (ACC/AHA/ESC)²⁶.

I risultati possono essere così riassunti:

- solo una percentuale minoritaria di pazienti era inquadrata nella popolazione a basso rischio embolico (10-18%, a seconda degli schemi utilizzati);
- l'ipertensione arteriosa era il fattore di rischio prevalente, seguito dall'anamnesi di scompenso cardiaco e dall'età;
- il peggioramento della classe di rischio era diretta-

mente correlato ad un incremento dell'uso di farmaci antiaggreganti od ipocoagulanti;

- una percentuale elevata di pazienti posti nella classe a basso rischio (40-50%) riceveva comunque una terapia ipocoagulante;

- la differenziazione delle terapie a seconda delle classi di rischio rimaneva marginale. Nei pazienti stratificati secondo lo schema dell'ACCP non si rilevava alcuna differenza tra terapie utilizzate nei pazienti a rischio elevato ed intermedio. Utilizzando il CHADS₂ score, l'unica differenza prescrittiva esisteva tra i gruppi a punteggio 0 ed 1, così come nel caso del Framingham score tra le classi a punteggio 8-13 e >13;

- all'analisi multivariata la presenza di una valvulopatia o di diabete mellito erano i fattori associati alla scelta di una terapia ipocoagulante. Al contrario l'anamnesi di un precedente ictus, di ipertensione arteriosa, età >75 anni o di cardiopatia ischemica erano fattori associati alla prescrizione di un farmaco antiaggregante.

In conclusione, la possibilità di stratificare con relativa buona approssimazione il rischio tromboembolico nei pazienti con FA, grazie alla disponibilità di differenti schemi, non sembra influenzare in maniera significativa la pratica clinica. Apparentemente nella popolazione generale il rischio embolico è percepito come più importante del rischio emorragico e conseguentemente si è portati ad una sovrautilizzazione della terapia ipocoagulante, anche in gruppi di pazienti correttamente inquadrati come a basso rischio dal punto di vista clinico.

Effetto dei comportamenti terapeutici sugli eventi clinici

Una delle questioni più interessanti da affrontare è quella relativa alle conseguenze cliniche osservabili nel mondo reale della FA, correlate ad una deviazione dalle raccomandazioni terapeutiche delle linee guida.

La Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation²⁷ ha valutato se la tendenza al sottoutilizzo della terapia antitrombotica fosse associata ad un reale incremento dei fenomeni tromboembolici o se, d'altro canto, una sua utilizzazione eccessiva provocasse un incremento dell'incidenza di emorragie altrimenti evitabili. L'analisi si è concentrata su una popolazione di 4086 pazienti stratificati secondo lo schema proposto dall'ACC/AHA/ESC, considerando contemporaneamente la coesistenza di fattori clinici predittivi di possibili emorragie (precedente sanguinamento, precedente diagnosi di neoplasia, insufficienza renale cronica). Nei pazienti a "basso rischio", i farmaci antiaggreganti erano considerati il *gold standard* terapeutico; una terapia ipocoagulante veniva considerata un trattamento non appropriato per eccesso (*overtreatment*), l'assenza di qualsiasi terapia antitrombotica un trattamento in difetto (*undertreatment*). Nei pazienti a "rischio elevato" la terapia ipocoagulante era considerata il *gold standard*; un tale trattamento in presenza di un fattore di rischio

emorragico veniva classificato come *overtreatment*, l'assenza di terapia *undertreatment*, la terapia antiaggregante appropriata.

I ricercatori hanno evidenziato che:

- nella popolazione generale le linee guida erano correttamente seguite nel 58% dei pazienti, un trattamento in eccesso era presente nel 16% dei pazienti, in difetto nel 26%;
- un trattamento in eccesso era presente nel 65% dei pazienti a rischio elevato e nel 66% dei pazienti a basso rischio; un trattamento in difetto era prevalente nei pazienti a rischio elevato senza fattori di rischio emorragico;
- nel gruppo di 3634 pazienti classificati come a rischio elevato, il trattamento in eccesso era più frequente nei pazienti più anziani e con comorbidità multiple;
- in tali pazienti la comparazione tra effetti clinici di un trattamento in difetto ed in eccesso mediante l'analisi multivariata evidenziava come un *undertreatment* fosse associato ad un maggior rischio embolico cerebrale o sistemico, mentre un *overtreatment* non si associava ad un significativo aumento del rischio emorragico (Figura 2).

Ancora una volta sembra confermarsi come nel mondo reale la percezione del rischio embolico sia maggiore di quella del rischio di sanguinamento e che ciò porti ad un largo uso della terapia ipocoagulante anche in presenza di fattori di rischio clinico.

Recentemente Gage et al.²⁰ hanno validato un nuovo schema di stratificazione del rischio emorragico, l'HEMORR₂HAGES score, in una popolazione di pazienti di età media >80 anni, con FA non valvolare, appartenente al National Registry of Atrial Fibrillation, dimostrando una buona capacità di identificare un gruppo a "bassa probabilità emorragica" in cui poter utilizzare con sicurezza una terapia ipocoagulante. La stratificazione integrata di entrambi i rischi potrebbe essere un approccio corretto nell'ottimizzare il beneficio di un trattamento ipocoagulante soprattutto in quella fascia di popolazione di età più avanzata in cui il timore di un possibile sanguinamento può influenzare le decisioni terapeutiche.

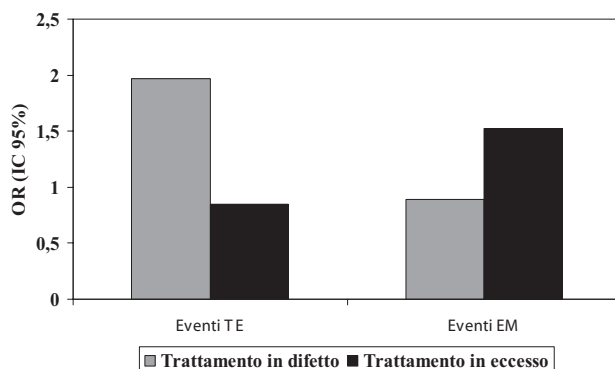


Figura 2. Influenza dell'aderenza alle linee guida di trattamento sul rischio di eventi embolici ed emorragici. EM = emorragici maggiori; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio; TE = tromboembolici.

Conclusioni

Al presente il trattamento dei pazienti con FA nella pratica clinica quotidiana pone ancora dei quesiti che non sono pienamente risolti dalle linee guida attualmente disponibili, soprattutto per quel che riguarda la prevenzione del rischio tromboembolico. È noto infatti come numerosi fattori clinici e la percezione soggettiva del rischio embolico possano ridurre la percentuale di pazienti che vengono posti in terapia ipocoagulante. Risulta sicuramente necessaria una maggiore accuratezza nella valutazione individuale dell'effettivo rapporto tra rischio ischemico/emorragico mediante un corretto utilizzo degli schemi di stratificazione, allo scopo di limitare l'uso dei farmaci al gruppo di pazienti ad effettivo rischio elevato. A tale scopo l'integrazione di parametri clinici, strumentali e biologici può offrire un ulteriore aiuto nel superare il timore di eventi emorragici soprattutto nei soggetti di età più avanzata, nell'attesa di nuovi farmaci che possano superare le limitazioni degli ipocoagulanti tradizionali.

Riassunto

La fibrillazione atriale si associa ad un aumento di morte di 1.5-1.9 volte anche in soggetti senza altre patologie cardiovascolari evidenti. La causa principale di questo incremento di mortalità, e di un ancor più elevato rischio di morbidità, è l'ictus ischemico, secondario al distacco di emboli a partenza da trombi in atrio sinistro o in auricola sinistra. Nello studio Framingham la percentuale di ictus in corso di fibrillazione atriale è stata del 14.7%, aumentando dal 6.7% al di sotto dei 59 anni ad oltre il 36% dopo gli 80 anni. Il rischio di ictus peraltro non è uniforme variando dallo 0.4% al 12% per anno, a seconda del profilo di rischio del paziente.

L'efficacia della terapia anticoagulante orale nella prevenzione dell'ictus embolico è chiaramente dimostrata da un ampio numero di trial clinici randomizzati; tuttavia il timore di eventi emorragici ha portato una sottoutilizzazione della terapia antitrombotica in tali pazienti. Come ausilio ad un corretto approccio terapeutico sono stati proposti diversi schemi di stratificazione del rischio cardioembolico, che tuttavia non sono risultati esenti da limiti intrinseci.

In questa breve relazione verranno affrontati tre punti chiave nell'ambito della problematica della prevenzione dell'ictus ischemico: la comparazione dei differenti schemi di stratificazione del rischio, la percezione ed applicazione dei differenti schemi di stratificazione del rischio nella pratica clinica e gli effetti dei comportamenti terapeutici sugli eventi clinici.

Parole chiave: Fibrillazione atriale; Rischio tromboembolico.

Bibliografia

1. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med 1995; 155: 469-73.
2. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. Eur Heart J 2000; 21: 614-32.

3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
4. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-9.
5. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-11.
6. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation* 1991; 84: 527-39.
7. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-55.
8. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Non-rheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-12.
9. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
10. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.
11. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1513-21.
12. Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 926-33.
13. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
14. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999; 30: 1223-9.
15. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
16. 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.
17. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 429S-456S.
18. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-923.
19. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144-52.
20. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713-9.
21. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 810-5.
22. Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005; 112: 1687-91.
23. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631-9.
24. Stafford RS, Singer DE. Recent national patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 97: 1231-3.
25. The Clinical Quality Improvement Network (CQIN) Investigators. Thromboembolic prophylaxis in 3575 hospitalized patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 14: 695-702.
26. Nieuwlaat R, Capucci A, Lyp GY, et al, for the Euro Heart Survey Investigators. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 3018-26.
27. Nieuwlaat R, Olsson SB, Lyp GY, et al, for the Euro Heart Survey Investigators. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2007; 153: 1006-12.