

Pazienti con fibrillazione atriale cronica in Medicina Generale Analisi di una revisione tra pari

Franco B. Morelli, Paola M. Mandelli, Massimo Venturini, Antonella Allori Granati, Saffi Giustini

SIMG Area Farmaco, Sezione di Pistoia

Prefazione

La terapia anticoagulante orale nella fibrillazione atriale è un problema di grande rilevanza per il Medico di Medicina Generale e, soprattutto, per Regioni e ASL.

Vi sono dubbi e perplessità sul ruolo della Medicina Generale in questo campo, sia da parte di Regioni/ASL, sia da parte degli specialisti, sia da parte delle associazioni di malati sia, purtroppo, anche da parte di molti colleghi.

Avere dati in un ambiente "naturale" è invece fondamentale per le scelte degli amministratori e dei medici.

Questa esperienza fornisce appunto molte indicazioni di questo tipo e, in particolare:

- a. quanti pazienti con fibrillazione atriale mi ritrovo nella mia pratica?
- b. che tipo di pazienti sono?
- c. che impegno mi comporta seguire questi pazienti?
- d. quali risultati ottengo in termini di aderenza alle linee guida per l'appropriatezza dell'uso della terapia anticoagulante orale?
- e. quali risultati ottengo in termini di corretta gestione della terapia anticoagulante orale (tempo in range, ecc.)?

I primi tre punti sono di diretto interesse per i singoli Medici di Medicina Generale, gli ultimi due di grande interesse per Regioni e ASL.

Alessandro Filippi, Saffi Giustini*

Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare SIMG; * Responsabile Nazionale Area Farmaco SIMG

*"La medicina è fatta di tre cose: la malattia, il paziente, il medico; quest'ultimo è il servo dell'arte..."
(Ippocrate, medico, V? sec. a.C.)*

Premessa

La fibrillazione atriale (FA) è una comune aritmia che colpisce circa lo 0,7% della popolazione generale. La sua prevalenza tende ad aumentare con l'età al punto che circa il 5% delle persone di età \geq 65 anni e il 10% degli ultraottantenni soffrono di tale patologia. La FA rappresenta la più comune causa di stroke cardioembolico e viene considerata un importante fattore di rischio per l'ischemia cerebrale, in particolare nei pazienti anziani e nelle donne. Poiché dunque il rischio di stroke aumenta con l'età, la sua prevenzione in pazienti anziani affetti da FA rappresenta un aspetto chiave nella gestione di questo gruppo a elevato rischio. Secondo

lo studio Framingham, l'incidenza della FA cresce con l'invecchiamento, con un'incidenza annuale ogni 1000 persone di circa 3,1 casi negli uomini e 1,9 casi nelle donne di età compresa tra 55 e 64 anni, aumentando fino a 38,0 e 31,4 casi rispettivamente negli uomini e nelle donne di età compresa tra 85 e 94 anni. Nel *Cardiovascular Heart Study*, l'incidenza della FA era 19,2 (range 14-33) ogni 1000 persone per anno tra gli adulti di età $>$ 65 anni.

Alla fine degli anni '80, la prevalenza della FA rappresentava lo 0,4% della popolazione generale; attualmente la FA è presente nell'1-1,5% della popolazione degli Stati Uniti e dell'Europa occidentale. Secondo i dati di quattro studi condotti in Australia, Stati Uniti e Inghilterra, la prevalenza della FA è il 2,3% tra persone di età superiore a 40 anni e il 5,9% tra quelle di età superiore ai 65 anni. Dopo i 75 anni, il 60% circa dei soggetti con FA è costituito da donne, mentre nella popolazione generale la maggior parte è costituita da uomini.

Scopo

La coesistenza di comorbidità, il peso assistenziale e la rilevanza nella pratica quotidiana è l'oggetto della nostra indagine.

Come abbiamo operato

La nostra ricerca ha coinvolto 5 Medici di Medicina Generale (MMG) di due medicine di gruppo, una di Pistoia città e una di Montale, che hanno in carico 5478 assistiti. Tutti i MMG usano software Millewin® e hanno elaborato le informazioni contenute nei database attraverso stringhe costruite in funzione della ricerca comprendente un periodo temporale di due anni, dal 1° giugno 2006 al 31 maggio 2008.

Cosa abbiamo trovato: chi stiamo assistendo

Nei 5478 assistiti, i pazienti con FA – considerando i casi di primo episodio documentato, di FA ricorrente, persistente e permanente – sono 181, con una prevalenza del 3,30%; i maschi sono 90 (3,47%) e le femmine 91 (3,16%). I casi di FA al di sotto dei 75 anni sono 50 (31 maschi [1,36%], 19 femmine [0,80%]); con età di 75 anni o più sono 131 (59 maschi [18,61%], 72 femmine [14,57%]) (Tab. I).

La prevalenza della FA nei 1615 ipertesi è del 7,4%, nei 354 diabetici dell'11,3%, nei 254 pazienti con cardiopatia ischemica cronica (CIC) del 15,7%, nei 348 pazienti con vasculopatia cerebrale (attacco ischemico transitorio [TIA] o stroke) del 6,03%, nei 63 pazienti con scompenso cardiaco del 44,4% (Tabb. II e III).

Per quanto riguarda l'ipertiroidismo, è interessante rilevare come vi siano nella nostra casistica casi insorti secondariamente alla FA a causa dell'uso dell'amiodarone come antiaritmico.

Di questi 181 pazienti affetti da FA, 103 (56,9% del totale) sono stati trattati con warfarin. I pazienti con FA e comorbidità sono in totale 155, e di questi 94, pari al 60,6%, sono in trattamento con anticoagulanti orali (AO). Soltanto 9 dei 26 pazienti senza comorbidità, pari al 34,6%, sono trattati con AO (Tab. IV).

Per quanto riguarda i pazienti con più patologie, sono trattati con AO il 63% degli ipertesi, il 65% dei diabetici, il 67,5% dei cardio-

patici, il 58,8% di quelli che hanno avuto TIA o ictus, il 75% degli scompensati, il 71,4% degli affetti da ipertiroidismo, il 100% dei portatori di protesi valvolari, il 63,6% degli affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Discussione

I dati dello studio *National Hospital Discharge Survey* riguardo alla comorbidità tra gli adulti al di sopra dei 35 anni con FA ricoverati nel 1999, mostrano che l'ipertensione essenziale, le patologie cardiache ischemiche, l'insufficienza cardiaca congestizia e il diabete mellito sono i principali rappresentanti della comorbidità nei pazienti con FA. Il rischio di sviluppare FA è in funzione non solo dell'invecchiamento, ma anche della quantità totale di patologie e della presenza, tra i soggetti in età molto avanzata, di specifiche condizioni di comorbidità che rappresentano esse stesse fattori di rischio per la FA.

Sul tipo di comorbidità abbiamo confrontato le informazioni ricavate dalle nostre cartelle cliniche sulla prevalenza delle patologie d'interesse vascolare e metabolico (Tab. IV), con le informazioni ricavate dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare dell'Istituto Superiore di Sanità. La prevalenza, aggiustata per età (35-74 anni), delle malattie vascolari (infarto, ictus, *angina pectoris*, *claudicatio intermittens*, TIA, fibrillazione atriale) è stimata nel Centro Italia (Toscana, Umbria, Marche, Lazio), come segue: infarto: 1,1% negli uomini e 0,5% nelle donne; ictus: 1,1% negli uomini e 0,5% nelle donne; fibrillazione atriale: 0,5% negli uomini e 0,4% nelle donne; *angina pectoris*: 3,4% negli uomini e 4,2% nelle donne; *claudicatio intermittens*: 1,3% negli uomini e 1,9% nelle donne; TIA: 0,9% negli uomini e 0,5% nelle donne; ipertrofia ventricolare sinistra: 3,1% negli uomini e 1,3% nelle donne.

Una conferma ai nostri dati ci viene dalla letteratura. Il diabete mellito (DM) è relativamente frequente nei pazienti con FA, come emerso dallo studio ALFA, in cui la proporzione di diabetici in pazienti fibrillanti raggiungeva il 13,1%. Anche nel *Framingham Heart Study* il DM era associato in entrambi i sessi a FA, anche dopo aggiustamento per altri fattori di rischio (RR = 1,4 negli uomini e 1,6 nelle donne). Una metanalisi ha cercato di individuare i pazienti fibrillanti ad alto o basso rischio di ictus; il 14% era affetto anche da DM. I fattori predittivi del rischio di ictus (all'analisi multivariata) risultarono l'età, la storia di ipertensione, un precedente TIA o ictus e il diabete, considerato fattore di rischio indipendente.

La gestione dei pazienti con FA è resa complessa soprattutto dalle patologie concomitanti e dall'età avanzata. Nella nostra analisi sono numerosi i pazienti con FA che presentano i principali fattori che aumentano il rischio di stroke, cioè anamnesi precedente di stroke o di attacco ischemico transitorio, età avanzata, anamnesi positiva di ipertensione o diabete mellito.

Altro problema, in questo contesto, è la "delicatezza" della terapia anticoagulante orale (TAO).

La presenza di copatologie comporta una particolare attenzione alle interazioni farmacologiche.

Le dosi di warfarin varia notevolmente da soggetto a soggetto, e anche nello stesso individuo il dosaggio è soggetto a variazioni in considerazione con l'interazione con altri farmaci, preparazioni

TABELLA I
Distribuzione dei pazienti affetti da FA per classi di età e sesso.

Classe età	Totali pazienti	Totale femmine	Totale maschi
35-44	2	0	2
45-54	5	0	5
55-64	8	3	5
65-74	35	16	19
75-84	91	53	38
> 85	40	19	21
Totale	181	91	90

TABELLA II
Pazienti con FA e comorbidità per classi di età e per genere.

Classe età	Femmine						Maschi					
	Ipertensione arteriosa	DM	CHD	Vasculopatia cerebrale	BPCO	Totale	Ipertensione arteriosa	DM	CHD	Vasculopatia cerebrale	BPCO	Totale
35-44	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
45-54	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
55-64	1	1	2	0	1	5	4	0	0	0	1	5
65-74	13	3	2	0	2	20	12	5	5	2	3	27
75-84	36	13	10	5	4	68	27	13	15	3	4	62
> 85	13	0	2	8	0	23	10	4	4	3	7	28
Totale	63	17	16	13	7	116	56	23	24	8	15	126

a base di erbe o prodotti naturali come ginko biloba e ginseng, alcol, cibo.

Un incremento dell'INR (*International Normalised Ratio*) per inibizione del metabolismo del warfarin, ad esempio, si ha con farmaci che trovano indicazione in pazienti cardiopatici come amiodarone, diltiazem, propafenone, simvastatina, fluvastatina, o che necessitano di terapia antibiotica come la ciprofloxacina, la levofloxacina, la claritromicina, o trattati con alcuni SSRI (inibitori selettivi della

ricaptazione della serotonina) come paroxetina, citalopram e sertralina.

Gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi (COX-2) (celecoxib e rofecoxib) possono interagire con il warfarin provocando un aumento dell'INR come anche piroxicam (in genere tutti i farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS]) e tramadol.

In una *review* retrospettiva del 2005, Yee et al. hanno stimato l'incidenza delle visite al pronto soccorso correlate all'uso dei farmaci,

TABELLA III
Pazienti in TAO e non, con o senza comorbidità, suddivisi per età.

Classe età	N. TAO senza comorbidità	N. TAO con comorbidità	N. pazienti senza comorbidità*	N. pazienti con comorbidità*
35-44	0	1	0	1
45-54	1	0	2	2
55-64	0	5	1	2
65-74	3	21	2	10
75-84	2	57	5	23
85 o +	3	10	7	23
Totale	9	94	17	61

* Possono essere pazienti senza terapia o con antiaggreganti piastrinici o eparina.

TABELLA IV
Prevalenza patologie presenti nella popolazione assistita (5478 totali).

Patologie	N. pazienti	Prevalenza	Età media
Angina	150	2,74	76,02
Infarto miocardico	104	1,9	73,13
Scompenso cardiaco	63	1,15	79,24
Valvulopatia	96	1,75	65,94
Vasculopatia cerebrale	348	6,36	75,24
Vasculopatia periferica	87	1,59	75,67
Ipertensione	1615	29,5	68,41
Diabete mellito	354	6,47	68,47

valutando il loro impatto sulla salute, sui costi e sull'utilizzo delle risorse sanitarie. I farmaci che hanno maggiormente contribuito all'insorgenza di reazioni avverse sono stati gli anticoagulanti e gli antibiotici, seguiti da chemioterapici, diuretici, ipoglicemizzanti, ACE-inibitori, analgesici narcotici, antidepressivi, β -bloccanti e calcio-antagonisti. Le otto interazioni farmacologiche riportate sono state warfarin/etanolo, warfarin/naprossene, warfarin/aspirina/clopidogrel, atenololo/diltiazem, atenololo/lisinopril/idroclorotiazide, lisinopril/idroclorotiazide metformina/insulina.

Durante il follow-up dello studio AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*), 1365 pazienti (33,6%) hanno sospeso il trattamento con warfarin per qualche periodo: 613 (44,9%) hanno interrotto a causa di un apparente mantenimento dello stesso ritmo sinusale, anche dopo terapia con farmaci antiaritmici, 285 a causa di un'emorragia. Fragilità fisica, rifiuto da parte del paziente o del medico e necessità di trattamenti chirurgici sono stati altri motivi di interruzione della terapia, riportati con minore frequenza.

Conclusioni

Dalla nostra revisione tra pari emerge una sostanziale omogeneità di codifica dei pazienti affetti da FA, spesso anziani e affetti da più patologie che ne fanno assistiti ad alto rischio cardio-cerebrovascolare.

Le attuali linee guida raccomandano l'utilizzo di warfarin in dosi aggiustate in modo da ottenere un INR compreso tra 2 e 3, valori necessari a prevenire lo *stroke* tra i pazienti affetti da FA e con anamnesi positiva per patologie cerebrovascolari, protesi della valvola cardiaca o stenosi della valvola mitralica.

Un importante problema da non sottovalutare consiste nel fatto che spesso i pazienti con FA non ricevono il trattamento raccomandato.

La terapia con warfarin deve essere presa in considerazione anche nei pazienti di età ≥ 75 anni e in quelli affetti da ipertensione, diabete, scompenso cardiaco o frazione di eiezione ventricolare sinistra $< 35\%$. Altri gruppi di pazienti possono invece essere trattati con aspirina.

I MMG sono costantemente "osservati" dalle autorità sanitarie per i problemi riguardanti l'iperprescrizione. Tuttavia molte patologie restano sottodiagnosticate o sottotrattate. Per esempio, una recente revisione di anziani assistiti in centri diurni ha trovato che il 60% di questi, con una storia di infarto miocardico, non aveva ricevuto aspirina e che il 76% non aveva ricevuto un β -bloccante. In considerazione di questa analisi, è nostra intenzione migliorare la registrazione e la codifica dei problemi/patologie, delle terapie e accertamenti di questi gruppi di pazienti.

Bibliografia di riferimento

ADRAC. *Interaction of celecoxib and warfarin*. Aust Adv Drug React Bull 2001;20:2

Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation*. Chest 2001;119:S194-206.

Atrial Fibrillation Investigators. *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.

Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study*. JAMA 1994;271:840-4.

DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, et al.; AFFIRM Investigators. *Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study*. Am Heart J 2005;149:650-6.

Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. *Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation*. Arch Intern Med 1995;155:469-73.

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.

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, 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.

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.

Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. *Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions*. Arch Intern Med 2005;165:1095-106.

Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. *Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists*. Circulation 1999;99:3028-35.

Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al.; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Eur Heart J 2007;28:88-136.

Sloane PD, Gruber-Baldini AL, Zimmerman S, Roth M, Watson L, Boustani M, et al. *Medication undertreatment in assisted living settings*. Arch Intern Med 2004;164:2031-7.

Vancheri F. *Differenze nella valutazione del rischio cardiovascolare tra Medici di Medicina Generale, Cardiologi e Internisti*. Relazione al Congresso SIMG Sicilia 2007.

Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, 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.

Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. *Mortality and hospital costs associated with atrial fibrillation*. Circulation 1995;92(Suppl.1):140.

Yee JL, Hasson NK, Schreiber DH. *Drug-related emergency department visits in an elderly veteran population*. Ann Pharmacother 2005;39:1990-5.