

Giuliana Maria Giambuzzi, Alessandro Filippi†, Giuliana Giunti, Cristina Zani

Medici di Medicina Generale, SIMG Bergamo

Fibrillazione atriale e mancato uso della TAO: entità del fenomeno e motivazioni. Survey in Lombardia

Introduzione e obiettivi dell'indagine

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta la più comune delle malattie del ritmo cardiaco ed è responsabile del 15% di tutti gli ictus cardio-embolici.

La terapia anticoagulante orale (TAO) può prevenire l'ictus nei pazienti con FA e contenere i relativi devastanti costi umani ed economici.

Purtroppo quasi la metà dei pazienti candidabili alla TAO in realtà non la riceve, la interrompe o non ha valori di PT-INR in range terapeutico, con relativo aumento del rischio di ictus.

La prevenzione del tromboembolismo (TE) sistemico nei pazienti con FA è uno dei compiti della Medicina Generale (MG).

La recente introduzione dei nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO) rappresenta un'opportunità per la salute dei nostri pazienti ma anche, a causa del costo, una sfida per il loro corretto utilizzo e per una programmazione sanitaria adeguata. In questo ambito, la MG può avere un ruolo fondamentale, dato che è in grado di identificare la totalità dei soggetti con FA e stratificarne il rischio TE.

Per questo motivo abbiamo organizza-

to un'indagine sulla prevenzione TE nei pazienti con FA allo scopo di: rilevare la prevalenza della FA in Lombardia, stratificare il livello di rischio TE, verificare l'aderenza alle raccomandazioni internazionali per la prevenzione dell'ictus per meglio comprendere come utilizziamo gli anticoagulanti orali (AO) e valutare se i nostri pazienti con FA sono o non sono "protetti" da ictus, analizzare infine i motivi della mancata aderenza alle linee guida.

Materiali e metodi

Per raccogliere i dati per la Survey FA Lombardia sono stati contattati i Presidenti delle Sezioni provinciali della SIMG della Lombardia che, a loro volta, hanno coinvolto i medici di medicina generale (MMG) dotati di cartelle su supporto informatico, i quali hanno estratto (per il periodo gennaio 2013 - giugno 2014) i seguenti dati relativi ai loro pazienti con FA: età e sesso punteggio $CHA_2DS_2-VASc1$ (rischio TE), terapia in atto, TAO o terapia antiaggregante (AAP) se in atto.

Essi hanno poi verificato per ciascun paziente che la diagnosi di FA fosse supportata da ECG e/o da documentazione specialistica/ospedaliera e hanno eliminato i casi di dia-

gnosi di FA dovuta a cause reversibili (ad es. interventi chirurgici o uso di cocaina).

Le variabili incluse nell'estrazione dei dati prevedevano:

- i dati socio-demografici (età e sesso del paziente);
- il punteggio ottenuto attraverso la scala di valutazione del rischio TE CHA_2DS_2-VASc ¹;
- il trattamento farmacologico cardiovascolare in atto;
- il trattamento AO o anti-piastrinico (AAP) se in atto.

I MMG dovevano anche compilare un questionario con informazioni generali sul medico; motivazioni della mancata assunzione della TAO, ove previsto dalle linee guida ^{2,3}; motivazioni della prescrizione della TAO in pazienti per i quali non era indicata dalle linee guida ^{2,3} ($CHA_2DS_2-VASc = 0$).

È stata effettuata un'analisi di tipo retrospettivo dei dati forniti dai MMG. I dati categorici sono stati riportati come frequenza assoluta e percentuale.

Dimensioni del campione osservato

Hanno partecipato allo studio 100 MMG appartenenti alla SIMG (1,4% dei MMG

In ricordo del caro Alessandro Filippi che ha contribuito in maniera significativa all'aggiornamento dei colleghi di Medicina Generale ed è stato di stimolo per numerosi giovani medici, come me, ad affrontare tematiche importanti per valorizzare la nostra professione, ma soprattutto migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Giuliana Maria Gambuzzi

lombardi). La popolazione osservata di età > 15 anni è di 140.646 soggetti. La popolazione analizzata è pari all'1,4% della corrispondente popolazione lombarda.

Prevalenza della FA diagnosticata in Lombardia

Utilizzando la procedura di estrazione da noi fornita, i 100 MMG hanno identificato nei propri database 3.207 pazienti con diagnosi di FA.

L'età media del campione è di 76,1 anni (età 18-101; 76,1 ± DS 11,22; M: 1.634, età media 76,1 ± DS 11,2; F: 1.573, età media 76,1 ± DS 11,2).

Ciascun medico assiste in media 1.406 pazienti con 32 casi in media di FA. La percentuale di pazienti con FA corrisponde al 2,2% della casistica totale, 1.642 maschi (51,2%) e 1.565 femmine (48,7%).

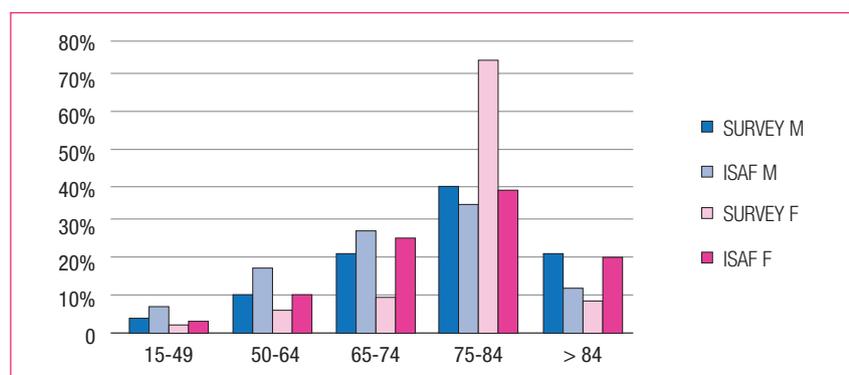
L'85,9% del nostro campione ha un'età > 65 anni, 51,3% femmine, con netta inversione della distribuzione per genere della FA rispetto agli under 65 (67,7% maschi) (Fig. 1).

Numerosità e stratificazione del rischio TE

Il punteggio CHA_2DS_2-VASc medio dei 3.207 pazienti è pari a 3,6. Il 3,34% del campione (n. 107) ha un punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 0$ (basso rischio di evento TE). Il 6,83% (n. 219) ha un punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 1$ (rischio medio). L'89,83% (n. 2.881) del campione osservato ha un punteggio $CHA_2DS_2-VASc > 1$ (Fig. 2), quindi con elevato rischio TE (Tab. I).

FIGURA 1.

Pazienti con FA: distribuzione per genere ed età nella Survey lombarda confrontata con i dati nazionali (Studio ISAF) ⁵.



Il 70% dei pazienti lombardi con FA esaminati assume la TAO, il 23% un AAP e il 7% nessuna terapia, l'8,2% dei pazienti in TAO (n. 264) assume anche l'AAP (Fig. 3).

Per quanto riguarda la TAO, più della metà delle prescrizioni (66,8%) sono concentrate in soggetti ≥ 75 anni, così come l'associazione TAO-AAP (57,5%). Il 22,3% delle prescrizioni di TAO è a carico dei pazienti di età 65-74 anni e solo il 10,8% riguarda pazienti più giovani (16-65 anni).

Applicazione del punteggio di rischio CHA_2DS_2-VASc e comportamento prescrittivo

Pazienti con punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 0$

Il 60% dei pazienti con FA e punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 0$ assume la TAO (motivazioni in Figura 4).

Pazienti con punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 1$

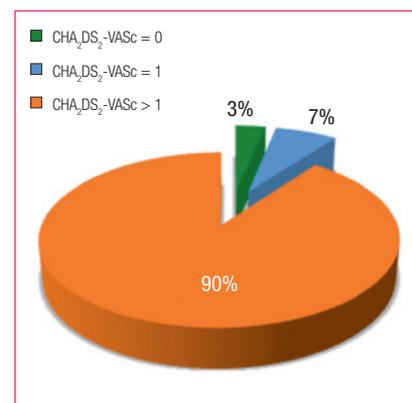
L'89% dei 219 pazienti con FA e $CHA_2DS_2-VASc = 1$ non assume la TAO; di questi, il 57% assume AAP, mentre il 43% non assume alcuna terapia profilattica. Le motivazioni che portano il medico a non prescrivere alcuna profilassi antitrombotica in pazienti con FA e $CHA_2DS_2-VASc = 1$ sono riportate in Figura 5.

Pazienti con punteggio $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$

Solo il 70% dei 2.881 soggetti con FA e punteggio $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ utilizza la TAO (Fig. 6).

FIGURA 2.

Stratificazione del rischio TE (punteggio CHA_2DS_2-VASc) dei pazienti con FA arruolati.



Discussione

Come già evidenziato dallo studio ISAF, il MMG risulta essere il principale gestore del paziente affetto da FA nel 40% dei casi ⁵, con il relativo problema della profilassi tromboembolica, in particolare dell'ictus, e l'oggettiva complessità del trattamento con gli antagonisti della vitamina K (AVK), che costituisce un limite alla corretta applicazione delle linee guida ^{2,3}. La recente introduzione dei più sicuri e maneggevoli NAO ha un peso irrilevante nella nostra Survey, poiché la maggior parte dei dati risalgono al primo semestre del 2013 quando questi farmaci non erano ancora rimborsabili da parte del SSN.

Le linee guida sulla gestione della FA pubblicate negli ultimi anni, hanno fornito raccomandazioni evidence-based per la profilassi delle complicanze TE nella FA ^{2,3}. L'individuazione dei pazienti meritevoli di TAO, in ragione di un chiaro rapporto favorevole rispetto all'inevitabile incremento del rischio emorragico, si è avvalsa dell'utilizzo di sistemi di punteggio che tenessero conto del peso dei fattori di rischio TE ^{1,8}. In particolare il più recente *score* CHA_2DS_2-VASc , rispetto al precedente sistema di punteggio CHADS₂, si è rivelato uno strumento altrettanto maneggevole nella pratica clinica, ma con una migliore capacità di individuare i pazienti a rischio veramente basso di sviluppare ictus, per i quali non è indicata la profilassi TE, rispetto ai pazienti a rischio intermedio/alto da sottoporre a TAO ².

TABELLA 1.
Punteggio CHA_2DS_2-VASc e il relativo rischio annuo di ictus⁵.

Punteggio CHA_2DS_2-VASc	N. pazienti	Rischio annuo di ictus annuo in rapporto al punteggio complessivo
0	107	0%
1	219	1,3%
2	418	2,2%
3	626	3,2%
4	880	4,0%
5	520	6,7%
6	311	9,8%
7	93	9,6%
8	28	6,7%
9	5	15,2%

FIGURA 3.
Uso di anticoagulanti orali, farmaci anti-piastrinici o nessuna terapia.

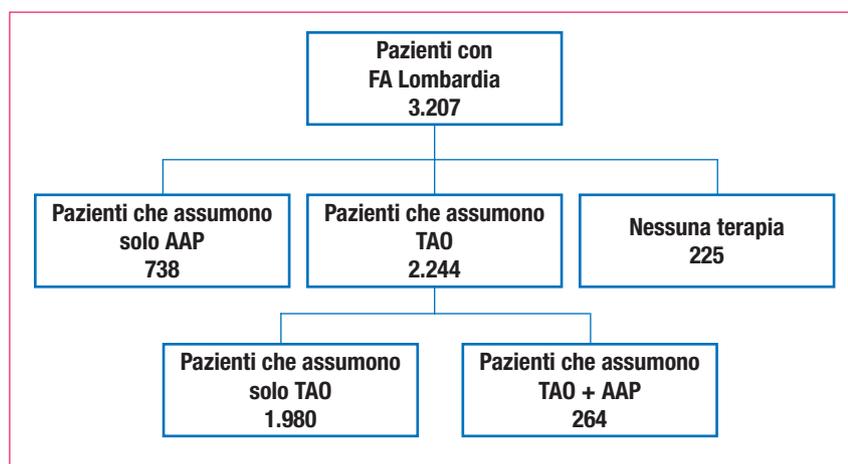
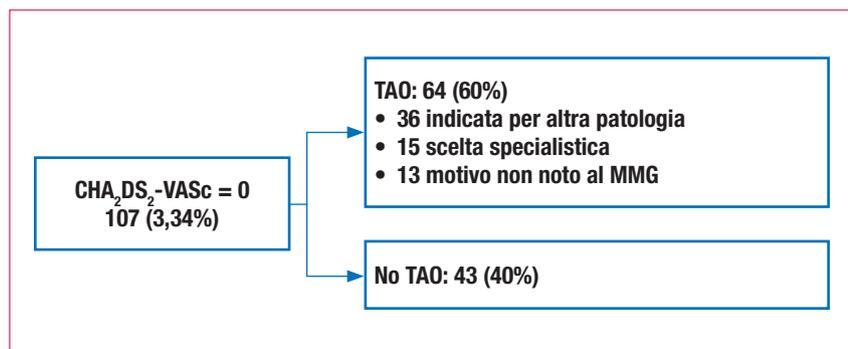


FIGURA 4.
Motivazioni relative alla prescrizione della TAO in pazienti con punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 0$.



L'estrazione automatica dai nostri database del punteggio CHA_2DS_2-VASc consente di calcolare il rischio TE dei nostri assistiti (in media 3,6), risultato in linea con quelli della letteratura⁸ e indicativi di una popolazione ad elevato rischio TE.

Attraverso l'analisi dei sottogruppi a rischio TE basso, intermedio e alto abbiamo quindi cercato di verificare se il nostro comportamento prescrittivo è in accordo con le indicazioni delle linee guida^{2,3}.

I soggetti con $CHA_2DS_2-VASc = 0$ presentano un rischio TE sufficientemente basso da non richiedere un trattamento anticoagulante^{9,10}. La nostra estrazione mette in luce come il 40,7% di questi pazienti assuma TAO a discapito di quanto raccomandato dalle linee guida, in assenza di altre motivazioni o su indicazione specialistica senza consapevolezza da parte del MMG del reale motivo. Cruciale in questo caso risulterebbe la scarsa comunicazione con lo specialista che in una parte dei casi è il medico prescrittore.

Il rischio di ICTUS nei pazienti con punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 1$ è dell'1,3% all'anno¹. In questi soggetti l'indicazione all'uso della TAO va valutata caso per caso in base ai fattori di rischio presentati dal paziente e al concomitante rischio emorragico; bisogna inoltre tener presente che il rischio emorragico secondario alla TAO è circa lo stesso (1,2%)¹¹. All'interno del CHA_2DS_2-VASc score, i fattori di rischio TE cui viene assegnato un punto non presentano lo stesso rischio relativo di eventi, l'ipertensione arteriosa e i precedenti vascolari anamnestici incrementano sensibilmente il rischio relativo di ictus, rispetto ad esempio al sesso F¹⁰. Dati più recenti provenienti da un ampio database danese confermano che tutti i pazienti con score = 1 sono candidabili alla TAO, a eccezione di quelli che presentano come unico fattore di rischio il sesso F¹². Un aspetto problematico emerso dal nostro studio è la mancata profilassi nell'89% dei soggetti con punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 1$ che in maggioranza assumono AAP, mentre il 43% non assume alcuna terapia profilattica. Anche in questo caso la scelta è più spesso dello specialista.

I pazienti con $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, rappresentano nella nostra casistica il sottogruppo prevalente, che secondo le linee guida ha

FIGURA 5.

Motivazioni relative alla mancata profilassi antitrombotica nei pazienti con punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 1$.

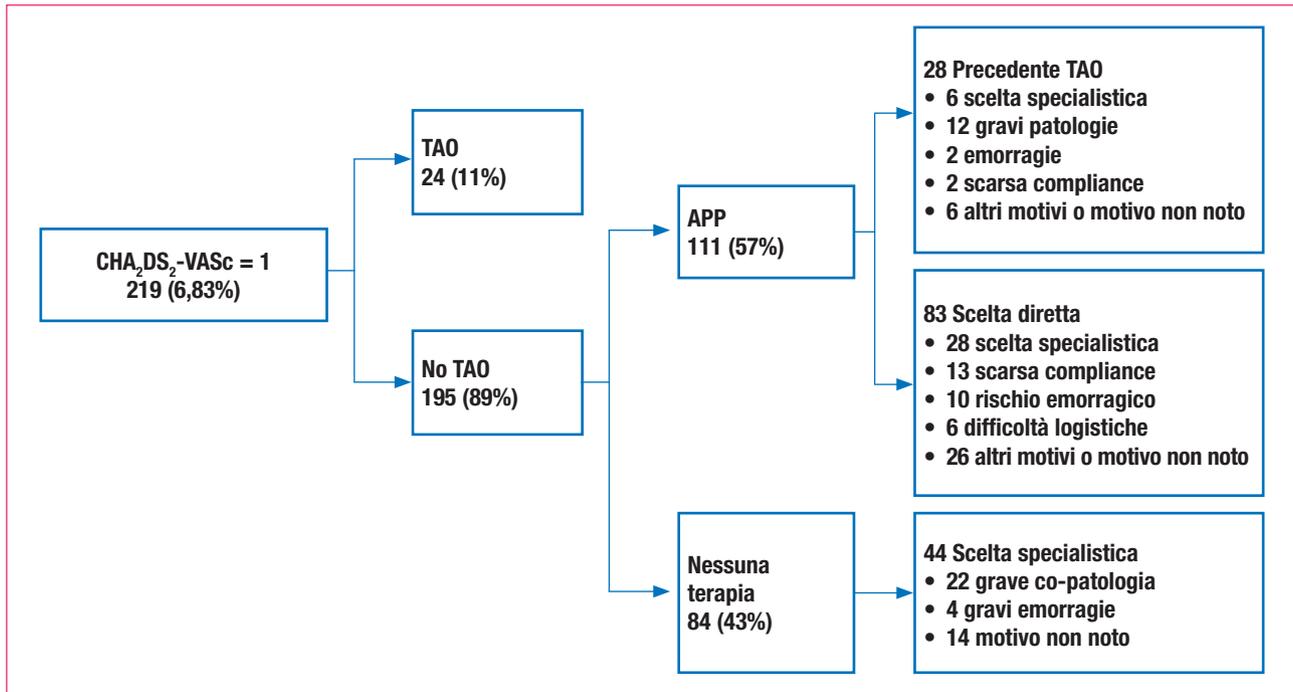
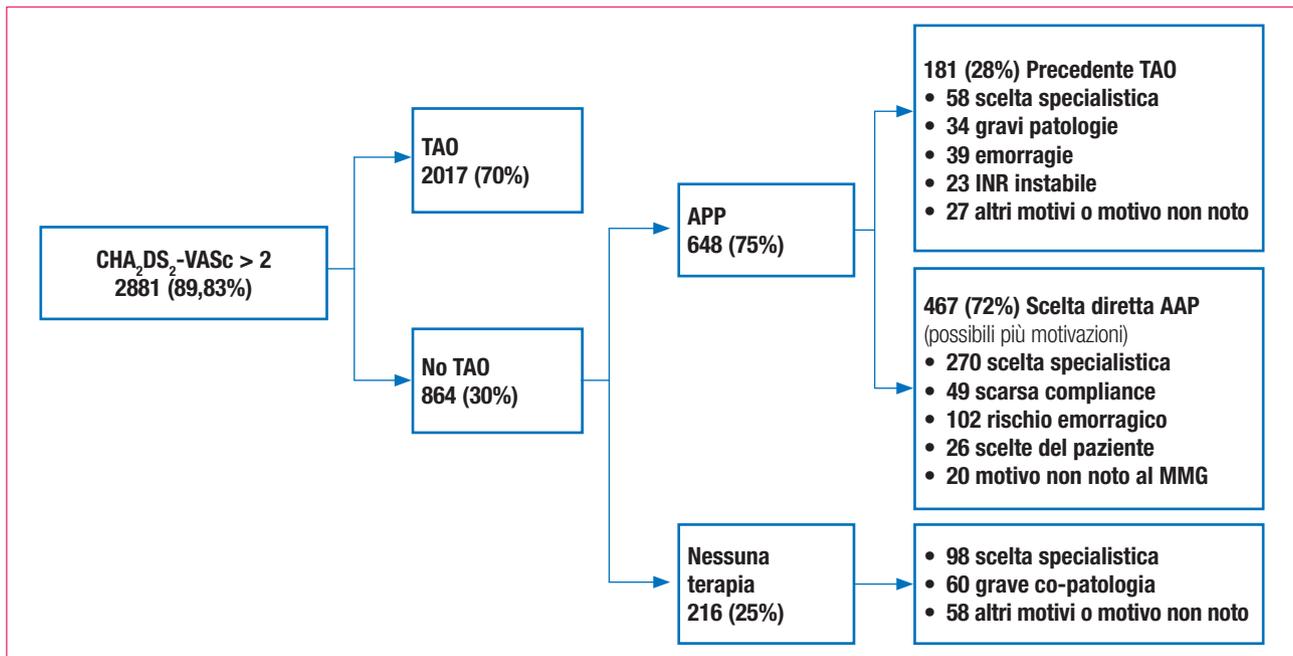


FIGURA 6.

Motivazioni relative alla mancata profilassi antitrombotica nei pazienti con punteggio $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$.



un rischio TE elevato e in cui il trattamento AO è fortemente raccomandato. Nel nostro studio tuttavia la TAO è prescritta solo al 70% dei pazienti. Seppure negli ultimi anni la tendenza alla prescrizione degli AO abbia subito un lieve miglioramento, i nostri dati

confermano come ancora oggi la TAO venga sottoutilizzata, soprattutto nei pazienti che ne beneficerebbero maggiormente². Un aspetto che richiede un commento a parte è l'impiego significativo degli AAP al posto della TAO nei soggetti affetti da FA

e con $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$. È ormai acquisito che l'acido acetilsalicilico (ASA) riduce il rischio di ictus nei pazienti affetti da FA soltanto del 22% vs il 64%, ottenibile con la TAO ben condotta e comunque l'ASA riduce prevalentemente il rischio di ictus

non cardioembolico, a fronte di un rischio emorragico non molto inferiore a quello del Warfarin¹³. Pertanto, la terapia antiaggregante andrebbe prescritta unicamente ai soggetti con indicazione alla TAO, ma non eleggibili a questo tipo di trattamento. A tale scopo però, è preferibile la duplice terapia antiaggregante (DAPT) con ASA e clopidogrel, che nello studio ACTIVE si è dimostrata superiore al solo ASA, sebbene gravata da un maggior rischio emorragico¹⁴.

Un ulteriore elemento di riflessione emerso dalla nostra Survey è che tra i pazienti che assumono l'AAP, il 28% dei pazienti con score ≥ 2 e il 25% di quelli con score = 1 ha assunto in precedenza la TAO, confermando i risultati di due importanti studi che hanno rilevato un tasso d'interruzione della TAO attorno al 26-34% a un anno dall'inizio della terapia¹⁵. Dati della letteratura riferiti al nostro Paese rivelano che, rispettivamente a 1 e 2 anni, soltanto il 42 e il 24% dei pazienti in TAO non interrompe la terapia¹⁶. Circa i motivi dell'interruzione della TAO (Figg. 5, 6), se escludiamo i soggetti affetti da copatologie gravi per i quali il trattamento era ritenuto irrilevante, vengono riportate come motivazioni: le gravi emorragie in corso di TAO, la scarsa compliance e le scelte specialistiche.

La mancata compliance del paziente può essere secondaria a diversi fattori, tra cui polifarmacoterapia, decadimento cognitivo, patologie psichiatriche, difficoltà pratiche di assunzione fattori ambientali e sociali incluse le difficoltà logistiche di effettuazione periodica dell'INR, elementi in genere noti soprattutto al MMG che, d'altra parte, dovrebbe essere consapevole anche del rischio di mortalità, morbilità e spreco di risorse economiche derivanti dall'utilizzo scorretto o discontinuo dei farmaci.

I motivi per la scelta immediata di antiaggreganti piastrinici (Figg. 5, 6) ricalcano i precedenti; la scelta specialistica sembra condizionare più di altri fattori la decisione prescrittiva del MMG, ma in alcuni casi, specie nei pazienti a rischio medio, è il paziente stesso a preferire l'AAP; in entrambi in casi risulta cruciale migliorare l'aspetto comunicativo tra MMG e specialista.

L'aspetto più critico per il successo della terapia con AO è rappresentato dalla necessità di monitoraggio della terapia. La

maggior parte dei MMG lombardi reclutati nello studio gestisce per almeno il 50% i pazienti in TAO, in generale però nel nostro territorio vi possono essere livelli anche molto differenti di presa in carico: da chi gestisce in proprio tutti i pazienti in TAO a chi delega interamente la gestione dei propri pazienti a un centro ospedaliero/specialistico.

Conclusioni

Da questa indagine condotta nel "mondo reale" della MG lombarda si conferma la prevalenza non trascurabile della FA e la presenza di ampi spazi di miglioramento per la profilassi del TE. Una migliore collaborazione tra MMG e specialista è sempre auspicabile, ma richiede interventi di tipo culturale e organizzativo realizzabili in tempi lunghi. Un audit periodico sulle cartelle cliniche e interventi personalizzati, effettuati con gli strumenti della medicina di iniziativa, sembrano essere più facilmente realizzabili in tempi ragionevoli.

Addendum

Si ritiene attualmente, che la scelta del trattamento anticoagulante non possa prescindere, oltre che della stratificazione del rischio trombotico, anche della valutazione del rischio emorragico del paziente. Questo elemento, insieme a una riflessione sull'impatto che i NAO potrebbero avere nella gestione appropriata della profilassi del TE nel paziente con FA, è stato valutato in una estensione successiva dell'indagine.

Bibliografia

- 1 Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
- 2 Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:271-47.
- 3 January CT, Wann LS, Alpert JS, et al.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and

the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:2071-104.

- 4 Italian Institute of Statistics (ISTAT). *Life tables of the Italian population*. http://demo.istat.it/index_e.html. 2014.
- 5 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;11:705-11.
- 6 www.cuore.iss.it.
- 7 ANMCO-AIAC Friuli-Venezia Giulia. *Follow-up del cardiopatico con aritmie. Documento di consenso regionale 2011*. http://www.anmco.it/regioni/elenco/friuli/download/Follow%20up%20del%20Cardiopatico%20con%20Aritmie_Documento%20ANMCO.pdf.
- 8 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 (ESC)*. *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
- 9 Pisters R, Lane DA, Marin F, et al. *Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation*. *Circ J* 2012;76:2289-304.
- 10 Lip GY, Skjøth F, Rasmussen LH, et al. *Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA₂DS₂-VASc score*. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1385-94.
- 11 Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, et al. *The CHA₂DS₂-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS₂ score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy*. *Eur Heart J* 2013;34:170-6.
- 12 Taillander S, Olesen JB, Clémenty N, et al. *Prognosis in patients with atrial fibrillation and CHA₂DS₂-VASc Score = in a community-based cohort study*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:708-13.
- 13 Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. *Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators*. *Stroke* 2009;40:1410-6.
- 14 Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. *ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation*. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
- 15 Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. *Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:624-31.
- 16 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.