

# La gestione del rischio tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale in Italia: dati al basale del Registro Europeo PREFER in AF

Raffaele De Caterina<sup>1</sup>, Giulia Renda<sup>1</sup>, Raffaele Sangiuolo<sup>2</sup>, Emilio Attena<sup>2</sup>, Livio Di Lecce<sup>3</sup>, Fabio Romeo<sup>3</sup>, a nome dello Steering Committee del Registro Europeo PREFER in AF (vedi Appendice 1)

<sup>1</sup>Istituto di Cardiologia, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti

<sup>2</sup>U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli

<sup>3</sup>Direzione Medica, Daiichi-Sankyo Italia, Roma

**Background.** Atrial fibrillation (AF) is a common heart rhythm disorder associated with an increased risk of stroke, heart failure and death. Although available evidence supports the administration of oral anti-coagulants with respect to other treatment options to prevent thromboembolism, the use of oral anticoagulation therapy remains suboptimal. The PREFER in AF registry was conducted to evaluate patterns of prescriptions and patient adherence to guidelines, clinical features, quality of life and treatment satisfaction.

**Methods.** The PREFER in AF registry enrolled consecutive patients with AF recruited in high-volume cardiology centers, with AF documented during the previous 12 months. Patients were assessed at baseline and at 1-year follow-up. The present report provides Italian baseline data compared with data from other European countries participating in the registry.

**Results.** The registry enrolled 1888 Italian patients (out of 7243 in Europe), with an average age of 70.9 years. Main comorbidities included hypertension (73.5%), dyslipidemia (38.7%) and obesity (21.9%). The risk of thromboembolism was assessed using the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, according to which only 4.7% of Italian patients scored 0, whereas 11.3% scored 1 and 84% scored  $\geq 2$ . Italy is the Western European country with the lowest use of vitamin K antagonists (71.6%; average rate in Europe: 78.3%) and the highest average INR measurements, whereas time in therapeutic range is 72.2%, lower than in any other Western European country with the exception of Spain. Most Italian patients are unsatisfied with treatment, and only 36% report no difficulties in taking anticoagulation therapy compared with 70.3% of patients in other Western European countries.

**Conclusions.** Among Western European countries included in the registry, Italy has the lowest prescription rate of vitamin K antagonists and the highest rate of INR measurements. Italian patients also report lower levels of satisfaction with treatment and a higher subjective difficulty in managing anticoagulation therapy. The new oral anticoagulants may favor treatment management, thus having the potential of improving medication adherence and persistence as well as quality of life.

**Key words.** Atrial fibrillation; Oral anticoagulants; Quality of life; Thromboembolic risk; Vitamin K antagonists.

G Ital Cardiol 2014;15(2):99-109

© 2014 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 02.12.2013; nuova stesura 20.01.2014; accettato 23.01.2014. Il prof. Raffaele De Caterina è co-autore delle linee guida ESC 2010 e 2012 sulla fibrillazione atriale; è membro degli Steering Committee, Coordinatore Nazionale per l'Italia, degli studi APPRAISE-2, ARISTOTLE e AVERROES; è Coordinatore Nazionale per l'Italia dello studio ENGAGE-AF; è membro dello Steering Committee e Coordinatore Nazionale per l'Italia del registro PREFER in AF; ha ricevuto onorari e fondi per progetti di ricerca da Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Lilly e Sanofi-Aventis. La dr.ssa Giulia Renda dichiara di aver svolto attività di consulenza scientifica per Bayer, Boehringer Ingelheim e Daiichi-Sankyo. I dr. Livio Di Lecce e Fabio Romeo dichiarano di essere dipendenti di Daiichi-Sankyo. Gli altri autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Prof. Raffaele De Caterina** Istituto di Cardiologia, Università degli Studi "G. d'Annunzio", c/o Ospedale SS. Annunziata, Via dei Vestini 31, 66013 Chieti  
e-mail: rdecater@unich.it

## INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA) è uno dei più comuni disturbi del ritmo cardiaco<sup>1</sup>, con una prevalenza stimata nei paesi sviluppati dell'1.5-2% nella popolazione generale ed un aumento correlato all'età. Inoltre comporta un aumento di 5 volte del rischio di ictus ischemico, di 3 volte di scompenso cardiaco, nonché un aumento del 50-90% del rischio di morte<sup>2,3</sup>.

Nei pazienti con FA numerose evidenze depongono per una gestione del rischio tromboembolico con farmaci anticoagulanti orali, potendo verificarsi eventi disabilitanti anche fatali come l'ictus cerebrovascolare. Ciononostante, l'implementazione di tale terapia nella pratica clinica non sempre risulta adeguata ai fini di una gestione ottimale del rischio tromboembolico<sup>1</sup>. I far-

maci antitrombotici maggiormente prescritti per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA sono gli antagonisti della vitamina K (AVK). Le principali problematiche connesse con tali farmaci derivano dalla complessa gestione del paziente in trattamento, con conseguenti difficoltà in termini di aderenza e persistenza in terapia e, quindi, di controllo dell'anticoagulazione<sup>4</sup>. A causa di una ristretta finestra terapeutica, gli AVK necessitano di uno stretto controllo mediante frequenti misurazioni dell'*international normalized ratio* (INR) con conseguenti variazioni dei dosaggi<sup>5</sup>. Questa complessa gestione rappresenta un potenziale ostacolo alla persistenza in terapia<sup>6</sup> e può porre il paziente a rischio sia di eventi ischemici (per sotto-trattamento), sia di eventi emorragici (per sovra-trattamento) qualora l'INR non venga mantenuto entro l'intervallo raccomandato<sup>2,3</sup>.

Le linee guida 2010 della Società Europea di Cardiologia (ESC)<sup>7</sup> raccomandano l'anticoagulazione per la prevenzione dell'ictus ischemico in tutti i pazienti con FA a rischio tromboembolico moderato-alto. Nel più recente aggiornamento 2012 di tali linee guida, in particolare, l'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali viene suggerito per svariate condizioni cliniche sulla base di studi registrativi che ne hanno dimostrato una pari efficacia e una maggiore sicurezza rispetto agli AVK, non necessitando al contempo del monitoraggio dell'INR<sup>2</sup>.

Allo scopo di valutare l'attuale realtà prescrittiva, la sua aderenza alle linee guida, le caratteristiche cliniche dei pazienti con FA, la qualità di vita (QoL) e il grado di soddisfazione al trattamento dei pazienti, è stato condotto un registro europeo sulla FA – PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). Le caratteristiche peculiari di questo registro lo differenziano da quelli precedentemente condotti in Italia in tema di FA<sup>8,9</sup>: in primo luogo perché il registro PREFER in AF permette di confrontare i dati della popolazione italiana con quelli delle popolazioni degli altri paesi europei partecipanti in termini di caratteristiche cliniche, gestione e monitoraggio della patologia; in secondo luogo perché comprende un'analisi della QoL e del grado di soddisfazione al trattamento dei pazienti, entrambi variabili importanti per la loro relazione con l'aderenza terapeutica. Infine, diversamente dagli altri registri, il PREFER in AF prevede una visita di follow-up ad 1 anno dall'arruolamento, che consentirà di analizzare l'evoluzione delle variabili considerate.

Questo articolo descrive i dati, raccolti alla visita basale, dei pazienti italiani arruolati nel registro.

## MATERIALI E METODI

Da gennaio 2012 a gennaio 2013, il registro PREFER in AF ha arruolato pazienti consecutivi affetti da FA nei seguenti paesi europei: Austria, Francia, Germania, Italia, Spagna, Svizzera e UK (i dati di Germania, Austria e Svizzera sono stati cumulati ai fini statistici), afferenti ai Centri reclutanti. I pazienti italiani del registro sono stati arruolati da maggio a ottobre 2012.

La scelta dei Centri reclutanti è stata indirizzata prevalentemente alle Cardiologie e ai Centri per la Sorveglianza della Terapia Anticoagulante Orale (Centri TAO) affiancanti le Cardiologie (Appendice 1), sulla base dei seguenti criteri: (a) rilevanza a livello loco-regionale; (b) potenzialità di arruolamento di almeno 10 pazienti all'anno; (c) buona distribuzione geografica sul territorio italiano. Tale scelta è stata operata dal Responsabile Nazionale (RDC) in concerto con Daiichi-Sankyo Italia. Successivamente sono stati esclusi quei Centri con Comitati di

Etica ritenuti esosi (che contemplavano un pagamento di oltre 3000€) o ritenuti, sulla base di precedenti esperienze, lenti nelle tempistiche di approvazione. Nel 90% dei casi i pazienti arruolati erano ambulatoriali, anche se afferenti a reparti di Cardiologia. Gli ambulatori di aritmologia erano meno di 10, su un totale di 98 Centri. I Centri TAO inclusi erano prevalentemente quelli collegati almeno funzionalmente a reparti di Cardiologia, con due eccezioni (ammesse per il numero rilevante di pazienti afferenti).

I pazienti sono stati inclusi se avevano un'età  $\geq 18$  anni, fornivano il consenso informato scritto alla partecipazione e avevano una storia di FA documentata all'ECG o rilevata da un pacemaker o defibrillatore impiantabile nei precedenti 12 mesi. Non sono stati definiti espliciti criteri di esclusione allo scopo di evitare ulteriori *bias* di selezione e permettere la costituzione di una coorte di pazienti quanto più simile possibile a quella del "mondo reale". Pertanto, sono stati arruolati in modo consecutivo tutti i pazienti che si presentavano presso i Centri rispondenti ai criteri di inclusione e che accettassero di partecipare. Tutti i dati sono stati registrati mediante una cartella clinica elettronica (eCRF), che comprendeva un controllo automatico della coerenza delle variabili inserite. Le visite di monitoraggio sono state effettuate in loco nel 5% dei Centri.

Le variabili incluse nella eCRF (Appendice 2) prevedevano i dati socio-demografici, l'incidenza della FA, i fattori di rischio e le comorbidità, i punteggi ottenuti alle scale di valutazione del rischio CHADS<sub>2</sub> [(Congestive heart failure, Hypertension, Age  $\geq 75$ , Diabetes, Stroke (doubled))] e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age  $\geq 75$  (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 65-74, Sex category (female)], la storia di eventi clinici significativi e il numero di ospedalizzazioni, il trattamento prescritto per la FA, il punteggio e le modalità di misurazione dell'INR. Infine, sono state valutate la QoL e la soddisfazione al trattamento mediante autosomministrazione dei questionari EuroQol (EQ-5D)<sup>10</sup> e Perception AntiCoagulant Treatment Questionnaire (PACT-Q)<sup>11</sup>. Il questionario sulla salute EQ-5D-5L valuta gli aspetti basilari correlati allo stato di salute e alla QoL del paziente, ponendo domande riguardo a capacità di movimento, cura della persona, capacità a svolgere le attività giornaliere, dolore o fastidio, ansia o depressione. Nella seconda parte del questionario viene richiesto di associare un valore numerico da 0 (peggiore) a 100 (migliore) allo stato di salute percepito da parte del paziente al momento della compilazione del questionario. Il questionario sulla percezione individuale della terapia anticoagulante (PACT-Q2) è uno strumento validato per comprendere le aspettative e il grado di soddisfazione del paziente relativamente alla terapia assunta. Le domande poste si riferiscono sia a caratteristiche peculiari della terapia e alle possibili complicazioni (aggiustamento del dosaggio, contemporanea assunzione di alimenti, farmaci concomitanti), sia a difficoltà relative al controllo e al monitoraggio della coagulazione (misurazione dell'INR), nonché al tempo e al personale dedicato all'implementazione della terapia stessa (accompagnatori per recarsi nei Centri per il prelievo, personale infermieristico/familiari). I dati relativi alla QoL vengono riportati solo in maniera parziale e saranno oggetto di una pubblicazione a parte.

Il registro prevede una visita di follow-up ad 1 anno dall'arruolamento.

Lo studio è stato sponsorizzato da Daiichi-Sankyo Europe (Monaco, Germania). Uno Steering Committee europeo (Appendice 1) è stato incaricato del coordinamento scientifico.

## GESTIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO NELLA FA: IL REGISTRO EUROPEO PREFER IN AF

**Analisi statistica**

Tutte le variabili inserite nella eCRF al momento dell'arruolamento e tutti i parametri che ne sono derivati sono stati utilizzati per l'analisi statistica. Per l'analisi dei dati al basale sono stati considerati solamente i pazienti che rispondevano ai criteri di inclusione. Le variabili binarie, categoriali e ordinali sono state espresse come medie di numeri assoluti e percentuali all'interno delle varie categorie. I dati numerici sono stati riassunti tramite statistiche standard (numero dei dati disponibili, numero dei dati persi, media, deviazione standard, minimo, mediana, massimo, quartile più basso e più alto). Non sono stati effettuati test di statistica formale di confronto tra gruppi. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software SAS v. 9.2.

**RISULTATI**

Il registro ha arruolato complessivamente 7243 pazienti europei, di cui 1888 (26%) italiani (il maggior numero rispetto agli altri paesi) in 98 Centri distribuiti su tutto il territorio nazionale (Appendice 1).

**Caratteristiche dei pazienti**

L'età media della popolazione italiana era  $70.9 \pm 11.1$  anni, lievemente inferiore a quella della popolazione europea ( $71.5 \pm 10.7$  anni).

L'incidenza di FA permanente in Italia era 35.5%, quella di FA persistente del 31.7% e quella di FA parossistica del 26.9% (Tabella 1). La distribuzione dei diversi tipi di FA è risultata so-

vrapponibile a quella riportata in altri registri. I pazienti con concomitanti patologie cardiovascolari presentavano un maggior rischio di sviluppare FA permanente. Questa distribuzione è in linea con il concetto che la FA persistente è uno stato transitorio e che nella maggior parte dei pazienti una patologia cardiovascolare sottostante e l'età avanzata contribuiscono alla progressione verso la FA permanente. In particolare, in Italia è stata osservata una maggiore incidenza di FA persistente (più alta del 7.7% rispetto alla media europea) e un'incidenza lievemente inferiore di FA parossistica e permanente. Tali differenze sono verosimilmente ascrivibili alle diverse tipologie di Centri coinvolti nel registro nei vari paesi europei: quasi esclusivamente Cardiologie basate su ospedali in Italia, prevalentemente distribuiti sul territorio e negli ambulatori medici e presso laboratori di analisi in Francia e Germania.

I pazienti con FA definita "valvolare" erano il 5%. Di questi, la stragrande maggioranza (4.9% del totale) erano portatori di protesi valvolari. I pazienti con FA che presentavano nella eCRF una qualche disfunzione valvolare erano tuttavia il 50% [per la maggioranza di entità lieve (75%)]. Tra i pazienti con disfunzione valvolare, il 74.4% assumeva AVK, contro il 68.6% dei pazienti senza disfunzione valvolare. Il 93.5% dei pazienti con protesi valvolari assumeva AVK.

Per quanto riguarda le comorbidità prevalenti, il 75.3% presentava ipertensione (dato sovrapponibile alla popolazione totale del registro), il 38.7% era dislipidemico [percentuale inferiore rispetto alla media dei pazienti europei (43.4%)]. Anche la proporzione di pazienti obesi (21.9%) era inferiore rispetto alla media europea (27.5%) (Tabella 2).

**Tabella 1.** Suddivisione dei pazienti in base al tipo di fibrillazione atriale (FA) nei singoli paesi europei.

Tipo di FA	Francia (n=1532)	Germania (n=1771)	Italia (n=1888)	Spagna (n=858)	UK (n=1194)	Totale (n=7243)
Parossistica	35.5%	30.8%	26.9%	29.3%	27.4%	30.0%
Persistente	23.4%	11.0%	31.7%	20.6%	34.4%	24.0%
Persistente da lungo tempo	8.6%	4.7%	5.9%	7.0%	11.2%	7.2%
Permanente	32.5%	53.5%	35.5%	43.1%	27.0%	38.8%

**Tabella 2.** Patologie concomitanti e fattori di rischio nei pazienti con fibrillazione atriale nei diversi paesi europei.

	Francia (n=1532)	Germania (n=1771)	Italia (n=1888)	Spagna (n=858)	UK (n=1194)	Totale (n=7243)
Iipertensione arteriosa	63.8%	81.9%	75.3%	72.7%	62.1%	72.0%
Diabete mellito	16.8%	31.2%	19.2%	26.4%	18.8%	22.4%
Terapia insulinica	18.0%	26.3%	24.5%	20.0%	16.1%	22.3%
Obesità (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	24.8%	30.8%	21.9%	25.7%	36.0%	27.5%
BPCO	8.9%	9.8%	14.6%	12.8%	10.1%	11.3%
Attuale abitudine al fumo	5.7%	6.7%	8.4%	7.5%	7.0%	7.1%
Pregressa abitudine al fumo	30.5%	33.7%	36.6%	28.4%	50.0%	35.8%
Dislipidemia	41.0%	46.9%	38.7%	51.2%	42.9%	43.4%
Iipertiroidismo	3.9%	3.6%	5.8%	2.9%	3.4%	4.1%
Insufficienza renale cronica	10.1%	14.9%	12.5%	12.7%	14.0%	12.9%
Cardiopatia ischemica	18.2%	29.6%	20.6%	21.6%	26.6%	23.4%
Arteriopatia aortica o periferica	5.9%	5.0%	3.4%	4.3%	3.4%	4.4%
Scompenso cardiaco	18.2%	28.4%	19.4%	24.4%	15.4%	21.3%
Pregresso ictus	8.9%	10.7%	6.5%	7.7%	8.0%	8.4%

BMI, indice di massa corporea; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva.

### Eventi clinici/ospedalizzazioni

Una storia di pregresso ictus ischemico è stata riscontrata nel 6.5% dei pazienti italiani rispetto all'8.4% dei pazienti europei.

Nel 31% dei pazienti italiani sono stati registrati eventi clinici/ospedalizzazioni nei 12 mesi precedenti l'arruolamento, eventi verificatisi invece nel 23.4% dei pazienti europei. I più frequenti eventi clinici sono stati la FA sintomatica (17.4% nei pazienti italiani, 12.3% nei pazienti europei), lo scompenso cardiaco (6.5% nei pazienti italiani, 5.8% nei pazienti europei) e la sindrome coronarica acuta (4.1% nei pazienti italiani, 2.7% nei pazienti europei). La necessità di ospedalizzazione per ictus o attacco ischemico transitorio negli ultimi 12 mesi si è verificata nell'1.4% dei pazienti italiani contro l'1.6% del totale europeo.

Il numero di sanguinamenti maggiori con necessità di ospedalizzazione è stato basso in tutti i paesi europei (n=42 in Italia, n=168 nel totale europeo).

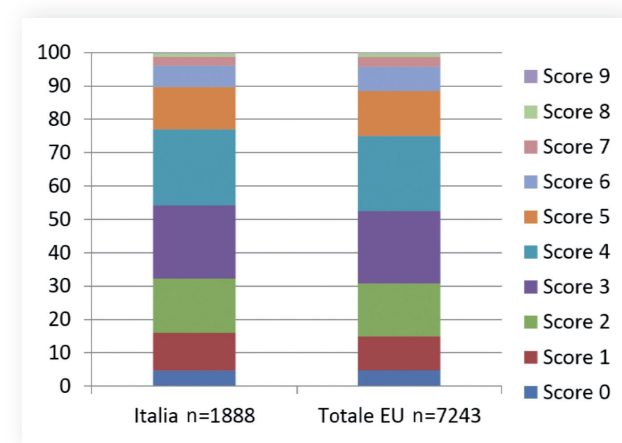


Figura 1. Distribuzione dei pazienti in base al punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: raffronto tra dati italiani ed europei (EU).

### Valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico

Per quanto riguarda il rischio tromboembolico, il punteggio medio CHADS<sub>2</sub> è risultato  $1.9 \pm 1.22$  (CHADS<sub>2</sub> = 0 nell'11.4%, = 1 nel 30% e  $\geq 2$  nel 58.5%), mentre il punteggio medio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc è risultato  $3.3 \pm 1.73$  (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 nel 4.7%, = 1 nell'11.3% e  $\geq 2$  nell'84%). Tali dati sono sovrapponibili ai punteggi medi europei (Figura 1).

Il rischio emorragico è stato valutato con il punteggio HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly)<sup>2</sup>, che è risultato  $\geq 3$  nel 37.2% dei pazienti.

### Uso di anticoagulanti orali, farmaci antiplastrinici e terapia di associazione

Nell'ambito di questo registro, l'Italia è il paese europeo con la minore percentuale di pazienti trattati con AVK (71.6% vs totale europeo del 78.3%). Tra i differenti AVK, il warfarin è risultato avere il tasso di prescrizione più elevato in Italia (62%). Al momento di questa valutazione l'uso dei nuovi anticoagulanti orali era ancora minimo (inibitori diretti della trombina 0.2%; inibitori del fattore X attivato 0.1%). Il 27% dei pazienti risultava trattato con farmaci antiplastrinici (aspirina 24.4%; clopidogrel 4.6%, prasugrel 0.5%, ticagrelor 0.1%) (Tabella 3).

Per quanto riguarda la terapia con AVK, più della metà delle prescrizioni (55.6%) erano concentrate nei pazienti anziani di età compresa tra 71 e 85 anni, così come le terapie di associazione con AVK e antiplastrinici (52.8%).

L'8.8% dei pazienti assumeva un trattamento combinato con AVK e antiplastrinici, il 62.4% assumeva solo AVK (warfarin o acenocumarolo) e il 18.1% solo antiplastrinici (principalmente aspirina e clopidogrel). Il 10.4% dei pazienti invece non assumeva alcun farmaco delle due classi (Figura 2).

Rispetto ai pazienti in trattamento con solo AVK, quelli che assumevano una terapia di associazione avevano simile età ( $71.8 \pm 9.87$  vs  $71.6 \pm 9.88$  anni) e simile indice di massa corporea ( $27.8 \pm 4.33$  vs  $27.2 \pm 4.46$  kg/m<sup>2</sup>), ma erano più frequentemente diabetici (29.3 vs 20.1%), dislipidemic (59.9 vs

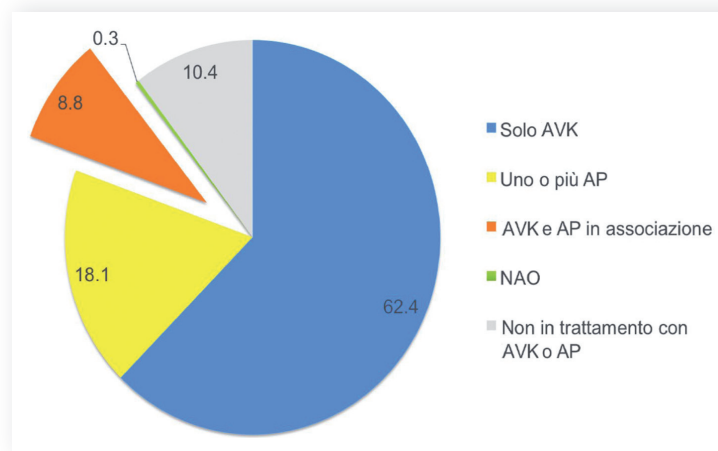
Tabella 3. Percentuale di utilizzo di farmaci antiplastrinici, antagonisti della vitamina K e nuovi anticoagulanti orali nei singoli paesi europei<sup>a</sup>.

	Francia (n=1532)	Germania (n=1771)	Italia (n=1888)	Spagna (n=858)	UK (n=1194)	Totale (n=7243)
Antiplastrinici	16.9%	17.2%	27.0%	18.7%	30.7%	22.1%
Aspirina	14.2%	16.3%	24.4%	16.9%	27.1%	19.8%
Prasugrel	0.1%	0.3%	0.5%	0.7%	0.1%	0.3%
Clopidogrel	3.5%	2.4%	4.6%	4.4%	6.0%	4.1%
Ticagrelor	0.0%	0.1%	0.1%	0.0%	0.2%	0.1%
AVK	86.0%	79.1%	71.6%	80.0%	75.1%	78.3%
Warfarin	16.1%	2.8%	62.0%	12.7%	74.9%	34.1%
Fenprocumone	1.0%	74.1%	0.0%	0.0%	0.1%	18.4%
Acenocumarolo	7.2%	2.0%	9.6%	67.3%	0.3%	12.5%
Fluindione	61.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.1%	13.1%
NAO	6.0%	11.6%	0.3%	11.2%	3.7%	6.1%
Dabigatran	5.0%	5.5%	0.2%	8.9%	3.3%	4.0%
Rivaroxaban	1.0%	5.8%	0.0%	2.3%	0.2%	1.9%
Apixaban	0.0%	0.2%	0.1%	0.1%	0.2%	0.1%

AVK, antagonisti della vitamina K; NAO, nuovi anticoagulanti orali.

<sup>a</sup> nel periodo di osservazione del registro (gennaio 2012-gennaio 2013) in Italia, a differenza degli altri paesi, i NAO non erano ancora stati approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

GESTIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO NELLA FA: IL REGISTRO EUROPEO PREFER IN AF



**Figura 2.** Distribuzione delle classi di trattamento nei pazienti italiani. AP, antiplastrinici; AVK, antagonisti della vitamina K; NAO, nuovi anticoagulanti orali.

37.8%) o affetti da insufficienza renale cronica (18.6 vs 12.1%) e presentavano più frequentemente cardiopatia ischemica (58.7 vs 16.5%). Inoltre, i pazienti trattati con AVK associati ad uno o più farmaci antiplastrinici mostravano un rischio tromboembolico ed emorragico più elevato (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC medio 3.9 vs 3.4 e HAS-BLED medio 2.9 vs. 2.0) rispetto ai pazienti trattati solo con AVK.

**Controindicazioni alla terapia anticoagulante orale nei pazienti con fibrillazione atriale**

Le controindicazioni relative e assolute al trattamento con anticoagulanti orali sono ben note. Dai dati del registro sono state raccolte le informazioni necessarie per valutare la reale incidenza di queste controindicazioni nei pazienti italiani. I dati sono stati raccolti indipendentemente dalla terapia in corso.

Il 2.2% dei pazienti presentava un cancro in fase attiva ed una pari percentuale di pazienti riportava sanguinamenti nei 12 mesi prima dell'arruolamento. Sanguinamenti gastrointestinali maggiori sono stati riportati dal 2% dei pazienti, emorragie cerebrali dallo 0.5%, altri sanguinamenti maggiori dall'1.5%.

Una scarsa aderenza al trattamento nei 12 mesi precedenti l'arruolamento è stata riscontrata nel 6.2% dei pazienti italiani rispetto al 2.6% dei pazienti europei. Un rifiuto ad assumere la terapia anticoagulante è stato riportato dall'1.3% dei pazienti italiani contro lo 0.4% dei pazienti europei.

Il 2.8% dei pazienti risultava affetto da insufficienza epatica cronica e il 14.5% da insufficienza renale cronica (filtrato glomerulare stimato tra 60-90 o <60 ml/min rispettivamente nel 2.3% e 9.3% dei pazienti).

**Correlazione tra rischio tromboembolico e terapia anticoagulante**

Dal registro PREFER in AF sono stati estrapolati i dati riguardanti la valutazione del rischio tromboembolico e l'utilizzo degli anticoagulanti orali nella pratica clinica italiana.

Il 78.4% dei pazienti con CHADS<sub>2</sub> score ≥2 era in trattamento con anticoagulanti orali. Il 2.3% della popolazione totale assumeva terapia con AVK nonostante un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 0 (cioè circa il 50% dei pazienti italiani presentava un rischio tromboembolico basso vs il 62.5% dei pazienti europei). Il 73.9% dei pazienti italiani con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC ≥1 era trattato

con anticoagulanti orali; in particolare, questi erano somministrati nel 58.2% dei pazienti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 1 (media europea 70.1%) e nel 76.1% dei pazienti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC ≥2 (media europea 85.6%).

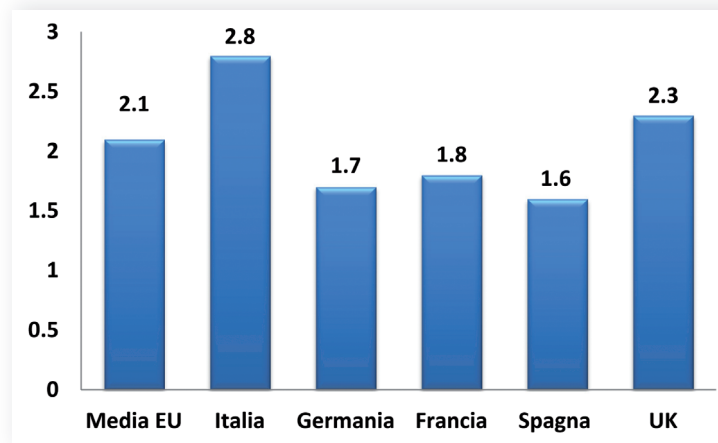
**Gestione del monitoraggio della terapia anticoagulante**

Il 64.7% dei pazienti italiani (vs il 67.6% dei pazienti europei) aveva almeno una valutazione dell'INR nel mese precedente l'arruolamento. In Italia il numero medio di misurazioni dell'INR è risultato più elevato rispetto agli altri paesi europei sia nel mese precedente l'arruolamento (Italia: 2.8; Francia: 1.8; Germania: 1.7; Spagna: 1.6, UK: 2.3), sia nei 12 mesi post-arruolamento (Italia: 16.1; Francia: 12.8; Germania: 15.7; Spagna: 11.4; UK: 15.2) (Figura 3).

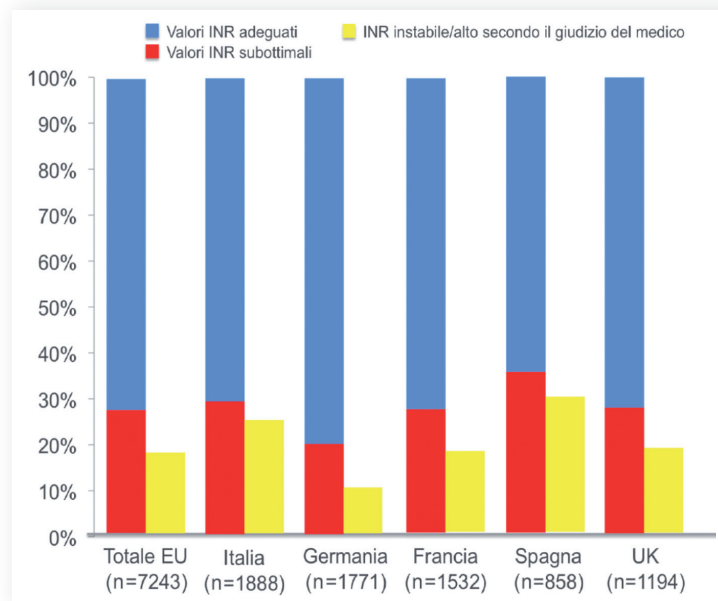
In Italia il 44.4% di queste misurazioni erano effettuate presso i Centri TAO vs il 19.3% dell'Europa. Nonostante il più assiduo controllo dei valori di INR, in Italia il tempo trascorso in range terapeutico, valutato sulla base delle ultime tre misurazioni dell'INR, era del 72.2%, minore di quello di Germania (82.5%), Francia (77.2%) e UK (73.4%), ma superiore rispetto a quello della Spagna (68.6%) (Figura 4). Anche se nella letteratura recente non sono disponibili altri registri che abbiano paragonato il tempo in range terapeutico dei vari paesi europei, una recente sottoanalisi dello studio RE-LY<sup>12</sup> ha riportato un confronto tra i valori di range terapeutico dei paesi coinvolti nello studio. Pur non essendo i dati del trial confrontabili con quelli del registro, il tempo in range terapeutico di Italia, Spagna e UK è risultato molto simile a quello riscontrato attualmente nel registro PREFER in AF, mentre quello di Francia e Germania è risultato inferiore. Tali differenze sono verosimilmente imputabili alle diverse modalità di monitoraggio dell'INR nei paesi coinvolti nel PREFER in AF: in Italia, Spagna e UK il monitoraggio è stato effettuato prevalentemente nei Centri TAO o presso gli ospedali, mentre in Germania veniva eseguito prevalentemente presso l'ambulatorio del medico o con l'autovalutazione ed in Francia nei laboratori di analisi.

**Qualità di vita e soddisfazione al trattamento**

Per valutare la QoL e la percezione della propria terapia anticoagulante, in termini di aspettativa e soddisfazione al trattamento, ai pazienti arruolati nel registro PREFER in AF sottopo-



**Figura 3.** Numero medio di monitoraggi dell'INR nell'ultimo mese nei paesi europei (EU) partecipanti allo studio.



**Figura 4.** Percentuale di pazienti con valori di INR adeguati, subottimali o instabili/alti.

sti a terapia anticoagulante sono stati somministrati i questionari validati EQ-5D (QoL) e PACT-Q2 (percezione della terapia).

Il questionario EQ-5D ha rivelato che il 55% dei pazienti italiani non ha difficoltà nello svolgere le normali attività quotidiane, ma solamente il 37.7% (rispetto ad una media del 53% dei pazienti europei) ha dichiarato di non provare ansia o depressione.

I risultati del PACT-Q2 (compilato dal 58.4% dei pazienti italiani) hanno evidenziato alcune differenze nella percezione della terapia rispetto ai pazienti europei: solamente il 36% dei pazienti in Italia ha dichiarato di non avere difficoltà ad assumere la terapia rispetto al 70.3% degli europei e solamente il 30.8% dei pazienti in Italia ha riportato di non provare disagio nel dover assumere la terapia contro il 57.8% dei pazienti europei. Nel 28.6% dei pazienti italiani gli aggiustamenti posologici della terapia anticoagulante non sono risultati difficili (contro il 57.7% dei pazienti europei) e nel 30.2% dei casi (contro il 65.7% dei

pazienti europei) non sono state riportate difficoltà nel pianificare le proprie attività a causa della terapia. Nel 21% dei pazienti italiani i controlli regolari dei valori di INR non hanno comportato alcun fastidio (contro il 52.2% dei pazienti europei). Infine, nel 25.7% dei pazienti italiani (contro il 51.1% dei pazienti europei) il dover evitare alcuni cibi che possono interagire con la loro terapia non ha comportato alcun problema.

## DISCUSSIONE

Il profilo dei pazienti italiani con FA afferenti alle Cardiologie e ai Centri TAO, pur simile per molti aspetti a quello dei pazienti europei, presenta tuttavia alcune sostanziali differenze, in particolare una maggiore incidenza di eventi clinici e ospedalizzazioni, un minor utilizzo degli AVK, un peggior controllo dell'anticoagulazione e un grado di insoddisfazione al trattamento più elevato.

### Rischio tromboembolico e terapia anticoagulante

Le linee guida ESC per il trattamento della FA raccomandano la somministrazione della terapia anticoagulante per la prevenzione degli eventi tromboembolici in tutti i pazienti con FA, fatta eccezione di quelli che presentano un rischio tromboembolico molto basso. Per la valutazione del rischio tromboembolico è raccomandato l'utilizzo del punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>2</sup>. A questo riguardo, i dati del registro evidenziano come in Italia una percentuale ancora piuttosto elevata di pazienti con FA potenzialmente eleggibili al trattamento (26.1% dei pazienti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$ ) non riceva un'adeguata terapia con anticoagulanti orali.

Il registro PREFER in AF mostra dati simili a quelli di altri registri italiani; nel registro ATA-AF<sup>8</sup>, ad esempio, solamente il 56.2% dei pazienti con un punteggio CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$  era stato trattato con anticoagulanti orali; analogamente, anche nel registro ISAF<sup>9</sup> è stato evidenziato un sottoutilizzo di tale terapia, somministrata nel 46% dei casi malgrado il 62.6% dei pazienti avesse un punteggio CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$ .

### Terapia di associazione

Nel registro PREFER in AF l'8.8% dei pazienti assumeva una terapia di associazione con anticoagulanti orali e antiplastrinici. I dati di altri studi italiani mostrano, da questo punto di vista, simili abitudini prescrittive: nel registro ATA-AF<sup>8</sup>, infatti, la terapia di associazione era destinata al 13.3% dei pazienti. Il recente registro ORBIF-AF evidenzia una percentuale molto superiore a quella degli studi italiani, in cui il 35% dei pazienti con FA in trattamento con anticoagulanti orali riceveva anche aspirina, persino in assenza di patologie cardiovascolari<sup>13</sup>.

In linea generale è sconsigliato l'uso combinato di AVK e farmaci antiplastrinici, in considerazione dell'aumento del rischio di sanguinamento e quindi dell'incerto beneficio<sup>2,7</sup>; secondo le linee guida è infatti inappropriato somministrare insieme questi due tipi di farmaci nella FA se non in corso di recente sindrome coronarica acuta o nei primi mesi dopo impianto di stent. È dunque probabile che in una larga percentuale di pazienti la terapia di associazione sia prescritta in maniera inappropriata. Nella pratica clinica, l'associazione è abbastanza comune, è guidata prevalentemente dalla concomitanza di cardiopatia ischemica e non sembrerebbe influenzata dalla valutazione del rischio emorragico o tromboembolico.

### Monitoraggio della terapia e soddisfazione al trattamento

Il trattamento a lungo termine della FA con AVK richiede una valutazione periodica dei parametri della coagulazione tramite uno specifico test di laboratorio – il tempo di protrombina – espresso come valore di INR. La gestione del monitoraggio è assai diversa nei vari paesi europei. Nella maggior parte dei paesi europei la valutazione dell'INR è affidata alla gestione dei medici di medicina generale o a metodi di autovalutazione, molto più diffusi che non da noi. Il registro PREFER in AF, pur con alcune limitazioni dovute ai *bias* di selezione dei Centri, ha confermato invece che in Italia i Centri TAO sono ancora oggi il principale punto di riferimento per la gestione della terapia con AVK nei pazienti con FA visti in ambiente cardiologico. Inoltre, rispetto a tutti gli altri paesi europei valutati in questo registro, in Italia viene effettuato il maggior numero di misurazioni dell'INR. Questo dato, di per sé puramente descrittivo, non è associato tuttavia, come sarebbe ragionevole e auspicabile, a un miglior controllo dei livelli di anticoagulazione (valutato con il

tempo in range terapeutico), bensì risulta associato ad una maggiore insoddisfazione al trattamento riferita dai pazienti. Dati italiani di uno studio osservazionale mostrano come la percentuale di pazienti che abbandonano la terapia passi dal 32.8% al 49.1% tra il primo e il secondo anno di terapia<sup>6</sup>. È ragionevole ipotizzare che questo abbandono della terapia in una consistente percentuale di pazienti tra il primo e il secondo anno di trattamento sia legato all'insoddisfazione al trattamento.

Altri interessanti spunti di riflessione che derivano dai dati del registro sono i seguenti:

- l'uso dei nuovi anticoagulanti orali – sia inibitori diretti della trombina che inibitori del fattore X attivato (in totale 0.3%) – è allo stato attuale estremamente circoscritto, verosimilmente a causa del limitato accesso a questi farmaci al momento della raccolta dei dati e alla loro non rimborsabilità. Sarà interessante esaminare le variazioni delle percentuali prescrittive dopo l'inizio della rimborsabilità in future valutazioni nell'ambito dello stesso registro;
- esiste infine in Italia, come in altri paesi europei, una inappropriata sotto-trattamento di pazienti ad alto rischio tromboembolico (solo il 78.4% dei pazienti con punteggio CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$  era in trattamento con anticoagulanti orali), sia – ancorché più modesta – nel sovra-trattamento di pazienti a rischio molto basso (2.3% della popolazione totale trattata con AVK nonostante un punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0, cioè circa il 50% dei pazienti con rischio tromboembolico molto basso, in larghissima parte non motivato da recenti cardioversioni o ablazioni – dati non riportati).

### Limitazioni

Il Registro Europeo PREFER in AF fornisce una panoramica della gestione della FA in 7 paesi europei e illustra le modalità di trattamento della FA principalmente nelle Cardiologie e nei Centri istituzionali dedicati al trattamento dei pazienti con FA.

Il principale *bias* del registro risiede nella selezione dei Centri, nel senso che sono stati privilegiati i Centri cardiologici (rispetto a potenziali altri Centri di riferimento per i pazienti con FA). Questa limitazione è tuttavia comune a tutti – senza eccezioni – gli altri registri attualmente disponibili. Quando anche fossero stati scelti Centri ospedalieri in maniera puramente casuale, questo non avrebbe evitato il problema del *bias* di selezione. Per questo motivo il registro PREFER in AF è da ritenere un'approssimazione della realtà globale della FA in Italia, laddove rappresenta una fotografia discretamente fedele della realtà della FA nell'ambito di Centri in prevalenza cardiologici che trattano i pazienti affetti da FA.

Ad eccezione della scelta dei paesi, tutti gli aspetti del disegno dello studio sono stati definiti dal Comitato Direttivo scientifico ed attuati da un'organizzazione di ricerca a contratto indipendente. L'arruolamento consecutivo e la selezione di popolazioni rappresentative (pazienti ambulatoriali e ospedalieri, seguiti da cardiologi e da altri sanitari legati ai Centri cardiologici) sono stati compiuti con l'obiettivo di riprodurre una coorte quanto più possibile simile a quella del "mondo reale". Nondimeno, alla stregua di altri analoghi registri, non è possibile escludere un *bias* di selezione a livello dei Centri o dei pazienti.

### Conclusioni

Rispetto ad altri paesi europei l'Italia si caratterizza per un minore utilizzo degli AVK e un maggiore ricorso alla misurazione dell'INR, senza che questa maggiore assiduità di monitoraggio comporti un migliore controllo della coagulazione. Inoltre i pa-

zienti italiani manifestano una più accentuata insoddisfazione al trattamento e maggiori difficoltà nella gestione della terapia anticoagulante. Le motivazioni alla base di queste discrepanze non sono chiare, ma la valutazione di follow-up a 12 mesi potrà aiutarci ad evidenziare meglio alcuni aspetti critici nella gestione di questi pazienti al fine di una sua ottimizzazione.

I dati basali ed i futuri dati di follow-up del Registro Europeo PREFER in AF hanno un'importanza considerevole, in particolare alla luce della recentissima disponibilità dei nuovi anticoagulanti orali, farmaci che potrebbero facilitare il trattamento di categorie di pazienti oggi di fatto escluse dalla profilassi antitrombotica, ridurre le difficoltà di gestione del monitoraggio dell'anticoagulazione e, di conseguenza, migliorare l'aderenza dei pazienti e la loro persistenza in terapia.

## RIASSUNTO

**Razionale.** La fibrillazione atriale (FA) è un disturbo frequente del ritmo cardiaco associato ad un aumento del rischio di ictus ischemico, scompenso e morte. Gli anticoagulanti orali offrono la migliore opzione di prevenzione del tromboembolismo associato alla FA, ma l'implementazione di tale terapia è tuttora subottimale. Il Registro Europeo PREFER in AF ha valutato la realtà prescrittiva, le caratteristiche cliniche, la qualità di vita e il grado di soddisfazione al trattamento dei pazienti con FA.

**Materiali e metodi.** Nel registro sono stati arruolati tutti i pazienti consecutivi con FA afferenti a Centri ad alto volume, con documentazione di FA nei precedenti 12 mesi. I pazienti sono stati valutati all'arruolamento e a 12 mesi di follow-up. Vengono presentati i principali dati al basale italiani del registro, a confronto con quelli degli altri paesi europei partecipanti.

**Risultati.** Il registro ha arruolato 1888 pazienti italiani su un totale di 7243 pazienti europei, con un'età media di 70.9 anni. Comorbidità prevalenti erano rappresentate da ipertensione (73.5%), dislipidemie (38.7%) e obesità (21.9%). La valutazione del rischio tromboembolico, effettuata con il punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ha evidenziato che solo il 4.7% dei pazienti italiani aveva un punteggio = 0, mentre l'11.3% e l'84% avevano rispettivamente un punteggio = 1 e ≥2. L'Italia è risultata il paese europeo con il minor utilizzo di antagonisti della vitamina K (71.6%; media europea: 78.3%) e il più alto valore medio di misurazioni dell'INR, a fronte di un tempo in range terapeutico (72.2%) superiore in Europa solo rispetto a quello della Spagna. Solamente il 36% dei pazienti italiani ha riportato di non avere difficoltà ad assumere la terapia rispetto al 70.3% dei pazienti europei.

**Conclusioni.** L'Italia si caratterizza per un minore utilizzo degli antagonisti della vitamina K e più frequenti misurazioni dell'INR. I pazienti italiani manifestano una maggiore insoddisfazione al trattamento e una difficoltà di gestione della terapia anticoagulante. L'impiego dei nuovi anticoagulanti orali, grazie a una più facile gestione della terapia, potrebbe contribuire a migliorare l'aderenza e la persistenza in terapia dei pazienti con FA, nonché avere un impatto positivo sulla qualità di vita.

**Parole chiave.** Antagonisti della vitamina K; Fibrillazione atriale; Qualità di vita; Rischio tromboembolico; Terapia anticoagulante.

## APPENDICE 1

### Steering Committee Internazionale del Registro Europeo PREFER in AF

Paulus Kirchhof, José Luis Zamorano Gomez, Harald Darius, Raffaele De Caterina, Jean-Yves Le Heuzey, Richard John Schilling, Bettina Ammentorp, André Oberdiek, Josef Schmitt, Markus Schwertfeger.

### Lista dei Centri partecipanti al Registro Europeo PREFER in AF e relativi Responsabili

- Bruno Aloisi, Cardiologia Interventistica, Centro Cuore Morgagni, Pedara (CT)
- David Antonucci, Cardiologia Interventistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze
- Paolo Bellotti, Cardiologia, Ospedale San Paolo, Savona
- Sergio Berti, Cardiologia, Ospedale di Massa, Massa
- Maria Grazia Bongiorno, U.O. Malattie Cardiovascolari 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa
- Michele Bono, Cardiologia, Ospedali Riuniti Giovanni Paolo II, Sciacca (AG)
- Giuseppe Bruni, Cardiologia, Casa di Cura Villa Tiberia, Roma
- Paolo Calabrò, Cardiologia, SUN Ospedale Monaldi, Napoli
- Luigi Caliendo, Cardiologia, Ospedale San Leonardo, Castellammare di Stabia (NA)
- Alessandro Capucci, Cardiologia, Ospedale Torrette, Ancona
- Pasquale Cariello, Cardiologia, Istituto Ninetta Rosano-Clinica Tricarico, Marina Belvedere (CS)
- Gavino Casu, Cardiologia e Terapia Intensiva, Ospedale San Francesco, Nuoro
- Cristiana Catena, Cardiologia, Clinica Medica Universitaria, Udine
- Franco Cavalieri, Cardiologia, Ospedale Sacro Cuore, Gallipoli (LE)
- Roberto Cemin, Cardiologia, Ospedale di Bolzano, Bolzano
- Luigi Collarini, Cardiologia, Ospedale Sacra Famiglia Fatebenefratelli, Erba (CO)
- Marcello Costantini, Cardiologia, Ospedale S. Caterina Novella, Gallatina (LE)
- Maria D'Avino, U.O.S.S. Diagnosi e Terapia dell'Ipertensione Arteriosa, AORN Cardarelli, Napoli
- Giuseppe De Bartolomeo, Cardiologia, Ospedale Civile, Isernia
- Giuseppina De Benedittis, Cardiologia, Cittadella della Salute, Lecce
- Raffaele De Caterina, Cardiologia, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Ospedale SS. Annunziata, Chieti
- Ettore De Lorenzi, Cardiologia, Ospedale Ignazio Veris Delli Ponti, Scorrano (LE)
- Gennaro De Marco, Cardiologia, Ospedale San G. Moscati, Aversa (AV)
- Carmine De Matteis, Cardiologia, Ospedale Civile, San Felice a Cancelli (CE)
- Natale Di Belardino, Cardiologia ed Elettrofisiologia, Ospedale Civile P. Colombo, Velletri (RM)
- Matteo Di Biase, Cardiologia, Ospedali Riuniti di Foggia, Foggia
- Andrea Di Lenarda, Centro Cardiovascolare, Ospedale Maggiore, Trieste
- Luigi Di Lorenzo, Cardiologia, Presidio Ospedaliero di Sessa Aurunca, Sessa Aurunca (FR)
- Salvatore Di Rosa, Cardiologia Interventistica, Ospedale San Giovanni di Dio, Agrigento
- Massimo Elia, Cardiologia, Ospedale Civile San Giovanni di Dio, Crotone
- Nicolino Esposito, Cardiologia, Ospedale Evangelico Villa Betania, Napoli
- Raffaele Fanelli, Cardiologia, Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)
- Salvatore Felis, Cardiologia, ARNAS Garibaldi, Presidio Ospedaliero Garibaldi Centro, Catania
- Maria Stella Fera, Cardiologia, Ospedale San Camillo, Roma
- Fiorenzo Gaita, Medicina Interna e Cardiologia, A.O. San Giovanni Battista, Torino
- Patrizio Gatto, Cardiologia, Ospedale Moscati, Taranto
- Maria Paola Gemmiti, Cardiologia, Ospedale Civile di Sora, Sora (FR)
- Mariagabriella Grimaldi, Cardiologia, Casa di Cura San Michele, Maddaloni (CE)
- Giuseppe Ielasi, Cardiologia, Ospedale Riuniti, Reggio Calabria
- Davide Imberti, Medicina Interna, Ospedale Civile di Piacenza, Piacenza



**GESTIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO NELLA FA: IL REGISTRO EUROPEO PREFER IN AF**

- Rocco Lagioia, Cardiologia, Istituto Maugeri di Cassano delle Murge, Cassano (BA)
- Luigi Leonzio, Cardiologia, Ospedale Floraspe Renzetti, Lanciano (CH)
- Giulio Vladimiro Lettica, Cardiologia, Ospedale Civile R. Guzzardi, Vittoria (AG)
- Armando Liso, Cardiologia, Città di Lecce Hospital, Lecce
- Maurizio Lunati, Cardiologia, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano
- Andrea Macchi, Cardiologia, Ospedale di Circolo, Busto Arsizio (VA)
- Stefano Maggiolini, Cardiologia, Ospedale San Leopoldo di Mandic, Merate (LC)
- Francesco Magliari, Cardiologia, Ospedale Vito Fazzi, Lecce
- Raffaella Marazzi, Cardiologia, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese
- Franco Mascia, Cardiologia d'Emergenza, Ospedale Civile San Sebastiano, Caserta
- Luigi Meloni, Cardiologia, Ospedale San Giovanni di Dio, Cagliari
- Maurizio Menichelli, Cardiologia, Ospedale Fabrizio Spaziani, Frosinone
- Michele Modica, Cardiologia, Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma
- Luciano Moretti, Cardiologia, Ospedale Provinciale C.G. Mazzoni, Ascoli Piceno
- Daniele Nassiacos, Cardiologia, Ospedale di Circolo di Saronno, Saronno (VA)
- Vincenzo Nuzzolese, Cardiologia, Ospedale Umberto I, Altamura (BA)
- Zoran Olivari, Cardiologia, A.O. Santa Maria di Ca' Foncello, Treviso
- Gualtiero Palareti, Angiologia e Malattie della Coagulazione, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna
- Santina Patanè, Cardiologia, Ospedali Riuniti Papardo-Piemonte, Messina
- Giuseppe Patti, Cardiologia, Policlinico Universitario Campus Bio-medico, Roma
- Daniela Pavan, Cardiologia, A.O. Santa Maria degli Angeli, San Vito al Tagliamento (PN)
- Valerio Pecchioli, Cardiologia, Ospedale Fabrizio Spaziani, Frosinone
- Vittorio Pengo, Cardiologia, A.O. di Padova, Padova
- Bruno Pezzulich, Elettrofisiologia, Ospedale Villa Maria Pia, Torino
- Marcello Piacenti, Istituto di Fisiologia Clinica, Fondazione G. Monasterio, Pisa
- Giancarlo Piccini, Cardiologia, Ospedale Francesco Ferrari, Casarano (LE)
- Giuseppe Pietravalle, Cardiologia, Ospedale San Sebastiano, Frascati (RM)
- Salvatore Pirelli, Cardiologia, Istituti Ospitalieri di Cremona, Cremona
- Maurizio Porcu, Patologia Cardiaca, Ospedale G. Brotzu, Cagliari
- Domenico Prinzi, Cardiologia, Ospedale San Giuliano, Napoli
- Domenico Prisco, Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze
- Riccardo Proietti, Cardiologia, Ospedale Luigi Sacco, Milano
- Claudio Reverberi, Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma
- Riccardo Riccardi, Cardiologia, Ospedale Civile Edoardo Agnelli, Pinerolo (TO)
- Roberto Ricci, Cardiologia, Ospedale Santo Spirito in Sassia, Roma
- Paolo Rubartelli, Cardiologia, Ospedale Villa Scassi, Genova
- Antonio Ruocco, Cardiologia, AORN Cardarelli, Napoli
- Vitantonio Russo, Cardiologia, Ospedale Santissima Annunziata, Taranto
- Raffaele Sangiuolo, Cardiologia, Ospedale Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli
- Marino Scherillo, Cardiologia Interventistica, A.O. G. Rummo, Benevento
- Rossella Sciacca, Cardiologia, Presidio Ospedaliero S. Antonio Abate, Trapani
- Salvatore Severino, Medicina Generale, Casa di Cura Villa Serena, Cassino (FR)
- Marco Sicuro, Cardiologia, Ospedale Regionale U. Parini, Aosta
- Vito Sollazzo, Cardiologia, Ospedale di San Severo, San Severo (FG)
- Giuseppe Stabile, Cardiologia, Clinica Mediterranea, Napoli
- Giovanni Stanco, Cardiologia, Ospedale S. Giuseppe Moscati, Avelino
- Giuseppe Strano, Cardiologia, Ospedale di Francavilla Fontana, Francavilla Fontana (BR)
- Luciano Suter Sardo, Cardiologia, Ospedale Barone Lombardo, Canicatti (AG)
- Corrado Tamburino, Cardiologia, Ospedale Ferrarotto Alessi, Catania
- Sophie Testa, Centro Emostasi e Trombosi, Istituti Ospitalieri di Cremona, Cremona
- Sakis Themistoclakis, Elettrofisiologia, Ospedale dell'Angelo, Mestre (VE)
- Claudio Tondo, Cardiologia ed Elettrofisiologia, Centro Cardiologico Monzino, Milano
- Massimo Trianni, Cardiologia Territoriale, Poliambulatorio Cittadella della Salute, Lecce
- Ferdinando Varbella, Cardiologia, Ospedale degli Infermi, Rivoli (TO)
- Paolo Verdecchia, Cardiologia, Ospedale di Assisi, Assisi (PG)
- Giovanni Quinto Villani, Cardiologia, Ospedale Civile, Piacenza
- Bruno Villari, Cardiologia, Ospedale Sacro Cuore di Gesù Fatebenefratelli, Benevento
- Massimo Volpe, Cardiologia, A.O. Sant'Andrea, Roma
- Roberto Zanini, Cardiologia, Ospedale Carlo Poma, Mantova

**APPENDICE 2**

**Cartella clinica elettronica: variabili richieste durante la visita al basale ai pazienti ritenuti idonei a partecipare al registro.**

Stato al momento della visita basale	Età (anni) Sesso (M/F) Altezza (cm) Peso (kg) BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Pressione arteriosa (attuale, a riposo, da seduto) (mmHg)
Dati demografici	
Fattori di rischio per FA e comorbilità predisponenti - Parte 1	Iperensione arteriosa Diabete mellito Terapia insulinica Obesità (diagnosi clinica, BMI >30 kg/m <sup>2</sup> ) Broncopneumopatia cronica ostruttiva Fumo, attuale Fumo, precedente Dislipidemia Ipertiroidismo Insufficienza renale cronica Valore più recente della creatinina Clearance della creatinina
Fattori di rischio per FA e comorbilità predisponenti - Parte 2	Epatite cronica (per esempio cirrosi epatica) o evidenza biochimica di disturbo epatico significativo (cioè bilirubina >2x ULN, in associazione a AST/ALT/AP >3 x ULN, ecc.) Storia di emorragie o predisposizione a emorragie Uso concomitante di farmaci (es. agenti antiaggreganti, FANS) Abuso d'alcool Disfunzione delle valvole cardiache (es. stenosi, insufficienza) - Sostituzione di valvole cardiache (data, tipo di valvola) Cardiopatia ischemica (CHD) - Inserimento stent (data, tipo di stent) - Precedente infarto miocardico - Precedente ictus ischemico

Fattori di rischio per FA e comorbilità predisponenti - Parte 3	<p>Precedente TIA</p> <p>Precedente altro evento ischemico tromboembolico (es. embolia arteriosa)</p> <p>Insufficienza cardiaca cronica (classe NYHA)</p> <p>Arteriopatia periferica (PAD) (classificazione Leriche-Fontaine)</p> <p>Ridotta funzione ventricolare sinistra</p> <p>Evento tromboembolico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tromboembolia venosa (VTE)</li> <li>- Tromboembolia polmonare</li> </ul> <p>N. totale di eventi tromboembolici</p> <p>Rischio di ictus/eventi tromboembolici</p>	Controindicazione (relativa) alla terapia anticoagulante	<p>Fattori di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipertensione non controllata</li> <li>- Insufficienza renale cronica</li> <li>- Abuso di farmaci (es. agenti antiaggreganti, FANS)</li> <li>- Abuso d'alcool</li> <li>- Insufficienza epatica</li> <li>- Altro</li> </ul>
Ecocardiogramma (non più vecchio di 12 mesi)	<p>Frazione di eiezione (%)</p> <p>Diametro atriale sinistro dilatato (&gt;40 mm)</p> <p>Diametro del setto interventricolare in diastole (mm)</p> <p>Diametro della parete posteriore in diastole (mm)</p> <p>Anamnesi di insufficienza delle valvole cardiache</p> <p>Insufficienza mitralica</p> <p>Stenosi mitralica</p> <p>Insufficienza aortica</p> <p>Stenosi aortica</p> <p>Trombo atriale sinistro</p> <p>Versamento pericardico</p>	Terapia con anticoagulanti orali (antagonisti della vitamina K)	<p>Valore delle ultime 3 misurazioni INR</p> <p>N. conteggi delle misurazioni INR (ultimo mese e ultimo anno)</p> <p>Esecuzione della misurazione INR</p> <p>Valori INR instabili/elevati o tempo insufficiente nel range terapeutico (&lt;60%)</p> <p>Con quale frequenza è stata interrotta la terapia anticoagulante orale (e sostituita con altri farmaci) a causa di interventi terapeutici o diagnostici negli ultimi 12 mesi</p>
FA - Informazioni visita basale	<p>Data della prima diagnosi</p> <p>Tipo attuale</p> <p>Ultimo ECG confermate la FA</p> <p>Tipo di ECG</p> <p>Ritmo cardiaco attuale</p> <p>Frequenza cardiaca a riposo</p> <p>Frequenza cardiaca minima</p> <p>Frequenza cardiaca massima</p>	Trattamento della FA e contatti con il medico	<p>Contatti con il paziente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECG (a riposo)</li> <li>- Holter ECG</li> <li>- ECG da sforzo</li> <li>- Ecocardiografia</li> <li>- Ecocardiografia transesofagea</li> <li>- Radiografia del torace</li> <li>- Trattamento della FA da parte di altri medici/istituti</li> </ul>
FA - Sintomi (per il punteggio EHRA) negli ultimi 12 mesi	<p>Palpitazioni</p> <p>Stanchezza</p> <p>Vertigini</p> <p>Dispnea</p> <p>Dolore al torace</p> <p>Ansia</p>	Trattamento della FA e contatti con il medico	<p>N. contatti a causa della FA negli ultimi 12 mesi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reparti per pazienti esterni</li> <li>- Cardiologo</li> <li>- Medico di medicina generale</li> <li>- Radiologo</li> <li>- Endocrinologo</li> </ul>
FA - Terapia negli ultimi 12 mesi	<p>Cardioversione farmacologica</p> <p>Cardioversione elettrica</p> <p>Ablazione (isolamento vena polmonare)</p> <p>Impianto di pacemaker o defibrillatore</p> <p>Terapia chirurgica per la FA</p>	Eventi clinici e ricoveri in ospedale negli ultimi 12 mesi prima della visita basale	
Trattamento con antiaritmici negli ultimi 12 mesi prima della visita basale	<p>Farmaco</p> <p>Assunto attualmente/interrotto</p> <p>Ragione e data dell'interruzione</p>	Eventi clinici, emorragia grave negli ultimi 12 mesi prima della visita basale	
Trattamento con antagonisti della vitamina K/ antiaggreganti nei 12 mesi prima della visita basale	<p>Farmaco</p> <p>Assunto attualmente/interrotto</p> <p>Ragione e data dell'interruzione</p>	Punteggi di valutazione del rischio di ictus e sanguinamento maggiore nella FA	<p>Punteggio CHADS<sub>2</sub></p> <p>Punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</p> <p>Punteggio HAS-BLED</p>
Controindicazione (relativa) alla terapia anticoagulante	<p>Cancro in fase attiva</p> <p>Precedenti emorragie</p> <p>Grave emorragia gastrointestinale</p> <p>Grave emorragia cerebrovascolare</p> <p>Altra grave emorragia</p> <p>Intervento chirurgico previsto entro 30 giorni</p> <p>Trombocitopenia (conteggio piastrine &lt;50 000/μl)</p> <p>Predisposizione ad emorragie</p> <p>Mancanza di compliance</p> <p>Altro</p>	Riabilitazione e giorni di astensione dal lavoro	<p>Trattamento di riabilitazione a causa della FA negli ultimi 12 mesi</p> <p>Fisioterapia</p> <p>Riabilitazione ambulatoriale intensiva</p> <p>Riabilitazione paziente ricoverato</p> <p>Giorni di lavoro persi dal paziente a causa della FA negli ultimi 12 mesi</p>
		Assistenza infermieristica o informale	<p>Assistenza formale (infermiere specializzato, assistenza infermieristica domiciliare)</p> <p>Assistenza informale (es. da parte del coniuge, familiare, ecc.)</p>
		Stato di completamento dei questionari sulla qualità di vita	<p>EQ-5D-5L</p> <p>PACT-Q2</p>

BMI, indice di massa corporea; FA, fibrillazione atriale; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; INR, international normalized ratio; TIA, attacco ischemico transitorio; ULN, limite superiore di normalità.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kakkur AK, Mueller I, Bassand JP, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J* 2012;163:13-19.e1
2. Camm AJ, Lip G, 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 - developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385-413.
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
4. Degli Esposti L, Sangiorgi D, Di Pasquale G, et al. Adherence to treatment and anticoagulation control in vitamin K antagonist-treated patients: an administrative databases analysis in a large Italian population. *Farmeconomia e Percorsi Terapeutici* 2011;12:53-9.
5. Shirmer SH, Baumhake M, Neuberger HR, et al. Novel Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2067-76.
6. 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.
7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al.; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of the 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.
8. 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.
9. 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.
10. Kind P, Brooks R, Rabin R. EQ-5D concepts and methods: a developmental history. Rotterdam: Springer, 2005.
11. Prins MH, Marrel A, Carita P, et al. Multi-national development of a questionnaire assessing patient satisfaction with anticoagulant treatment: the "Perception of Anticoagulant Treatment Questionnaire" (PACT-Q). *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:9.
12. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al.; RE-LY Investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83.
13. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, et al.; ORBIT-AF Investigators and Patients. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation* 2013;128:721-8.