

haematologica

b

journal of  
hematology

ISSN 0390-6078

volume 86,  
supplement to n. 9  
september 2001

published by the  
ferrata-storti  
foundation,  
pavia, italy

supplement to no.

9

**Linee guida Siset  
sulla terapia  
antitrombotica nella  
fibrillazione atriale**

haematologica

b

journal of  
hematology

ISSN 0390-6078

volume 86,  
supplement to no. 9  
september 2001

published by the  
ferrata-storti  
foundation,  
pavia, italy

editor-in-chief  
edoardo ascari

founded in 1920

supplement to no.

9

**Linee guida Siset  
sulla terapia  
antitrombotica nella  
fibrillazione atriale**





## official organ of

the Italian Society of Hematology,  
the Spanish Association of Hematology  
and Hemotherapy,  
the Italian Society of Experimental Hematology,  
the Italian Society of Hemostasis and Thrombosis,  
the Italian Society of Pediatric Hematology/Oncology

## editor-in-chief

Edoardo Ascari (Pavia)

## executive editor

Mario Cazzola (Pavia)

## editorial committee

Tiziano Barbui (Bergamo, President of the Italian Society of Hematology)  
Ciril Rozman (Barcelona, Representative of the Spanish Association of Hematology and Hemotherapy)  
Francesco Lo Coco (Roma, President of the Italian Society of Experimental Hematology)  
Francesco Violi (Roma, President of the Italian Society of Hemostasis and Thrombosis)  
Giuseppe Basso (Padova, President of the Italian Society of Pediatric Hematology/Oncology)

## editorial office

Igor Ebuli Poletti, Paolo Marchetto,  
Michele Moscato, Lorella Ripari, Rachel Stenner

## associate editors

Carlo Brugnara (Boston), *Red Cells & Iron*. Federico Caligaris Cappio (Torino), *Lymphocytes & Immunology*. Carmelo Carlo-Stella (Milano), *Hematopoiesis & Growth Factors*. Francesco Dazzi (London), *Myeloproliferative Disorders*. Paolo G. Gobbi (Pavia), *Lymphoid Neoplasia*. Franco Locatelli (Pavia), *Pediatric Hematology*. Alberto Mantovani (Milano), *Leukocytes & Inflammation*. Giuseppe Maserà (Monza), *Geographic Hematology*. Cristina Mecucci (Perugia), *Cytogenetics*. Pier Giuseppe Pelicci (Milano), *Molecular Hematology*. Paolo Rebulla (Milano), *Transfusion Medicine*. Miguel Angel Sanz (Valencia), *Myeloid Neoplasia*. Salvatore Siena (Milano), *Medical Oncology*. Jorge Sierra (Barcelona), *Transplantation & Cell Therapy*. Vicente Vicente (Murcia), *Hemostasis & Thrombosis*

## editorial board

Adriano Aguzzi (Zürich), Adrian Alegre Amor (Madrid), Claudio Anasetti (Seattle), Jeanne E. Anderson (San Antonio), Nancy C. Andrews (Boston), William Arcese (Roma), Andrea Bacigalupo (Genova), Carlo Balduini (Pavia), Luz Barbolla (Mostoles-Madrid), Giovanni Barosi (Pavia), Javier Batlle Fouradona (La Coruña), Yves Beguin (Liège), Marie Christine Béné (Vandoeuvre Les Nancy), Andrea Biondi Monza, Mario Boccardo (Torino), Niels Borregaard (Copenhagen), David T. Bowen (Dundee), Ronald Brand (Leiden), Salut Brunet (Barcelona), Ercole Brusamolino (Pavia), Clara Camaschella (Torino), Dario Campana (Memphis), Maria Domenica Cappellini (Milano), Angelo Michele Carella (Genova), Gian Carlo Castaman (Vicenza), Marco Cattaneo (Milano), Zhu Chen (Shanghai), Alan Cohen (Philadelphia), Eulogio Conde Garcia (Santander), Antonio Cuneo (Ferrara), Björn Dahlbäck (Malmö), Riccardo Dalla Favera (New York), Armando D'Angelo (Milano), Elisabetta Dejana (Milano), Jean Delaunay (Le Kremlin-Bicêtre), Consuelo Del Cañizo (Salamanca), Valerio De Stefano (Roma), Joaquin Diaz Mediavilla (Madrid), Francesco Di Raimondo (Catania), Charles Esmon (Oklahoma City), Elihu H. Estey (Houston), Renato Fanin (Udine), José-María Fernández Rañada (Madrid), Evarist Feliu Frasnado (Badalona), Jordi Fontcuberta Boj (Barcelona), Francesco Frasson (Genova), Renzo Galanello (Cagliari), Javier Garcia-Conde Brù (Valencia), Alessandro M. Gianni (Milano), Norbert C. Gorin (Paris), Alberto Grañena (Barcelona), Eva Hellström-Lindberg (Huddinge), Martino Introna (Milano), Rosangela Invernizzi (Pavia), Achille Iolascon (Foggia), Sakari Knuutila (Helsinki), Myriam Labopin (Paris), Catherine Lacombe (Paris), Giorgio Lambertenghi Delilieri (Milano), Francesco Lauria (Siena), Mario Lazzarino (Pavia), Roberto Lemoli (Bologna), Giuseppe Leone (Roma), Patrick MacPhail (Johannesburg), Ignazio Majolino (Roma), Guglielmo Mariani (Palermo), Estella Matutes (London), Roberto Mazzara (Barcelona), Cristina Mecucci (Perugia), Giampaolo Merlini (Pavia), Emili Montserrat (Barcelona), José Maria Moraleda (Murcia), Enrica Morra (Milano), Alberto Orfao (Salamanca), Anders Österborg (Stockholm), Ricardo Pasquini (Curitiba), Andrea Pession (Bologna), Giovanni Pizzolo (Verona), Domenico Prisco (Firenze), Susana Raimondi (Memphis), Alessandro Rambaldi (Bergamo), Fernando Ramos Ortega (León), José Maria Ribera (Barcelona), Eduardo Rocha (Pamplona), Damiano Rondelli (Bologna), Domenico Russo (Udine), Stefano Sacchi (Modena), Giuseppe Saglio (Torino), Jesus F. San Miguel (Salamanca), Guillermo F. Sanz (Valencia), Hubert Schrezenmeier (Berlin), Mario Sessarego (Genova), Philippe Solal-Céligny (Le Mans), Pieter Sonneveld (Rotterdam), Yoshiaki Sonoda (Kyoto), Yoichi Takaue (Tokyo), José Francisco Tomás (Madrid), Giuseppe Torelli (Modena), Antonio Torres (Cordoba), Andrea Velardi (Perugia), Ana Villegas (Madrid), Françoise Wendling (Villejuif), Soledad Woessner (Barcelona), Pierluigi Zinzani (Bologna)



Associated with USPI, Unione Stampa Periodica Italiana. Premiato per l'alto valore culturale dal Ministero dei Beni Culturali ed Ambientali



## disclaimer

Whilst every effort is made by the publishers and the editorial board to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advisor concerned. Accordingly, the publishers, the editorial board and their respective employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Whilst all due care is taken to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that new methods and techniques involving drug usage, and described within this journal, should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

## editorial policy

**Haematologica** – Journal of Hematology (ISSN 0390-6078) is owned by the Ferrata Storti Foundation, a non-profit organization created through the efforts of the heirs of Professor Adolfo Ferrata and of Professor Edoardo Storti. The aim of the Ferrata Storti Foundation is to stimulate and promote the study of and research on blood disorders and their treatment in several ways, in particular by supporting and expanding Haematologica. The journal is published monthly in one volume per year and has both a paper version and an online version (Haematologica on Internet, web site: <http://www.haematologica.it>). There are two editions of the print journal: 1) the international edition (fully in English) is published by the Ferrata Storti Foundation, Pavia, Italy; 2) the Spanish edition (the international edition plus selected abstracts in Spanish) is published by Ediciones Doyma, Barcelona, Spain.

The contents of Haematologica are protected by copyright. Papers are accepted for publication with the understanding that their contents, all or in part, have not been published elsewhere, except in abstract form or by express consent of the Editor-in-Chief or the Executive Editor. Further details on transfer of copyright and permission to reproduce parts of published papers are given in Instructions to Authors. Haematologica accepts no responsibility for statements made by contributors or claims made by advertisers.

Editorial correspondence should be addressed to: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (Phone: +39-0382-531182 – Fax: +39-0382-27721 – E-mail: [office@haematologica.it](mailto:office@haematologica.it)).

## subscription information

### International edition

All subscriptions are entered on a calendar-year basis, beginning in January and expiring the following December. Send subscription inquiries to: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (Phone: +39-0382-531182. Fax: +39-0382-27721. E-mail: [office@haematologica.it](mailto:office@haematologica.it)). Payment accepted: major credit cards (American Express, VISA and MasterCard), bank transfers and cheques. Subscription rates, including postage and handling, are reported below. Individual subscriptions are intended for personal use. Librarians interested in getting a site licence that allows concurrent user access should contact the Haematologica Journal Office.

Rates	Institutional	Personal
<b>Print edition</b>		
Europe	Euro 350	Euro 150
Rest of World (surface)	Euro 350	Euro 150
Rest of World (airmail)	Euro 400	Euro 200
Countries with limited resources	Euro 35	Euro 25
<b>Haematologica on Internet</b>		
Worldwide	Free	Free

### Spanish print edition

The Spanish print edition circulates in Spain, Portugal, South and Central America. To subscribe to it, please contact: Ediciones Doyma S.A., Travesera de Gracia, 17-21, 08021 Barcelona, Spain (Phone: +34-93-414-5706 – Fax +34-93-414-4911 – E-mail: [info@doyma.es](mailto:info@doyma.es)). Subscribers to the Spanish print edition are also entitled to free access to the online version of the journal.

### Change of address

Communications concerning changes of address should be addressed to the Publisher. They should include both old and new addresses and should be accompanied by a mailing label from a recent issue. Allow six weeks for all changes to become effective.

### Back issues

Inquiries about single or replacement copies of the journal should be addressed to the Publisher.

### Advertisements

Contact the Advertising Manager, Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (Phone: +39-0382-531182 – Fax: +39-0382-27721 – E-mail: [office@haematologica.it](mailto:office@haematologica.it)).



16 mm microfilm, 35 mm microfilm, 105 mm microfiche and article copies are available through University Microfilms International, 300 North Zeeb Road, Ann Arbor, Michigan 48106, USA.



## instructions to authors

For any additional information, the scientific staff of **haematologica** can be reached through:  
**haematologica**, Strada Nuova 134,  
 27100 Pavia, Italy.  
 Tel. +39.0382.531182  
 Fax +39.0382.27721  
 e-mail: [office@haematologica.it](mailto:office@haematologica.it)  
 web: <http://www.haematologica.it>

**haematologica** publishes monthly *Editorials, Original Papers, Reviews and Scientific Correspondence* on subjects regarding experimental, laboratory and clinical hematology. Editorials and Reviews are normally solicited by the Editor, but suitable papers of this type may be submitted for consideration. Appropriate papers are published under the headings Decision Making and Problem Solving and Molecular Basis of Disease.

**Review and Action.** Submission of a paper implies that neither the article nor any essential part of it has been or will be published or submitted for publication elsewhere before appearing in *Haematologica*. Each paper submitted for publication is first assigned by the Editor to an appropriate Associate Editor who has knowledge of the field discussed in the manuscript. The first step of manuscript selection takes place entirely inhouse and has two major objectives: a) to establish the article's appropriateness for *Haematologica*'s readership; b) to define the manuscript's priority ranking relative to other manuscripts under consideration, since the number of papers that the journal receives is greater than which it can publish. Manuscripts that are considered to be either unsuitable for the journal's readership or low-priority in comparison with other papers under evaluation will not undergo external in-depth review. Authors of these papers are notified promptly; within about 2 weeks, that their manuscript cannot be accepted for publication. The remaining articles are reviewed by at least two different external referees (second step or classical peer-review). After this peer evaluation, the final decision on a paper's acceptability for publication is made in conjunction by the Associate Editor and one of the Editors, and this decision is then transmitted to the authors.

**Conflict of Interest Policies.** Before final acceptance, authors of research papers or reviews will be asked to sign the following conflict of interest statement: *Please provide any pertinent information about the authors' personal or professional situation that might affect or appear to affect your views on the subject. In particular, disclose any financial support by companies interested in products or processes involved in the work described.* A note in the printed paper will indicate that the authors have disclosed a potential conflict of interest. Reviewers are regularly asked to sign the following conflict of interest statement: *Please indicate whether you have any relationship (personal or professional situation, in particular any financial interest) that might affect or appear to affect your judgment.* Research articles or reviews written by Editorial Board Members are regularly processed by the Editor-in-Chief and/or the Executive Editor.

**Time to Publication.** *Haematologica* strives to be a forum for rapid exchange of new observations and ideas in hematology. As such, our objective is to review a paper in 4 weeks and communicate the editorial decision by fax within one month of submission. However, it must be noted that *Haematologica* strongly encourages authors to send their papers via Internet. *Haematologica* believes that this is a more reliable way of speeding up publication. Papers sent using our Internet Submission page will be processed in 2-3 weeks and then, if accepted, published immediately on our web site. Papers sent via regular mail or otherwise are expected to require more time to be processed. Detailed instructions for electronic submission are available at <http://www.haematologica.it>.

Submit papers to:  
<http://www.haematologica.it/submission>

or  
 the Editorial Office, *Haematologica*, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy

**Manuscript preparation.** Manuscripts must be written in English. Manuscripts with inconsistent spelling will be unified by the English Editor. Manuscripts should be prepared according to the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, N Engl J Med 1997; 336:309-15*; the most recent version of the Uniform Requirements can be found on the following web site:  
<http://www.ama-assn.org/public/peer/wame/uniform.htm>

With respect to traditional mail submission, manuscripts, including tables and figures, should be sent in triplicate to facilitate rapid reference. In order to accelerate processing, author(s) should also enclose a 3.5" diskette (MS-DOS or Macintosh) containing the manuscript text; if the paper includes computerized graphs, the diskette should contain these documents as well. Computer programs employed to prepare the above documents should be listed.

**Title Page.** The first page of the manuscript must contain: (a) title, name and surname of the authors; (b) names of the institution(s) where the research was carried out; (c) a running title of no more than 50 letters; (d) acknowledgments; (e) the name and full postal address of the author to whom correspondence regarding the manuscript as well as requests for abstracts should be sent. To accelerate communication, phone, fax number and e-mail address of the corresponding author should also be included.

**Abstract.** The second page should carry an informative abstract of no more than 250 words which should be intelligible without reference to the text. Original paper abstracts must be structured as follows: background and objectives, design and methods, results, interpretation and conclusions. After the abstract, add three to five key words.

**Editorials** should be concise. No particular format is required for these articles, which should not include a summary.

**Original Papers** should normally be divided into abstract, introduction, design and methods, results, discussion and references.

The section *Decision Making and Problem Solving* presents papers on health decision science specifically regarding hematologic problems. Suitable papers will include those dealing with public health, computer science and cognitive science. This section may also include guidelines for diagnosis and treatment of hematologic disorders and position papers by scientific societies.

**Reviews** provide a comprehensive overview of issues of current interest. No particular format is required but the text should be preceded by an abstract which should be structured as follows: background and objective, evidence and information sources, state of the art, perspectives. Within review articles, *Haematologica* gives top priority to: a) papers on molecular hematology to be published in the section *Molecular basis of disease*; b) papers on clinical problems analyzed according to the methodology typical of *Evidence-Based Medicine*.

**Scientific Correspondence** should be no longer than 500 words (a word count should be included by the authors), can include one or two figures or tables, and should not contain more than ten strictly relevant references. Letters should have a short abstract (≤ 50 words) as an introductory paragraph, and should be signed by no more than six authors. Correspondence, i.e. comments on articles published in the Journal will only appear in



## instructions to authors

For any additional information, the scientific staff of **haematologica** can be reached through:  
**haematologica**, Strada Nuova 134,  
 27100 Pavia, Italy.  
 Tel. +39.0382.531182  
 Fax +39.0382.27721  
 e-mail: [office@haematologica.it](mailto:office@haematologica.it)  
 web: <http://www.haematologica.it>

our Internet edition. Pictures of particular interest will be published in appropriate spaces within the journal.

**Tables and Illustrations.** Tables and illustrations must be constructed in consideration of the size of the Journal and without repetitions. They should be sent in triplicate with each table typed on a separate page, progressively numbered with Arabic numerals and accompanied by a caption in English. All illustrations (graphs, drawings, schemes and photographs) must be progressively numbered with Arabic numerals. In place of original drawings, roentgenograms, or other materials, send sharp glossy black-and-white photographic prints, ideally 13 by 18 cm but no larger than 20 by 25 cm. In preparing illustrations, the final base should be considered the width of a single column, i.e. 8 cm (larger illustrations will be accepted only in special cases). Letters and numbers should be large enough to remain legible (> 1 mm) after the figure has been reduced to fit the width of a single column. In preparing composite illustrations, each section should be marked with a small letter in the bottom left corner. Legends for illustrations should be typewritten on a separate page. Authors are also encouraged to submit illustrations as electronic files together with the manuscript text (please, provide what kind of computer and software employed).

**Units of measurement.** All hematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system according to the International System of Units (SI) (*Ann Intern Med* 1987; 106:114-29). Alternative non-SI units may be given in addition. Authors are required to use the standardized format for abbreviations and units of the International Committee for Standardization in Hematology when expressing blood count results (*Haematologica* 1991; 76:166).

**References** should be prepared according to the Vancouver style (for details see: <http://www.ama-assn.org/public/peer/wame/uniform.htm> or also *N Engl J Med* 1997; 336:309-15). References must be numbered consecutively in the order in which they are first cited in the text, and they must be identified in the text by Arabic numerals (in parentheses). Journal abbreviations are those of the List of the Journals Indexed, printed annually in the January issue of the Index Medicus [this list (about 1.3 Mb) can also be obtained on Internet through the US National Library of Medicine website, at the following worldwide-web address: <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>].

List all authors when six or fewer; when seven or more, list only the first three and add et al. Examples of correct forms of references follow (please note that the last page must be indicated with the minimum number of digits):

*Journals* (standard journal article,<sup>1,2</sup> corporate author,<sup>3</sup> no author given,<sup>4</sup> journal supplement<sup>5</sup>):

1. Najfeld V, Zucker-Franklin D, Adamson J, Singer J, Troy K, Fialkow PJ. Evidence for clonal development and stem cell origin of M7 megakaryocytic leukemia. *Leukemia* 1988; 2:351-7.
2. Burgess AW, Begley CG, Johnson GR, et al. Purification and properties of bacterially synthesized human granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Blood* 1987; 69:43-51.
3. The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2:242-4.
4. Anonymous. Red cell aplasia [editorial]. *Lancet* 1982; 1:546-7.
5. Karlsson S, Humphries RK, Gluzman Y, Nienhuis AW. Transfer of genes into hemopoietic cells using recombinant DNA viruses [abstract]. *Blood* 1984; 64(Suppl 1):58a.

*Books and other monographs* (personal authors,<sup>6,7</sup> chapter in a book,<sup>8</sup> published proceeding paper,<sup>9</sup> abstract book,<sup>10</sup> monograph in a series,<sup>11</sup> agency publication<sup>12</sup>):

6. Ferrata A, Storti E. *Le malattie del sangue*. 2nd ed. Milano: Vallardi; 1958.
7. Hillman RS, Finch CA. *Red cell manual*. 5th ed. Philadelphia: FA Davis; 1985.
8. Bottomley SS. Sideroblastic anaemia. In: Jacobs A, Worwood M, eds. *Iron in biochemistry and medicine*, II. London: Academic Press; 1980. p. 363-92.
9. DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. *Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology*. Houston: International Society for Experimental Hematology; 1974. p. 44-6.
10. Bieber MM, Kaplan HS. T-cell inhibitor in the sera of untreated patients with Hodgkin's disease [abstract]. Paper presented at the International Conference on Malignant Lymphoma Current Status and Prospects, Lugano, 1981:15.
11. Worwood M. Serum ferritin. In: Cook JD, ed. *Iron*. New York: Churchill Livingstone; 1980. p. 59-89. (Chanarin I, Beutler E, Brown EB, Jacobs A, eds. *Methods in hematology*; vol 1).
12. Ranofsky AL. *Surgical operation in short-stay hospitals: United States-1975*. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics; 1978. DHEW publication no. (PHS) 78-1785, (Vital and health statistics; series 13; no. 34).

**References to Personal Communications and Unpublished Data** should be incorporated in the text and not placed under the numbered *References*. Please type the references exactly as indicated above and avoid useless punctuation (e.g. periods after the initials of authors' names or journal abbreviations).

**Galley Proofs and Reprints.** Galley proofs should be corrected and returned by fax or express delivery within 72 hours. Minor corrections or reasonable additions are permitted; however, excessive alterations will be charged to the authors. Papers accepted for publication will be printed without cost. The cost of printing color figures will be communicated upon request. Reprints may be ordered at cost by returning the appropriate form sent by the publisher.

**Transfer of Copyright and Permission to Reproduce Parts of Published Papers.** Authors will grant copyright of their articles to the Ferrata Storti Foundation. No formal permission will be required to reproduce parts (tables or illustrations) of published papers, provided the source is quoted appropriately and reproduction has no commercial intent. Reproductions with commercial intent will require written permission and payment of royalties.

**Linee guida Siset sulla terapia  
antitrombotica nella fibrillazione atriale**

*Coordinatore: Francesco Violi*

*Istituto di Terapia Medica Sistemica, Università La Sapienza, Roma*

**table of contents**

2001; vol. 86; supplement  
to no. 9, september 2001

(indexed by Current  
Contents/Life Sciences and in  
Faxon Finder and Faxon  
XPRESS, also available on  
diskette with abstracts)

**Fibrillazione atriale. Epidemiologia e fisiopatologia**

*Luigi Iuliano, Fausta Micheletta..... 1*

*Dipartimento di Medicina Interna, Università "La Sapienza", Roma*

**Tromboembolismo nella fibrillazione atriale  
non-reumatica**

*Vittorio Pengo..... 5*

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova*

**Linee guida sulla terapia antitrombotica  
nella fibrillazione atriale: cosa pensa  
la Società Italiana Studio Emostasi e Trombosi**

*Domenico Prisco..... 12*

*Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università di Firenze*

## Fibrillazione atriale. Epidemiologia e fisiopatologia

LUIGI IULIANO, FAUSTA MICHELETTA

Dipartimento di Medicina Interna, Università "La Sapienza",  
Roma

**haematologica** 2001; 86  
(supplement to no. 9)

### Definizione

La fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia sopraventricolare caratterizzata dalla perdita da parte degli atri di ogni attività elettrica organizzata; da un punto di vista elettrofisiologico la FA è caratterizzata dall'assenza di una depolarizzazione coordinata del miocardio atriale dovuta alla presenza di onde di depolarizzazione multiple e migranti che attraversano in maniera caotica la superficie degli atri.<sup>1</sup> Ne risulta la scomparsa del ritmo sinusale che viene sostituito da una attività elettrica anomala che causa movimenti vermicolari, emodinamicamente inefficaci, delle pareti atriali.

La FA dà luogo a tre importanti conseguenze:

- 1) l'inefficace contrazione dell'atrio con perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare, che risulta particolarmente grave in presenza di una ridotta compliance del ventricolo sinistro;
- 2) l'irregolare stimolazione del nodo atrio-ventricolare con conseguente risposta ventricolare rapida ed irregolare.
- 3) la possibile formazione di trombi in atrio con possibilità di embolizzazione.

### Epidemiologia

La fibrillazione atriale rappresenta nella pratica clinica la più comune forma di aritmia cardiaca sostenuta; è stato infatti stimato che circa 2,2 milioni di americani ne sono affetti.<sup>2</sup> La sua prevalenza nella popolazione è direttamente correlata all'età potendo variare dallo 0,5% nella fascia di età tra 50 e 59 anni fino al 10% circa nei soggetti di età > 80 anni.<sup>3</sup> Anche l'incidenza aumenta marcatamente con l'aumentare dell'età raddoppiando per ciascuna decade di età a partire dai 50 anni.<sup>3</sup> L'età media dei pazienti è di 75 anni. Gli uomini hanno un rischio di sviluppare FA di circa 1,5 volte superiore alle donne, anche dopo correzione del rischio per età e condizioni patologiche predisponenti.<sup>3</sup>

### Fisiopatologia

La FA ha una etiopatogenesi molto varia potendo essere associata ad un'ampia varietà di condizioni patologiche sia cardiache sia sistemiche. Sebbene la valvulopatia mitralica e la cardiopatia ipertensiva siano le malattie più frequentemente associate alla FA, svariate condizioni possono avere un ruolo causale nella FA.<sup>4</sup> Tra queste vanno ricordate: i) processi infiltrativi o infiammatori del miocardio (amiloidosi, neoplasie, emocromatosi, sarcoidosi, pericarditi e miocarditi); ii) cicatrici (da infarto atriale, atriotomia o miocardite); iii) stiramento o ipertrofia della parete atriale (le valvulopatie e cardiopatie congenite, cardiopatie ipertrofiche e dilatative, malattie croniche del polmone, embolia ed ipertensione polmonare); iv) fattori umorali (tireotossicosi, feocromocitoma, disturbi elettrolitici, sepsi). Ulteriori condizioni che predispongono alla FA sono le tachicardie,<sup>4</sup> le tachicardie AV reciprocanti e rientranti nodali, la tachicardia atriale e il flutter atriale. In questi casi la FA può diventare persistente e mascherare l'aritmia sottostante. Considerazione a parte riguarda la degenerazione del miocardio legata all'invecchiamento. Il miocardio atriale, più ricco di tessuto connettivo rispetto al miocardio ventricolare, subisce a partire dalla sesta decade fenomeni di vacuolizzazione e atrofia degli strati sotto-endocardici dove le fibre muscolari sono sostituite da fibre elastiche e collagene con conseguente riduzione della compliance.<sup>4</sup> Dall'ottava decade compaiono depositi di amiloide, che sono descritti nel 66% di soggetti di età avanzata (>95 anni).<sup>5</sup>

Nell'ambito delle possibili condizioni patologiche associate alla presenza di FA, i grandi studi di popolazione hanno permesso di individuare una serie di fattori di rischio indipendentemente associati con l'insorgenza di questa aritmia.

*Malattie cardiache.* Lo scompenso cardiaco e le cardiopatie valvolari, in particolar modo le valvulopatie mitraliche, sono le due condizioni che si



associano ad un più forte rischio di FA con un aumento del rischio di 4,5 nell'uomo e 5,9 nella donna per lo scompenso cardiaco e di 1,8 e 3,4 per la patologia valvolare.<sup>3</sup> Nell'ambito della patologia coronarica, l'infarto miocardio acuto rappresenta un fattore di rischio indipendente per la FA, la quale risulta frequentemente associata ad una occlusione coronarica prossimale all'origine dell'arteria del nodo del seno.<sup>4</sup> Al contrario, il ruolo della malattia coronarica cronica nell'insorgenza della FA non è stato definitivamente chiarito; nella popolazione del *Framingham Heart Study* (FHS),<sup>3</sup> per esempio, la presenza di un pregresso infarto del miocardio è risultata associata ad un aumentato rischio di FA solo nel sesso maschile. Lo studio CASS,<sup>6</sup> che ha valutato la presenza di FA in oltre 18.000 pazienti sottoposti a coronarografia, ha riscontrato una prevalenza dello 0,6% di FA, la quale risultava positivamente associata alla presenza di insufficienza mitralica, scompenso cardiaco congestizio ed età avanzata.

**Fattori di rischio cardiovascolare.** Nell'ambito dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolari l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito sono risultati associati ad un significativo aumento del rischio di FA.<sup>3</sup>

**Patologie non-cardiache.** L'ipertiroidismo nel FHS<sup>3</sup> e le malattie polmonari nel *Cardiovascular Health Study*,<sup>7</sup> ma non nel FHS,<sup>3</sup> sono risultati associati ad un incrementato rischio di FA. Generalmente tali condizioni si associano a forme parossistiche di FA, che tendono a regredire spontaneamente con il venir meno della condizione predisponente.

**Anomalie ecocardiografiche.** Predittori ecocardiografici di un aumentato rischio di FA sono risultati: 1) le dimensioni dell'atrio sinistro, con un aumento del rischio direttamente proporzionale all'aumentare delle dimensioni dell'atrio; 2) la ridotta frazione di accorciamento del ventricolo sinistro; 3) l'aumentato spessore della parete ventricolare sinistra.<sup>8</sup>

**Interventi chirurgici.** La FA è una complicanza comune della chirurgia, potendosi verificare nel 4% dei casi di chirurgia non-cardiaca e nel 33% circa degli interventi di bypass aortocoronarico, con un conseguente importante aumento dei tempi e dei costi della degenza.<sup>9,10</sup>

La FA può anche insorgere in assenza di condizioni patologiche preesistenti configurando il quadro della fibrillazione atriale isolata, definito dall'assenza di qualsiasi fattore etiologico conosciuto associata al riscontro ecocardiografico di una nor-

male funzione ventricolare. La maggior parte dei pazienti con FA isolata ha un'età < 65 anni e presenta episodi di FA parossistica.<sup>11,12</sup> Recenti dati hanno permesso di ipotizzare una genesi infiammatoria della FA isolata -una sorta di miocardite atriale-, almeno nei soggetti giovani. In un gruppo di 12 pazienti affetti da FA isolata, con età media di 32 anni, Frustaci *et al.*<sup>13</sup> hanno rilevato alla biopsia atriale una preponderanza (66% dei pazienti) di infiltrazione linfocitaria con necrosi focale dei miociti adiacenti, in assenza di coinvolgimento infiammatorio alla biopsia ventricolare.

È stata anche descritta una forma di fibrillazione atriale familiare che segrega come tratto autosomico dominante; dei 26 membri viventi della famiglia studiata 10 presentavano FA con una età media al momento della diagnosi di 17,8 anni. Il gene responsabile è stato individuato nel braccio lungo del cromosoma 10. Sebbene la FA familiare sia estremamente rara, questo studio ha fornito un'importante evidenza del possibile ruolo di fattori genetici nell'insorgenza di questa aritmia.<sup>14</sup>

### **Nomenclatura**

Non esiste allo stato attuale un accordo generale sulla nomenclatura della FA. Nell'uso comune la FA è stata generalmente suddivisa in due forme, parossistica e cronica, sulla base della durata dell'ultimo episodio, in assenza di un limite temporale chiaramente definito.

Negli ultimi anni è entrata nella pratica clinica una classificazione della FA in tre tipi:<sup>15</sup> 1) parossistica: quando gli episodi di FA terminano spontaneamente; 2) persistente: quando la FA persiste fino a cardioversione elettrica o farmacologica; 3) permanente: forme stabili resistenti ad ogni tentativo di ripristinare il ritmo sinusale.

L'Alfa Study<sup>16</sup> ha di recente proposto una classificazione della FA in tre sottogruppi:

1) FA parossistica caratterizzata dalla presenza di episodi ricorrenti di FA di durata > 2 minuti e < 7 giorni; 2) FA cronica caratterizzata dalla presenza di FA per un periodo > 1 mese; 3) FA di recente insorgenza caratterizzata dalla presenza di FA persistente, che non recede spontaneamente, di durata ≥ 7 giorni e < 1 mese.

L'Alfa Study ha messo in evidenza la presenza di caratteristiche cliniche significativamente differenti tra i diversi sottogruppi di FA. Il sottogruppo con FA cronica è risultato più anziano rispetto a quello con la forma parossistica, e più frequentemente affetto da patologia cardiovascolare con riferimento alla presenza di storia di scompenso cardiaco, patologia valvolare, cardiomiopatia dila-

tativa e diabete mellito. Nel sottogruppo con FA parossistica è stata riscontrata una percentuale significativamente più bassa di malattia cardiaca organica rispetto agli altri sottogruppi.

### **Morbosità e mortalità**

La FA è associata ad un importante aumento sia della morbosità, con particolare riferimento all'ictus cerebrale, sia della mortalità.

La FA rappresenta un fattore di rischio indipendente per l'ictus cerebrale; risulta infatti associata ad un aumento di circa 5 volte del rischio di ictus.<sup>17</sup> Il rischio assoluto di ictus associato a FA è criticamente influenzato da due fattori:

1) *l'età del paziente*; l'incidenza di ictus nei pazienti fibrillanti aumenta drasticamente con l'aumentare dell'età; è stato infatti osservato un aumento del rischio di ictus che va dall'1,5% nella fascia di età compresa tra 50-59 anni fino al 23,5% nei soggetti con età > 80 anni. Il rischio di ictus attribuibile alla presenza di patologie cardiovascolari, quali la malattia coronarica, lo scompenso cardiaco e l'ipertensione arteriosa, diminuisce progressivamente con l'aumentare dell'età, cosicché nei soggetti con età > 80 anni la FA risulta l'unica condizione che esercita un effetto indipendente sull'incidenza di ictus cerebrale;<sup>17</sup> 2) *la concomitante presenza di patologie cardiovascolari*: l'analisi dei dati forniti da cinque grandi trials prospettici, che hanno valutato l'efficacia del warfarin o dell'aspirina nella prevenzione del rischio di ictus in pazienti con FA, ha permesso di individuare alcuni fattori di rischio indipendentemente associati all'ictus cerebrale.<sup>18</sup> I fattori di rischio individuati sono i seguenti:

- a. pregresso ictus cerebrale o attacco ischemico transitorio (TIA);
- b. ipertensione arteriosa;
- c. diabete mellito;
- d. età.

Sebbene l'angina pectoris, l'infarto del miocardio e lo scompenso cardiaco congestizio non siano risultati fattori di rischio indipendenti all'analisi multivariata, il rischio di ictus è risultato significativamente aumentato in presenza di ognuna di queste patologie.

Al contrario, né il tipo di FA, cronica o parossistica, né la sua durata sono risultate associate ad una modificazione del rischio di ictus cerebrale.<sup>18, 19</sup>

Nei pazienti con fibrillazione atriale isolata è stato osservato un aumentato rischio di ictus solo nei pazienti con età > 60 anni, nei pazienti giovani il rischio è risultato sovrapponibile a quello della

popolazione di controllo.<sup>18</sup>

L'utilizzo dell'ecocardiografia transtoracica nella stratificazione del rischio tromboembolico nei pazienti fibrillanti ha permesso di individuare un predittore indipendente di aumentato rischio di ictus rappresentato dalla disfunzione ventricolare sinistra da moderata a severa.<sup>20</sup> Con riferimento all'ecocardiogramma transesofageo, allo stato attuale non ci sono dati sufficienti per l'indicazione ad un suo utilizzo routinario nella stratificazione del rischio tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale.<sup>21</sup>

Il meccanismo patogenetico che sta alla base dell'aumentato rischio di complicanze tromboemboliche in presenza di FA non è stato ancora completamente chiarito. Il riscontro di uno stato di ipercoagulabilità associato alla presenza di FA ha fatto ipotizzare che la FA di per sé potesse essere responsabile di uno stato protrombotico e di conseguenza di aumentato rischio di tromboembolismo.<sup>22</sup> Diversi studi hanno infatti messo in evidenza elevate concentrazioni di alcune componenti del sistema emostatico (fattore di von Willebrand, fattore VIII, F 1+2, fibrinogeno, D-dimero) nei pazienti fibrillanti, anomalie che sono state interpretate come espressione di un'alterata emostasi intravasale, ritenuta responsabile della maggiore suscettibilità a complicanze tromboemboliche da parte di questi pazienti.<sup>23,24</sup> Il valore predittivo di queste anomalie emostatiche nell'incidenza di complicanze tromboemboliche nei pazienti fibrillanti rimane tuttavia ancora da stabilire. In un recente studio, che ha valutato alcuni markers di attività trombinica e piastrinica (F 1+2, fibrinogeno e beta-tromboglobulina) nei 1531 partecipanti allo studio SPAF III, nessuna alterazione emostatica è risultata un predittore indipendente di ictus.<sup>25</sup> Tali markers sono, invece, risultati associati a condizioni cliniche, quali età avanzata, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, malattia coronaria, predittive di un aumentato rischio tromboembolico nei pazienti fibrillanti. Rimane quindi da chiarire se la presenza di uno stato di ipercoagulabilità nei pazienti con FA sia legato alla aritmia in sé o alla concomitante presenza di patologie o fattori di rischio cardiovascolari. A questo proposito, in un recente studio condotto nell'ambito del FHS<sup>26</sup> il riscontro di elevati livelli di fibrinogeno, fattore di von Willebrand e tPA nei pazienti con FA, è risultato dipendente dalla presenza di una concomitante patologia cardiovascolare e non dalla presenza della aritmia in sé.

La FA è responsabile di un aumento della morta-

lità sia cardiovascolare che totale. L'FHS<sup>27</sup> ha mostrato che i soggetti con FA hanno una sopravvivenza marcatamente ridotta rispetto ad una popolazione di controllo, ed in particolare ha evidenziato un aumento del rischio di morte di 1,5 volte negli uomini e di 1,9 volte nelle donne dopo correzione del rischio per l'età e per la concomitante presenza di patologia cardiovascolare o di fattori di rischio cardiovascolare. L'aumentato rischio di morte legato alla presenza di FA si manifesta precocemente, circa il 15% dei pazienti con FA muore entro 30 giorni dalla diagnosi, e persiste lungo tutto il follow-up.

## Bibliografia

1. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacol Ther* 1962; 140:183-8.
2. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155:469-73.
3. 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.
4. Falk RH. Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am J Cardiol* 1998; 82:10N-17N.
5. Lie JT, Hammond PI. Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients 90 to 105 years old. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:552-64.
6. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease. (CASS Registry). *Am J Cardiol* 1988; 61:714-7.
7. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96:2455-61.
8. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EL, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 89:724-30.
9. Polanczyk CA, Goldman L, Marcantonio ER, Orav EJ, Lee TH. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of stay. *Ann Intern Med* 1998; 129:279-85.
10. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996; 94:390-7.
11. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317:669-74.
12. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-years follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985; 254:3449-53.
13. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histologic substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96:1180-4.
14. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997; 336:905-11.
15. Gallagher MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:1603-5.
16. Levy S, Maarek M, Coumel P, 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.
17. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-8.
18. Anonymous. 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; 154:1449-52.
19. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:183-7.
20. Anonymous. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998; 158:1316-20.
21. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 93:1262-77.
22. Lip GY. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995; 346:1313-4.
23. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, Hamsten A, Svensson J. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 1990; 21:47-51.
24. Mitusch R, Siemens HJ, Garbe M, Wagner T, Sheikhzadeh A, Diederich KW. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1996; 75:219-23.
25. Feinberg WM, Pearce LA, Hart RG, et al. Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fibrillation: correlation with stroke among 1531 participants in the stroke prevention in atrial fibrillation III study. *Stroke* 1999; 30:2547-53.
26. Feng D, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Hemostatic state and atrial fibrillation (the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol* 2001; 87:168-71.
27. 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.

## Tromboembolismo nella fibrillazione atriale non-reumatica

**VITTORIO PENGO**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova

**haematologica** 2001; 86

(supplement to no. 9)

### Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune delle aritmie cardiache e la sua frequenza aumenta di pari passo con l'età.<sup>1-4</sup> Lo studio di Framingham ha dimostrato che il tromboembolismo cerebrale si manifesta molto frequentemente non solo nei soggetti con FA e valvulopatia reumatica ma la sua incidenza è anche maggiore (5, 6 volte) nei soggetti che presentano FA in assenza di valvulopatia reumatica (FANR).<sup>5</sup>

### Anticoagulanti orali

Mentre il trattamento con farmaci anticoagulanti orali (AO) a lungo termine non è in discussione quando la FA è associata a valvulopatia reumatica, solo alla fine degli anni '80 si è reso disponibile un trial clinico per i pazienti con FANR e successivamente numerosi altri studi sono comparsi in letteratura.<sup>6-11</sup>

Il trattamento con warfarin, determina una riduzione del rischio degli eventi primari considerati che varia, a seconda dello studio considerato, dal 26% (CAFA) all'86% (BAATAF) senza un significativo aumento di emorragie maggiori. Non sembra, pertanto, attualmente etico privare i pazienti con FA cronica o parossistica della prevenzione farmacologica degli eventi ischemici cerebrali con AO. Va comunque detto che nei vari studi vi è stata una alta percentuale di pazienti esclusi rispetto a quelli considerati (60,5% per l'AFASAK, 92,8% per lo SPAF e 93,4% per lo SPINAF). Ciò si traduce in una scarsa trasferibilità dei risultati nella popolazione generale affetta da FANR: di qui la necessità di una accurata valutazione dei criteri di esclusione per individuare la popolazione che effettivamente si gioverà del trattamento con scarso rischio emorragico.

### Farmaci antiplastrinici

Fra i farmaci antiplastrinici soltanto l'acido acetilsalicilico (ASA) e l'indobufene (limitatamente quest'ultimo alla prevenzione secondaria) sono stati valutati da studi clinici randomizzati nella profilassi delle tromboembolie in pazienti fibrillanti.

L'uso di ASA non è efficace alla dose di 75 mg/die<sup>6</sup> né a quella di 325 mg/die nei pazienti con più di 75 anni.<sup>8</sup> L'ASA non è stato efficace nel gruppo di controllo del BAATAF, nel quale è stato assunto nel 43% dei casi. L'ASA alla dose di 325 mg/die, si è dimostrato efficace nel ridurre il tromboembolismo nello SPAF,<sup>9</sup> anche se, l'incidenza per anno dello stroke è stata del 3,6% e quindi nettamente superiore a quella riportata per la warfarin nello stesso SPAF e in tutti gli altri studi.

Nemmeno i risultati dello SPAF II,<sup>12</sup> hanno contribuito a fare chiarezza su questo punto. In questo studio sono stati valutati 1100 pazienti di cui 715 di età inferiore a 75 anni e 385 di età superiore. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere warfarin in quantità tale da aumentare l'INR in un range compreso tra 2,0 e 4,5 oppure ASA alla dose di 325 mg/die. Vi è stata una riduzione del tromboembolismo cerebrale e sistemico nei pazienti trattati con warfarin sia di età inferiore (↓25%) che superiore ai 75 anni (↓30%). Lo studio SPAF II ha messo chiaramente in evidenza che ASA alla dose di 325 mg/die non è utile in alcune categorie di soggetti quali le donne sopra i 75 anni, i soggetti con insufficienza ventricolare sinistra (frazione di eiezione <25%), quelli con pressione sistolica >160 mmHg o con precedente tromboembolismo. Per i risultati degli studi disegnati *ad hoc* che hanno impiegato l'ASA e l'indobufene in prevenzione secondaria vedi oltre. Una recente meta-analisi degli studi sulla FA in cui esisteva un confronto diretto fra warfarin e antiplastrinici, ASA o

indobufene,<sup>13</sup> ha evidenziato che sarebbero deboli le evidenze in favore di una anticoagulazione a lungo termine e che sarebbero necessari ulteriori studi clinici randomizzati per chiarire la strategia migliore. Tale studio ha suscitato numerose discussioni e al momento non è possibile trarre conclusioni definitive.

### **Lo studio SPAF III**

I soggetti ad alto rischio identificati nello studio SPAF II sono stati randomizzati in un nuovo studio (SPAF III) a ricevere warfarin tale da prolungare l'INR tra 2,0 e 3,0 oppure ad assumere warfarin fino ad un INR massimo di 1,5 più ASA 325 mg/die.<sup>14</sup>

Lo studio SPAF III ha dimostrato che la terapia con AO ad una intensità tale da mantenere un INR tra 2,0 e 3,0 in pazienti con FANR ad alto rischio di embolizzazione riduce significativamente gli eventi tromboembolici rispetto al trattamento con ASA e AO a basso dosaggio. Il tutto senza differenze nelle complicanze emorragiche. Questi dati sono stati ulteriormente confermati da uno studio retrospettivo in cui si sottolinea che dosaggi di AO che mantengono valori di INR inferiori a 2,0 aumentano il rischio tromboembolico che diviene massimo in assenza di trattamento (INR=1).<sup>15</sup>

### **Mini-dosi di warfarin**

I risultati di questi studi hanno indotto altri ricercatori a chiudere precocemente i loro studi volti a valutare l'efficacia di dosaggi minimi di warfarin nella prevenzione del tromboembolismo cardiogeno. Infatti lo studio AFASAK 2<sup>16</sup> e lo studio MIWAF<sup>17</sup> sono stati interrotti e i dati raccolti rafforzano quelli ottenuti nello SPAF III e cioè che una bassa intensità di trattamento con AO non è in grado di impedire la formazione e l'embolizzazione di trombi dall'atrio sinistro.

In sintesi possiamo quindi concludere che la prevenzione dello stroke non si ottiene con intensità di anticoagulazione molto bassa, mentre si raggiunge solo parzialmente con ASA in soggetti a basso rischio.

### **Intensità del trattamento anticoagulante**

Ma qual è l'intensità ottimale del trattamento AO per la massima efficacia e sicurezza? Il primo studio di prevenzione primaria nella FANR (AFASAK 1) ha dimostrato l'efficacia di un range terapeutico di INR compreso tra 2,8 e 4,2, ma successivamente si è visto che anche un range compreso tra 2,0 e 3,5 era sufficiente, così come uno compreso tra 1,5 e 2,7. L'efficacia clinica potrebbe essere persa con valori di INR < 2,0 secondo alcuni<sup>15</sup> o con valori inferiori a 1,5 secondo altri.<sup>14</sup> Si è stabilito

pertanto che il range terapeutico ottimale per questi pazienti possa essere una intensità di trattamento che mantenga valori di INR compresi tra 2,0 e 3,0.

### **Identificazione dei soggetti a rischio**

I primi 5 studi sull'uso di anticoagulanti orali nella FANR sono stati analizzati in una metanalisi.<sup>18</sup> Sono stati valutati così 3706 pazienti che al momento dell'inclusione avevano una FA cronica nell'88% dei casi e nel 12% una FA parossistica. I pazienti nel gruppo placebo ebbero una incidenza annuale di tromboembolismo del 4,5%. Gli AO hanno ridotto questi eventi al 1,4% per anno (riduzione del rischio = 68%). La warfarin era in grado di ridurre il rischio di stroke in tutte le età eccetto che nei pazienti con età inferiore ai 65 anni senza altri fattori di rischio. In questo gruppo l'incidenza annuale di stroke era dell'1% sia con che senza profilassi con AO. La metanalisi ha messo inoltre in evidenza che i fattori di rischio indipendenti per stroke erano l'età, il pregresso tromboembolismo, l'ipertensione arteriosa ed il diabete.

La stessa analisi dei fattori di rischio nel gruppo warfarin a basso dosaggio più aspirina dello studio SPAF III,<sup>14,19</sup> ha confermato come fattori di rischio il pregresso tromboembolismo, l'ipertensione arteriosa, definita come pressione arteriosa massima superiore a 160 mmHg, e l'età avanzata nel sesso femminile, ma ha incluso tra i fattori di rischio anche lo scompenso cardiaco negli ultimi tre mesi (o una frazione di accorciamento <25% all'ecografia transtoracica), mentre il diabete non figura tra i fattori di rischio. I pazienti molto anziani con almeno un fattore di rischio sono in ambedue le analisi considerati ad alto rischio di stroke (circa 8% all'anno). In una analisi più recente su tutti i partecipanti agli studi SPAF, nel braccio ASA o ASA + bassissimo dosaggio di warfarin, sono stati confermati i fattori di rischio per stroke già citati, ma è emerso anche che il sesso femminile e la terapia con estrogeni sono ulteriori fattori di rischio indipendente mentre un regolare consumo di alcool sembra un fattore protettivo.<sup>20</sup>

### **Lo studio PATAF**

Recentemente è stato pubblicato uno studio condotto dai medici di medicina generale olandesi nel quale i pazienti con FA e senza una indicazione precisa al trattamento AO sono stati randomizzati in due strati in relazione alla possibilità o meno di ricevere un trattamento AO standard.<sup>21</sup> Nel primo strato sono stati randomizzati a ricevere ASA 150 mg/die oppure AO a basso (INR 1,1-1,6) o medio (INR 2,5-3,5) dosaggio, mentre nel secon-

do strato potevano ricevere ASA oppure AO a basso dosaggio. Gli autori concludono che nella popolazione di pazienti con FANR seguiti dal medico di medicina generale sia gli AO ad intensità standard che gli AO a bassa intensità non sono superiori ad ASA nel prevenire gli eventi considerati (Stroke, embolia sistemica, emorragia maggiore, morte vascolare). Va ricordato che in questo studio l'età superiore a 78 anni era considerata una controindicazione alla terapia standard.

### **Studi ad hoc sulla prevenzione secondaria delle tromboembolie**

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria (pazienti affetti da FA con pregresso ictus o TIA) la terapia con AO viene comunemente considerata la prima opzione.<sup>22-26</sup> In questo campo sono disponibili due studi randomizzati disegnati *ad hoc*.

Lo studio EAF (European Atrial Fibrillation Trial) ha arruolato 1007 pazienti, di età >70 anni, con FANR e pregresso TIA o ictus minore. Il follow-up medio è stato di 2,3 anni. L'efficacia dalla terapia con AO (INR 2,5-4,0) è stata confrontata con quella dell'ASA (300 mg/die) e con il placebo. Con gli AO si è ottenuta una riduzione del 9%/anno di eventi embolici, ictus, infarto miocardico e morti vascolari. L'ASA si è dimostrato meno efficace rispetto alla terapia con AO (riduzione del 4%/anno). L'incidenza di emorragie, d'altra parte, è stata piuttosto bassa, sia con gli AO (2,8% per anno), sia con l'ASA (0,9% per anno).<sup>22</sup>

Lo Studio Italiano Fibrillazione Atriale (SIFA)<sup>24</sup> ha randomizzato 916 pazienti fibrillanti con un recente TIA o stroke senza disabilità residua a due trattamenti: indobufene (un antiplastrinico che si differenzia dall'ASA oltre che per la inibizione reversibile della cicloossigenasi 1 piastrinica anche per la capacità di inibire la cicloossigenasi 2 extraplastrinica) alla dose di 100 o 200 mg due volte al dì o warfarin (mantenendo un INR fra 2,0 e 3,5). L'arruolamento avveniva entro 15 giorni dall'episodio e il follow-up era di un anno. Gli end-point primari erano lo stroke non fatale (ischemico o emorragico), le embolie sistemiche, l'infarto del miocardio non fatale, l'embolia polmonare e la morte vascolare. I risultati non mostravano una differenza significativa nell'incidenza degli end-point primari fra i due gruppi (10,6% indobufene, 9% warfarin). Si osservavano 4 emorragie maggiori gastrointestinali nel gruppo trattato con warfarin e nessuna nel gruppo indobufene. Gli eventi emorragici in toto erano il 5,1% nel primo gruppo e lo 0,6% nel secondo. In questo studio il tasso di eventi ischemici cerebrali sembra particolarmente elevato nel

gruppo trattato con AO, il che può essere in parte giustificato dalla difficoltà di mantenere un'anticoagulazione stabile all'inizio del trattamento.<sup>27</sup> Lo studio SIFA, pur presentando alcune limitazioni, come la limitata durata del follow-up e il suo carattere non in cieco, dimostra l'attività di un farmaco più tollerabile dell'ASA in una popolazione di età media piuttosto elevata (73 anni) e fornisce pertanto le basi per una alternativa al warfarin nella prevenzione secondaria di eventi ischemici cerebrali nel paziente fibrillante.

È in corso lo studio SIFA II, disegnato per valutare l'efficacia e la tollerabilità di indobufene verso ASA in 2200 pazienti con FA non valvolare. Saranno arruolati 1300 pazienti in prevenzione primaria (rischio moderato o moderato-alto) e 900 pazienti in prevenzione secondaria (rischio elevato) nei quali la TAO sia controindicata. Lo studio avrà la durata complessiva di 42 mesi.

### **Raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians (ACCP)**

Nella sesta Consensus Conference dell'ACCP<sup>26</sup> si è deciso pertanto di considerare i fattori di rischio comuni alle due analisi sopramenzionate,<sup>18,19</sup> mentre il diabete e la coronaropatia sono stati considerati fattori di rischio minore. Pertanto come conclusione le indicazioni della Consensus sono state le seguenti:

Fattori di rischio	Trattamento raccomandato
Un fattore di rischio maggiore* oppure >1 fattore di rischio minore°	Warfarin (target INR 2.5; range 2.0-3.0)
1 fattore di rischio minore	ASA 325 mg/die o warfarin (target INR 2.5; range 2.0-3.0)
Nessun fattore di rischio	ASA 325 mg/die

\*Precedente TIA, embolia sistemica o stroke, ipertensione, funzione ventricolare sinistra depressa, età > 75 anni. °Età 65-75 anni, diabete mellito, cardiopatia ischemica.

La classificazione attuale della FA distingue una FA parossistica in cui vi è una interruzione spontanea della aritmia entro 24-48 ore, una FA persistente in cui l'aritmia non si interrompe spontaneamente ma solo con interventi terapeutici, ed infine la forma permanente o cronica in cui non si ritenga di ripristinare il ritmo sinusale o il ritmo stesso non sia ripristinabile. Va ricordato che i pazienti con FA parossistica (intermittente) possono essere classificati a rischio tromboembolico usando gli stessi criteri che si impiegano per la forma cronica.<sup>28</sup>

### Trattamento nei pazienti anziani

In assenza di controindicazioni, il trattamento anticoagulante nella FANR viene pertanto raccomandato in tutti i soggetti di età superiore a 75 anni.<sup>26</sup> Questa è una posizione netta molto rilevante nella pratica clinica dato che la maggior parte dei pazienti con FA ha una età avanzata. A questo proposito il *British Committee for Standard in Haematology*<sup>29</sup> sottolinea come la decisione di trattare con AO un paziente con FANR molto anziano con altre patologie associate vada presa su base individuale. È infatti noto che il rischio di sanguinamento nei soggetti trattati con AO aumenta con l'età.<sup>27,30</sup>

L'incidenza annuale di emorragie maggiori è stata bassa nella maggior parte degli studi di prevenzione primaria ( $\leq 2,1\%$ ), mentre è stata sorprendentemente alta nello studio SPAF II. Quest'ultimo studio differiva dagli altri in quanto considerava pazienti molto anziani e una intensità di trattamento anticoagulante notevole (INR tra 2,0 e 4,5). Un alto tasso annuale di emorragie maggiori è stato rilevato anche nello studio MIWAF nel gruppo di pazienti con età media di 74 anni trattato con warfarin in modo convenzionale (2,6%). Nello studio MIWAF tutte le emorragie maggiori senza una causa predisponente si sono verificate con un INR superiore a 3,0. Gli studi SPAF II e MIWAF ribadiscono quindi il concetto che il rischio di sanguinamento aumenta con l'età e con l'intensità del trattamento anticoagulante. Altri fattori di rischio per il sanguinamento sono stati riportati in letteratura ma meritano di essere confermati in altri studi. Il pregresso sanguinamento gastroenterico sembra essere un fattore di rischio consistente,<sup>31</sup> meno lo sono altri fattori quali un pregresso stroke e la presenza di alcune condizioni associate (infarto miocardico recente, creatininemia  $>1,5$  mg/dL, un ematocrito  $<0,30$  ed il diabete).<sup>32</sup>

Analizzando gli eventi emorragici nei pazienti arruolati nello studio ISCOAT<sup>33</sup> per FA è emerso che le emorragie maggiori si verificavano più frequentemente nei soggetti con età superiore a 75 anni (tasso annuale 5,1%) rispetto a quelli di età inferiore (1%). Questo dato è molto simile a quello dello SPAF II in cui il tasso annuale di emorragie maggiori era 4,2% nei soggetti con più di 75 anni e 1,7% nei soggetti con età inferiore. Se si considerano solo le donne con FANR sopra i 75 anni, nello studio ISCOAT, il tasso annuale di emorragie maggiori sale a 7,4% (2 dei 5 eventi sono stati emorragie cerebrali fatali).

Dato che i pazienti con età superiore a 75 anni senza altri fattori di rischio hanno un tasso annua-

le di ictus cerebrale pari a 3,5%,<sup>18</sup> il trattamento di 100 pazienti per un anno eviterebbe circa 2 eventi ischemici cerebrali al prezzo però di determinare circa 7 episodi di emorragia maggiore.<sup>33</sup> Pertanto in questa categoria specifica di pazienti il trattamento potrebbe non essere indicato.

Pertanto nel paziente con più di 75 anni e FANR è necessario fare un primo bilancio sul rischio beneficio del trattamento anticoagulante:

Profilo di rischio tromboembolico	Profilo di rischio emorragico
Precedente TIA o ictus Ipertensione arteriosa Scompenso cardiaco o ridotta frazione di eiezione	Precedenti emorragie maggiori

- In presenza di età  $> 75$  anni e altri fattori di rischio tromboembolico, il trattamento anticoagulante è fortemente raccomandabile;
- in presenza di età  $> 75$  anni e altri fattori di rischio tromboembolico, ma con un profilo emorragico positivo, va valutato il singolo caso;
- in presenza di età  $> 75$  anni senza altri fattori di rischio tromboembolico, potrebbe essere più prudente trattare il paziente con ASA o non trattare affatto il paziente se contemporaneamente vi è un profilo emorragico positivo.

Una volta deciso il trattamento, questo va iniziato con dosi vicine a quelle di mantenimento (es. 2.5-5 mg/die di warfarin) ed il monitoraggio deve essere particolarmente attento nei primi tre mesi di trattamento.<sup>27</sup>

In ogni caso prima di trattare questi pazienti con farmaci AO è utile:

1. valutare il grado di attenzione mediante il test di Hodgkinson dato che la sua positività si associa ad una aumentata frequenza di eventi emorragici;<sup>34</sup>
2. informarsi sulle modalità di controllo della terapia AO, in quanto la frequenza delle complicanze emorragiche e dei fallimenti terapeutici è legata alle modalità di sorveglianza del trattamento.<sup>35,36</sup>

### Cardioversione elettrica o farmacologica

La cardioversione elettrica o farmacologica della FA a ritmo sinusale è una pratica diffusa indicata quando questa condizione provochi disturbi al paziente o quando vi siano notevoli probabilità di successo, come una FA insorta da meno di 12 mesi oppure in presenza di atrio sinistro di dimensioni normali.<sup>37,38</sup>

La cardioversione ha successo nel 76-100% dei casi e nel 25-81% i pazienti restano a ritmo sinusale per 6-12 mesi;<sup>39</sup> il mantenimento del ritmo è tanto più durevole quanto più recente è stata l'insorgenza della FA anche se le dimensioni dell'atrio sembrano altrettanto importanti; la terapia antiaritmica favorisce il mantenimento del ritmo sinusale anche se, in alcuni casi, sembra aumenti la mortalità.

L'embolia sistemica è una possibile complicanza della cardioversione elettrica o farmacologica della fibrillazione atriale a ritmo sinusale. Purtroppo, non esistono studi clinici randomizzati e prospettici che abbiano valutato l'utilità della terapia anticoagulante per prevenire le embolie. In uno studio di coorte prospettico Bjerkelund e Orning hanno dimostrato che nei pazienti non trattati con AO si aveva un'incidenza di tromboembolismo di 5,3% mentre in quelli trattati dello 0,8%.<sup>40</sup> Altri studi di minore rilevanza hanno dimostrato la superiorità degli AO.<sup>41,42</sup>

Le raccomandazioni sull'impiego dei farmaci AO della letteratura si basano quindi su evidenze non certe e su osservazioni riguardanti la formazione del trombo in atrio.<sup>43,44</sup> Un trombo neofornato richiede almeno due settimane per divenire fermamente adeso al miocardio atriale. Inoltre, dopo la cardioversione, una valida contrazione atriale può non ricomparire per due settimane o più.<sup>45,46</sup> Perciò, nei pazienti che hanno fibrillazione atriale di durata non nota o superiore a 48 ore, la terapia anticoagulante dovrebbe essere somministrata per tre settimane prima della cardioversione (elettrica o farmacologica) e continuata per almeno tre-quattro settimane dopo la cardioversione, se non indicata a lungo termine.

Con l'introduzione della ecocardiografia transesofagea si pensò di poter individuare i pazienti a rischio; in assenza di trombi in atrio o auricola sinistra, il paziente potrebbe essere trattato con eparina e.v. (tale da prolungare il PTT di 1,4-1,7 volte la norma) nei giorni immediatamente precedenti la cardioversione (1-4 gg) e poi per tutto il giorno successivo alla manovra.<sup>47</sup> Tuttavia studi successivi hanno documentato episodi di ictus cerebrale a breve distanza dalla cardioversione in pazienti con FA che non avevano presentato trombi in auricola sinistra all'ecocardiogramma transesofageo.<sup>48-50</sup> Si pone pertanto il problema della sensibilità dell'ecocardiografia transesofagea alla presenza di trombi in auricola sinistra. Pertanto la prevenzione del tromboembolismo va fatta con AO 3 settimane prima e 4 settimane dopo la cardioversione mantenendo un INR compreso tra 2,0 e 3,0.

A questo scopo i pazienti vengono posti in trattamento con AO senza dose carico iniziando con un dosaggio pari a quello supposto di mantenimento (es. 5 mg/die). La dose di mantenimento può essere raggiunta con molto ritardo ed il periodo di inizio del trattamento è quello più gravato da complicanze emorragiche o episodi tromboembolici (ISCOAT). Inoltre il paziente spesso anziano deve sottoporsi a frequenti controlli di laboratorio del PT-INR (2 o più nelle prime due settimane di trattamento) e conseguenti prescrizioni posologiche.

## Bibliografia

1. Ostrander LD Jr, Brandt RL, Kielsberg MO, Epstein FH. Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh, Michigan. *Circulation* 1965; 31:888-9
2. Kulbertus HE, Leval-Rutten FD, Bartsch P, Petit J. Atrial fibrillation in the elderly ambulatory patients. In: Kulbertus HE, Olsson SB, Schlepper M, editors. *Atrial Fibrillation*. Kiruna: AB Hassle; 1992. p. 148-57.
3. Kitchin AH, Milne JS. Longitudinal survey of ischaemic heart disease in randomly selected sample of older population. *Br Heart J* 1977; 39:889-93.
4. Orndahl G, Thulesius O, Hood B. Incidence of persistent atrial fibrillation and conduction defects in coronary heart disease. *Am Heart J* 1972; 84:120-31.
5. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28:973-7.
6. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1999; 353:975-9.
7. Anonymous. Preliminary report of the stroke prevention in atrial fibrillation study. *N Engl J Med* 1990; 322:863-8.
8. Anonymous. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991; 84:527-39.
9. Anonymous. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston area anticoagulation trial for atrial fibrillation investigators. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-11.
10. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:349-55.
11. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans affairs stroke prevention in nonrheumatic atrial fibrillation investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:1406-12.



12. Anonymous. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation II study. *Lancet* 1994; 343:687-91.
13. Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *Br Med J* 2001; 322:321-6.
14. Anonymous. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348:633-8.
15. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335:540-6.
16. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Second Copenhagen atrial fibrillation, aspirin, and anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998; 158:1513-21.
17. Pengo V, Zasso A, Barbero F, et al. Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82:433-7.
18. Anonymous. 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.
19. Anonymous. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: stroke prevention in atrial fibrillation III study. The SPAF III writing committee for the stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *JAMA* 1998; 279:1273-7.
20. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation; analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) investigators. *Stroke* 1999; 30:1223-9.
21. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *Br Med J* 1999; 319:958-64.
22. Anonymous. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342:1255-62.
23. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 93:1262-77.
24. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 1997; 28:1015-21.
25. Lip GY. Thromboprophylaxis for atrial fibrillation. *Lancet* 1999; 353:4-6.
26. Albers GW, Dalen DE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119(1 Suppl):194S-206S.
27. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on complications of oral anticoagulant therapy. *Lancet* 1996; 348:423-8.
28. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:183-7.
29. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol* 1998; 101:374-87.
30. Fihn SD, Callaghan CM, Martin DC, et al. The risk for and the severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124:970-9.
31. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87:144-52.
32. Beyth BJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an Index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105:91-9.
33. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding: a multicenter inception cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85:418-22.
34. Palareti G, Poggi M, Guazzaloca G, Savino A, Coccheri S. Assessment of mental ability in elderly anticoagulated patients; its reduction is associated with a less satisfactory quality of treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8:411-7.
35. Cortelazzo S, Finazzi G, Viero P, et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost* 1993; 69:316-20.
36. Pengo V, Peruzzi P, Marzari A, Zanon F, Banzato A, Schivazappa L. Advantages of a specific ambulatory care facility specifically organized for patients undergoing treatment with oral anticoagulant drugs. *G Ital Cardiol* 1989; 19:1125-8.
37. Dittrich HC, Erickson JS, Schneiderman T, et al. Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63:193-7.
38. Henry WL, Monganroth J, Pearlman AS, et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976; 53:273-9.
39. Cairns JA, Connolly SJ. Nonrheumatic atrial fibrillation. Risk of stroke and role of antithrombotic therapy. *Circulation* 1991; 84:469-81.
40. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of antico-

- agulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23:208-16.
41. Weimberg DM, Mancini J. Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63:745-6.
  42. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman FG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 851-5.
  43. Stein B, Halperin JL, Fuster V. Should patients with atrial fibrillation be anticoagulated prior to cardioversion? *Cardiovasc Clin* 1990; 21:231-47.
  44. Moreyra E, Finkelhor RS, Cebul RD. Limitation of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before nonanticoagulated cardioversion for atrial fibrillation and flutter: An analysis of pooled trial. *Am Heart J* 1995; 129:71-5.
  45. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by trans esophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter trial. *Circulation* 1994; 89:2509-13.
  46. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Impaired left atrial function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1535-40.
  47. Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP, Krumholz HM, Douglas PS. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 1993; 328:750-5.
  48. Salca S, Saeian K, Sagar KB. Cerebral thromboembolization after cardioversion of atrial fibrillation in patients without transesophageal echocardiographic findings of left atrial thrombus. *Am Heart J* 1993; 126:722-4.
  49. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994; 89:2509-13.
  50. Black IW, Hopkins AP, Lee LCL, Walsh WF. Evaluation of transesophageal echocardiography before cardioversion of atrial fibrillation and flutter in nonanticoagulated patients. *Am Heart J* 1993; 126: 375-81.

## Linee guida sulla terapia antitrombotica nella fibrillazione atriale: cosa pensa la Società Italiana Studio Emostasi e Trombosi

**DOMENICO PRISCO**

Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica,  
Università di Firenze

Linee guida Siset sulla terapia antitrombotica  
nella fibrillazione atriale

**haematologica** 2001; 86  
(supplement to no. 9)

La fibrillazione atriale non valvolare (FANV) è un importante fattore di rischio per stroke ischemico. La terapia anticoagulante orale (TAO) a dosi aggiustate per mantenere un INR target di 2,5 (range 2,0-3,0) è assai efficace nella prevenzione dello stroke in questi pazienti mentre l'aspirina (ASA) è meno efficace.<sup>1</sup> Il rischio di stroke è enormemente variabile fra i pazienti con FANV (Tabella 1). I pazienti con pregresso stroke o TIA hanno un rischio annuale di stroke che arriva fino al 12% nonostante l'uso di ASA e devono essere trattati con TAO. All'altro estremo, i soggetti giovani con FA isolata hanno un rischio non molto diverso da quello della popolazione generale. Nel mezzo stanno tutti gli altri pazienti. Per molti di questi il rischio è basso sotto ASA e può non essere utile la TAO con i suoi problemi di gestione e le sue maggiori complicanze emorragiche.

Così la stratificazione del rischio tromboembolico e la individuazione del profilo di rischio emorragico nel singolo paziente rappresentano un punto fondamentale per le decisioni terapeutiche.<sup>2</sup> D'altra parte sono stati proposti vari schemi per la stratificazione<sup>3-6</sup> e questi, mentre identificano correttamente e omogeneamente i pazienti a basso rischio, non sempre fanno altrettanto per quelli ad alto rischio.<sup>7</sup> Inoltre la scelta terapeutica nei pazienti a rischio intermedio non è ben determinata. Infine un problema rilevante nasce dalla grande frequenza nella pratica clinica di pazienti di oltre 75 anni per i quali esiste per lo più un consenso degli esperti circa una indicazione alla TAO ma questa viene eseguita in non più del 35-40% dei casi per una serie di problemi che vanno da controindicazioni assolute o relative, a problemi di gestione fino al rifiuto del paziente.

Le recenti linee guida dell'ACCP<sup>6</sup> rappresentano un importante *statement*. Il gruppo di studio della Siset condivide in gran parte le raccomandazioni dell'ACCP salvo suggerire:

1) una maggiore prudenza nella prescrizione del-

la TAO a pazienti con più di 75 anni e,

2) il possibile impiego di indobufene nella prevenzione secondaria.

Per quanto riguarda il primo punto la Siset sottolinea che nel paziente di età superiore ai 75 anni, a causa dell'aumentato rischio emorragico,<sup>8</sup> è opportuna una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio della scelta terapeutica, considerando i fattori di rischio trombotico da un lato e quelli di rischio emorragico (precedenti emorragie, in particolare sanguinamenti gastrointestinali, e patologie coesistenti) dall'altro. In questi pazienti più anziani se vi sono anche altri fattori di rischio tromboembolico, la Siset raccomanda di principio la TAO. Se tuttavia coesiste un profilo di rischio emorragico positivo, va valutato il singolo caso per decidere l'atteggiamento più adatto. In assenza di altri fattori di rischio tromboembolico, oltre all'età, sembra più prudente trattare il paziente con ASA o anche non trattare affatto il paziente se il profilo di rischio emorragico è positivo. Tale posizione è in parziale disaccordo con le sopra citate linee guida nord-americane.<sup>6</sup>

Quanto al secondo punto, l'assenza dell'indobufene dal mercato nord-americano è ragionevolmente il principale motivo per il quale esso non viene incluso nelle raccomandazioni dell'ACCP. Va ricordato che lo *Studio Italiano Fibrillazione Atriale* (SIFA)<sup>9</sup> ha randomizzato 916 pazienti fibrillanti con un recente TIA o stroke senza disabilità residua a due trattamenti: indobufene o warfarin. I risultati non mostravano una differenza significativa nell'incidenza degli end-point primari fra i due gruppi (10,6% indobufene, 9% warfarin). Gli eventi emorragici in toto erano 0,6% nel gruppo indobufene e 5,1% nel gruppo warfarin. Lo studio, pur presentando alcune limitazioni, fornisce le basi per una valida alternativa al warfarin nella prevenzione secondaria di eventi ischemici cerebrali nel paziente fibrillante, specie se anziano.

Ulteriori conferme sono attese dallo *Studio Ita-*

**Tabella 1. Stratificazione del rischio nei pazienti con FA (da Lip 1999, modificata).****A) Alto rischio di accidenti cerebrovascolari (8-12%/anno)**

Progresso TIA/stroke  
 Età >75 aa con diabete e/o ipertensione  
 Evidenza di malattia valvolare, insufficienza cardiaca, ipertiroidismo e/o ridotta funzione ventricolare sinistra all'ecocardiogramma

**B) Moderato rischio di accidenti cerebrovascolari (4%/anno)**

Età <65 aa con i seguenti fattori di rischio: diabete, ipertensione, arteriopatia periferica, cardiopatia ischemica  
 Età >65 aa in assenza di fattori che definiscano l'alto rischio

**C) Basso rischio di accidenti cerebrovascolari (1%/anno)**

Età <65 aa in assenza di storia di embolia, ipertensione, diabete o altri fattori clinici di rischio

*liano Fibrillazione Atriale II (SIFA II)* dove indobufene viene confrontato con ASA in pazienti con controindicazioni alla TAO. Lo studio secondo il disegno di *Family of Trials*, arruolerà in doppio cieco 2200 pazienti, dei quali 1300 in prevenzione primaria e 900 in prevenzione secondaria. I pazienti saranno trattati per un periodo di 42 mesi.

**Raccomandazioni Siset****FA associata a valvulopatia**

Nei pazienti con FA associata a valvulopatia indipendentemente dall'età è raccomandata la TAO *sine die* (INR target 2,5, range 2,0-3,0) (grado C).

**FA non valvolare**

*a) Pazienti < 65 anni.* In pazienti con FA non valvolare di età fra <65 anni senza altri fattori di rischio tromboembolico è indicata la profilassi antitrombotica con ASA 325 mg/die o nessuna profilassi in base ad una scelta individuale. In presenza di almeno un fattore di rischio maggiore (precedente TIA o stroke o embolia sistemica) (grado A) o due minori (cardiopatia ischemica o diabete mellito) (grado C) è raccomandata la TAO *sine die* (INR target 2,5, range 2,0-3,0).

*b) Pazienti fra 65 e 75 anni.* In pazienti con FA non valvolare di età fra 65 e 75 anni senza altri fattori di rischio tromboembolico è indicata la profilassi antitrombotica con ASA 325 mg/die. In presenza di almeno un altro fattore di rischio maggiore (grado A) o minore (grado C) è raccomandata la TAO *sine die* (INR target 2,5, range 2,0-3,0).

*c) Pazienti > 75 anni.* Per i pazienti con FA non valvolare di >75 anni che, oltre all'età, abbiano

anche altri fattori di rischio tromboembolico, è fortemente raccomandata la TAO (grado A).

Se in tali pazienti si rileva un profilo di rischio emorragico positivo, si valuta nel singolo caso il presumibile rapporto rischio-beneficio della TAO, decidendo su base individuale fra TAO, ASA, Indobufene (in caso di pregresso TIA o ictus) o nessuna profilassi antitrombotica.

Nei pazienti in cui non sono presenti altri fattori di rischio tromboembolico deve essere valutata l'opportunità di un trattamento con ASA o di nessun trattamento antitrombotico, specie se esiste un rischio emorragico.

Una valida alternativa alla TAO nella prevenzione secondaria degli eventi tromboembolici arteriosi in pazienti con FA non valvolare, specie se anziani, è rappresentata dall'indobufene alla dose di 100-200 mg × 2 al di (dose da decidere in base alla clearance della creatinina).

**Bibliografia**

- Hart RG, Benavente O, Mc Bride R, Pearce LA. Anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131:492-501.
- Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 131:688-95.
- Lip GY. Thromboprophylaxis for atrial fibrillation. *Lancet* 1999; 353:1620-1.
- Anonymous. 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.
- Anonymous. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: stroke prevention in atrial fibrillation III study. The SPAF III writing committee for the stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *JAMA* 1998; 279:1273-7.
- Albers GW, Dalen DE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119(Suppl 1):1945-206S.
- Pearce LA, Hart RG, Halperin JL. Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2000; 109:45-51.
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348:423-8.
- Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 1997; 28:1015-21.

Direttore responsabile: Prof. Edoardo Ascarì  
Autorizzazione del Tribunale di Pavia  
n. 63 del 5 marzo 1955

Composizione:  Medit  
via gen. C.A. Dalla Chiesa, 22 – Voghera, Italy

Stampa: Tipografia PI-ME  
via Vigentina 136 – Pavia, Italy

Printed in September 2001

Haematologica is sponsored by educational grants from the following institutions:



**IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy**



**University of Pavia, Italy**

**José Carreras International Leukemia  
Foundation**