

Stratificazione del rischio ischemico ed emorragico nei pazienti con fibrillazione atriale. Parte II: il rischio emorragico e le raccomandazioni delle linee guida

Thromboembolic and hemorrhagic risk stratification in patients with atrial fibrillation. Part II: hemorrhagic risk and guidelines recommendations

Maurizio Giuseppe Abrignani¹, Vincenzo Abrignani²

ABSTRACT: *Thromboembolic and hemorrhagic risk stratification in patients with atrial fibrillation. Part II: hemorrhagic risk and guidelines recommendations. M.G. Abrignani, V. Abrignani.*

Robust evidence exists on the efficacy of traditional anticoagulant oral therapy in the prevention of thrombo-embolic risk in patients with non valvular atrial fibrillation, but fears and concerns of hemorrhagic events for the physicians and logistic difficulties related to the periodic International Normalized Ratio evaluation for the patients are at the basis of a noticeable under-utilization of the therapy with vitamin K antagonists in the real world.

Stratification of the hemorrhagic risk has, thus, particular importance; for this objective we may use now several score system, among whom the more suggested is the HAS-

BLED, with the principal aim to select and trait modifiable risk factors for bleeding. These score systems have been evaluated in some recent clinical trials.

During the last years, a number of national and international guidelines on the prevention of the thrombo-embolic risk in patients with non valvular atrial fibrillation have been updated. These guidelines, generally, recommend the use of the CHA₂DS₂-VaSC score for the evaluation of the thrombo-embolic risk, and of the HAS-BLED score for the evaluation of the hemorrhagic one. The consequent risk stratification is fundamental as a clinical guide for the use of oral anticoagulant therapy.

Keywords: *atrial fibrillation, thrombo-embolic risk, haemorrhagic risk, anticoagulants, stroke, guidelines.*

Monaldi Arch Chest Dis 2013; 80: 111-117.

¹ *Unità Operativa di Cardiologia, Presidio Ospedaliero S. Antonio Abate di Trapani, A.S.P. 9 di Trapani.*

² *Università degli Studi di Bologna.*

Corresponding author: Maurizio G. Abrignani; Via Crispi 6, I-91025 Marsala (TP), Italy.

Nel mondo reale l'utilizzo della terapia anticoagulante orale (TAO) per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) appare inferiore e spesso inappropriato rispetto a quanto indicato dalle evidenze della letteratura: molti medici prescrivono gli anticoagulanti orali in proporzioni simili a prescindere dalle categorie di rischio e, in alternativa, è spesso utilizzata l'aspirina (ASA) [1-3]. I risultati dello studio ANMCO/FADOI Antithrombotic Agents in Atrial Fibrillation (ATA-AF) [4], dimostrano che, ancora oggi, soltanto poco più della metà dei pazienti con FA sono trattati con warfarin, con una percentuale di sottoutilizzo ancora più alta negli anziani. Ai dati nazionali si aggiunge la recente EuroHeart Survey [5], secondo cui, pure nei più accreditati centri cardiologici europei, all'aumentare del rischio trombotico l'impiego degli anticoagulanti, piuttosto che crescere consensualmente, va invece riducendosi.

Questo comportamento paradossale è verosimilmente dovuto al timore, tanto del medico quanto del paziente, di possibili sanguinamenti, specie dell'emorragia cerebrale, la complicanza più temibile

della TAO per l'alto rischio di morte e invalidità [5]. Sebbene tale reazione non possa giustificare un comportamento omissivo, spesso può influenzare la scelta terapeutica, soprattutto nei pazienti anziani, di sesso femminile e con comorbidità, in cui il rischio emorragico connesso alla TAO è significativamente maggiore ma che sono proprio coloro che più si gioverebbero di tale trattamento.

Il processo decisionale per intraprendere una tromboprolifassi, e in particolare una TAO, nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA implica quindi la valutazione che il beneficio della terapia sia superiore al rischio di sanguinamento [6].

I tassi di emorragie maggiori tra i pazienti con FA sottoposti a TAO variano dall'1,3 al 12%/anno [7-13]. Quest'ampia variabilità sottende diverse caratteristiche dei pazienti studiati e differenze metodologiche; i dati dei trial possono non essere rappresentativi del mondo reale e i partecipanti, inoltre, possono essere stati selezionati per un basso profilo emorragico. Anche gli studi epidemiologici possono essere soggetti a bias: registri prospettici che richiedono un consenso informato scritto includono poco

probabilmente i malati acuti, complessi o fragili. Vi possono poi essere differenze nella definizione di evento emorragico [14]. Sarebbe opportuno considerare solo i sanguinamenti rilevanti, cioè quelli pericolosi per la vita o le emorragie intracraniche. Il rischio emorragico è, infine, probabilmente maggiore nella pratica clinica che nel setting rigoroso di un trial o di un servizio dedicato ed esperto.

Fattori di rischio emorragico

La variabilità individuale del rischio emorragico richiede una sua formale valutazione in tutti i pazienti con FA [6]. La probabilità di sviluppare complicanze emorragiche durante TAO è influenzata da diversi fattori, relativi sia al paziente sia al trattamento.

I primi comprendono età avanzata, presenza di malattie concomitanti come ipertensione arteriosa, soprattutto se non controllata, precedenti ictus o TIA, scompenso cardiaco, pregressi sanguinamenti gastrointestinali, epatopatie e insufficienza renale [14-15], nonché scarsa aderenza al trattamento. Da notare che età avanzata, ipertensione, scompenso e pregressa storia di ictus sono anche componenti del $CHA_2DS_2_VASc$.

L'età avanzata, meglio intesa come età biologica e non anagrafica, aumenta il rischio emorragico; il rischio relativo (RR) di emorragia cerebrale è 2,5 dopo gli 85 anni rispetto ai pazienti da 70 a 74 anni [16]. Nel trial AFFIRM il rischio di emorragie maggiori aumentava di circa il 5%/anno [17].

Sono stati anche identificati dei fattori genetici che influenzano il rischio emorragico [18, 19], la cui rilevanza clinica è però ancora controversa [1].

Uno studio caso-controllo su 1986 pazienti in TAO ha mostrato che la compromissione epatica e renale raddoppiano ciascuna, indipendentemente, il rischio emorragico [20], osservazione confermata nell'AFFIRM (RR 1,93; 95%CI 1,27-2,93) [17]. Nello stesso studio, anche scompenso cardiaco e diabete aumentano il rischio emorragico, con RR rispettivamente di 1,43 e 1,44 [17]; tuttavia altre ricerche considerano il diabete come un debole fattore di rischio emorragico [15]. Lesioni subcliniche (angiopatia amiloide) riscontrabili alla RM cerebrale identificano pazienti ad alto rischio emorragico [21].

Tra i fattori di rischio relativi al trattamento con anticoagulanti orali sono inclusi l'intensità e la variabilità dell'anticoagulazione, l'epoca di inizio della terapia e fattori interferenti, come dieta o terapie concomitanti, così come l'adeguatezza del follow-up e il tipo di monitoraggio della terapia.

Il più importante fattore di rischio emorragico è l'intensità dell'effetto anticoagulante [16]. Il rischio aumenta parallelamente all'intensità antitrombotica dall'ASA (75-325 mg/giorno) al clopidogrel (75 mg/die) alla combinazione tra ASA e clopidogrel, ai VKA. Una gestione sicura della TAO richiede il monitoraggio emocoagulativo attraverso l'INR. Nella FA il rischio di ictus ischemico aumenta in modo significativo per valori di INR <2,0, mentre quello emorragico aumenta per valori di INR >3,5 [10]. Negli studi con un INR target di 3 l'incidenza di emorragie maggiori è due volte rispetto a quelli con target tra 2 e 3 [22]. La prevenzione dell'ictus con

gli anticoagulanti orali è inoltre efficace quando il tempo medio individuale nel range terapeutico (Time in Therapeutic Range, TTR) è buono, ad esempio superiore al 70% [23-27]. Tra i pazienti randomizzati a warfarin dello studio SPORTIF, quelli con TTR inferiore al 60% manifestavano un rischio emorragico aumentato rispetto a quelli con TTR >75% (3,85/anno vs 1,58%/anno) [27]. Un simile trend è stato riscontrato nel trial ACTIVE W [23]. Inoltre, molti pazienti hanno difficoltà a mantenere l'INR all'interno del corretto range terapeutico, rischiando complicanze da sovradosaggio o sottodosaggio [23]. Un management ben organizzato dei pazienti nei centri anticoagulazione aumenta la proporzione dei pazienti in TTR [28], mentre i dati sull'efficacia dell'automisurazione e dell'autodosaggio su TTR ed eventi clinici sono incerti [20, 29].

Esiste, inoltre, una correlazione fra gli eventi emorragici e il periodo di inizio della TAO. L'incidenza di emorragie è più elevata nei 90 giorni successivi alla prima prescrizione; dopo questo periodo l'incidenza di sanguinamenti si stabilizza [15]. Questo fenomeno è particolarmente significativo negli anziani, nei quali può essere amplificato dalla possibile slatentizzazione di lesioni misconosciute e dallo scarso controllo della TAO all'inizio del trattamento. La qualità del controllo della TAO è influenzata anche dal livello cognitivo del paziente, spesso ridotto in una discreta percentuale di pazienti anziani in trattamento con TAO sottoposti a test psicometrici [8].

L'uso concomitante di altri farmaci, in particolare antiaggreganti, può aumentare il rischio emorragico. Una metanalisi ha riscontrato un RR dell'associazione di ASA e anticoagulanti di 2,5 (95%CI 1,7-3,7) [30]. Uno studio di coorte nazionale ha confermato l'alto rischio di emorragie del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti in trattamento con VKA assieme ad ASA e/o clopidogrel [31]. FANS e abuso di alcol sono associati a rischio di sanguinamento gastrointestinale; in particolare l'uso combinato di VKA e FANS causa un incremento di 11 volte del rischio di ospedalizzazione per emorragia gastrointestinale, non significativamente minore con l'uso di inibitori selettivi delle cicloossigenasi [31, 32].

Gli score clinici di rischio emorragico

L'applicazione di uno schema per il calcolo del rischio emorragico è utile per assicurare che i più importanti fattori di rischio siano sistematicamente considerati. Gli score per la stima del rischio emorragico sono molto meno validati rispetto a quelli di rischio di ictus; inoltre, molti fattori di rischio emorragico si sovrappongono a quelli di rischio trombotico, e sono transitori, come valori variabili di INR, interventi chirurgici e procedure vascolari, o interazioni con altri farmaci o alimenti [1]. Fino a non molto tempo fa, gli strumenti per la valutazione del rischio emorragico erano basati su formule complesse, con l'uso di fattori ponderati in modi diversi e/o derivati da coorti di pazienti in TAO, e non specificamente in FA [33]. I punteggi disponibili usano differenti modalità nella valutazione del rischio e

nella categorizzazione in strati a basso, moderato e alto rischio, con un'accuratezza predittiva non ottimale (range del c-statistics 0.61-0.66) [1, 7, 16, 21, 36, 37].

Il modified Outpatient Bleeding Risk Index (mOBRI), il cui setting era il mondo reale (medici di medicina generale o centri anticoagulati gestiti da farmacisti [7] discrimina significativamente, in validazioni indipendenti, tra le categorie di rischio emorragico alto e moderato [38]. Altri schemi predittivi sono basati sui dati del Registro nazionale USA sulla FA [37], dello stesso più i dati Medicare [36], della coorte dell'EuroHeart Survey [21] e dell'ATRIA [16, 39]. Il disegno retrospettivo è un limite alla validità di questi studi, per l'impossibilità di escludere una potenziale perdita di pazienti complicati nelle prime fasi del trattamento [1]. L'HEMORR₂HAGES include il polimorfismo CYP2C₉ che è raramente valutato, ma non un fattore importante come il trattamento antiaggregante. Lo schema di Shireman [36] incorpora il sesso femminile e il trattamento antiaggregante, ma ha breve follow up (3 mesi) e richiede un complesso calcolo matematico. L'ATRIA, derivato da una coorte con soprattutto pazienti in warfarin, non include l'ipertensione non controllata o terapie concomitanti e assegna punteggi diversi rendendo il calcolo più complicato [16]. Nonostante le loro limitazioni, questi sistemi offrono comunque un utile punto di partenza.

L'HAS-BLED (Tab. 1), ricavato da una coorte di 3978 pazienti dell'EuroHeart Survey [21, 39], è lo score più semplice e col maggiore valore predittivo. Esso consente ai clinici di conoscere il rischio attendibile di sanguinamento, di ottenere un consenso informato sul rischio emorragico e di riflettere sui fattori di rischio correggibili. Il punteggio HAS-BLED, validato in diverse coorti indipendenti (1,40-45), correla bene col rischio di emorragia intracranica [45]. I pazienti con alto HAS-BLED hanno un beneficio netto perfino maggiore in TAO, poiché,

essendo ad alto rischio, la grande riduzione assoluta di ictus sopravanza il modesto incremento emorragico [45]. Simili osservazioni sono state riportate nello Swedish Atrial Fibrillation Cohort [42, 44], in cui la quota di emorragie intracraniche e sanguinamenti maggiori nei pazienti in trattamento con ASA, a pari HAS-BLED, era simile a quella di coloro che assumevano warfarin.

L'uso combinato dei punteggi CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED nei pazienti con FA non valvolare (FANV) come guida alla tromboprofilassi è stato rivisto di recente [44]. Anche LaHaye [46], usando i dati del Registro Nazionale Danese dei pazienti con FANV e non in TAO, ha sviluppato un metodo statistico di decisione clinica come supporto alla determinazione del regime antitrombotico ottimale nei pazienti con FANV, basato sulla determinazione del rischio basale di embolia sistemica (col CHAD₂DS₂-VASC) e di sanguinamento maggiore (con l'HAS-BLED). Tale approccio statistico ha però importanti limitazioni: non considera le controindicazioni alle terapie proposte come per esempio allergie/intolleranze, età avanzata, basso peso corporeo, oppure la presenza di uno stadio IV o V di patologia renale cronica, i trattamenti concomitanti, come anche gli interventi percutanei recenti o la presenza di febbre reumatica oppure di valvole cardiache artificiali.

Le linee guida e la valutazione del rischio trombotico ed emorragico

Le ultime linee guida Europee [47] raccomandano l'uso del punteggio CHA₂DS₂-VASc come mezzo per valutare il rischio di ictus nella FANV, poiché la decisione di intraprendere una TAO dovrebbe essere basata sulla presenza di più fattori di rischio per ictus e tromboembolismo piuttosto che su una divisione artificiale in categorie a rischio basso, moderato o alto (evidenza IA). Anche le linee

Tabella 1. - Il punteggio HAS-BLED

Fattore	Punteggio
H = Hypertension (Ipertensione arteriosa: pressione arteriosa non controllata > 160 mmHg)	1 punto
A = Abnormal renal/liver function (Epatopatia: cirrosi o incremento di 2 volte della bilirubina e di 3 volte delle transaminasi; Nefropatia: dialisi o trapianto renale o creatinina > 2,27 mg/dl)	1 punto
S = Stroke (pregresso ictus)	1 punto
B = Bleeding (storia di sanguinamento o predisposizione alle emorragie: diatesi emorragica, anemia)	1 punto
L = Labile INR (INR labile: instabile o con TTR < 60%)	1 punto
E = Elderly (età > 65 anni)	1 punto
D = Drugs/alcohol (farmaci: FANS, antiaggreganti o abuso di alcool: >=8 unità alla settimana)	1 punto

guida AIAC ricordano la maggiore accuratezza del CHA₂DS₂-VASc [48]. Le linee guida ACCF-AHA-HRS 2011 non si pronunciano sulla stratificazione del rischio trombotico [49], rimandando a quelle AHA/ACC/ESC del 2006 che, come anche le linee guida della Canadian Cardiovascular Society [50] e AHA/ASA [51] raccomandano il solo punteggio CHADS₂, poiché estesamente validato e facile da usare. Secondo le linee guida canadesi, però, i pazienti con basso rischio di ictus (CHA₂DS₂ 0) dovrebbero essere valutati per la presenza di fattori di rischio addizionali (età 65-75 anni, sesso femminile, malattie vascolari) (raccomandazione condizionale, prova di moderata qualità) [50].

Secondo le linee guida Europee, la valutazione del rischio emorragico col punteggio HAS-BLED è raccomandata quando si prescrive qualsiasi terapia antitrombotica (IA) [47]; in presenza di un punteggio uguale o superiore a 3, indice di alto rischio, va fatta un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio della TAO e sono necessari controlli seriati dopo l'inizio della terapia (IA). I fattori di rischio emorragico correggibili (ipertensione non controllata, INR labile, uso di farmaci concomitanti come aspirina e FANS, alcol) dovrebbero essere affrontati (IIaB). L'uso del punteggio HAS-BLED non dovrebbe escludere i pazienti dalla TAO (IIaB) [47]. Anche le linee guida canadesi (raccomandazione forte, prova di alta qualità) [50] e i documenti dell'European Heart Rhythm Association [52] e del Working Group on Thrombosis dell'ESC [1] raccomandano la valutazione del rischio emorragico prima dell'inizio della terapia antitrombotica con l'uso del punteggio HAS-BLED. Le linee guida canadesi non forniscono però indicazioni concrete su come applicare l'HAS-BLED nella pratica clinica, suggerendo solo cautela nell'uso degli antitrombotici e stretto monitoraggio dei pazienti con un alto rischio di sanguinamenti [50]. Le linee guida ACCF-AHA-HRS 2011 non si pronunciano sulla stratificazione del rischio emorragico [49], rimandando a quelle AHA/ACC/ESC del 2006 che, come anche quelle AHA/ASA [51], non fanno invece raccomandazioni in tal senso, perché gli estensori ritengono che non vi siano dati sufficienti a stimare con affidabilità i tassi assoluti di sanguinamento per pazienti in differenti categorie di rischio emorragico in differenti trattamenti.

Gli score di rischio sono fondamentali per decidere l'inizio di una terapia antitrombotica per la prevenzione del tromboembolismo. Secondo le linee guida Europee [47], la scelta della terapia dovrebbe basarsi sui rischi assoluti di ictus/tromboembolia e sanguinamento e sul relativo beneficio clinico netto (IA) (anche se rimane incertezza su come inserire quest'ultimo concetto nella pratica clinica quotidiana). La terapia antitrombotica è raccomandata per tutti i pazienti in FA, ad eccezione di quelli (di ambo i sessi) con un punteggio CHA₂DS₂-VASc di 0 (età <65 anni senza fattori di rischio) (IB), delle donne di età inferiore ai 65 anni con FA *lone* (che avrebbero un CHA₂DS₂-VASc score di 1) (IIaB) e di quelli con controindicazioni (IA). Nei pazienti con un CHA₂DS₂-VASc di 1 dovrebbe essere presa in considerazione la terapia anticoagulante, sulla base della valutazione del rischio emorragico, della capa-

rità di sostenere con sicurezza un'anticoagulazione aggiustata e delle preferenze del paziente (evidenza IIaA) [42, 45, 47]. Nei pazienti con un CHA₂DS₂-VASc superiore a 2 è raccomandata, se non controindicata, la TAO (evidenza IA) [47, 53]. In base ai criteri delle linee guida europee [47], quindi, una gran parte dei pazienti con FA dovrebbe essere trattata con TAO, ma come? Quando è raccomandata una TAO, un inibitore diretto della trombina o un inibitore orale del fattore Xa dovrebbero essere presi in considerazione, piuttosto che un VKA, per la maggior parte dei pazienti sulla base del loro beneficio clinico netto (IIaA) [11, 23, 47, 53, 54-57]. Quando si prescrive il dabigatran si dovrebbe preferire il dosaggio di 150 mg bid piuttosto che di 110 mg, dose raccomandata per gli ultraottantenni, per i pazienti che fanno uso di farmaci a rischio di interazioni (verapamil), con alto rischio emorragico (HAS-BLED ≥ 3) o moderata compromissione renale (CrCl 30-49 mL/min) (IIa B) [47, 55]. Quando si prescrive il rivaroxaban si dovrebbe preferire il dosaggio di 20 mg piuttosto che di 15 mg, dose raccomandata nei pazienti con alto rischio emorragico (HAS-BLED ≥ 3) o moderata compromissione renale (CrCl 30-49 mL/min) (IIa C) [47, 11, 56].

Le linee guida dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC) [48] si allineano alle linee guida europee, raccomandando la TAO con Warfarin (INR 2.0-3.0) o dabigatran, rivaroxaban, apixaban nei soggetti con CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (IA) e 1 (2bB); nessuna terapia è invece consigliata se lo score è 0 [48].

Secondo le linee guida ACCP [57] per i pazienti a basso rischio (CHA₂DS₂ 0) si suggerisce nessuna terapia rispetto alla terapia antitrombotica (IIB) e, nel caso venga scelta quest'ultima, ASA (75-325 mg/die) piuttosto che terapia anticoagulante orale o l'associazione ASA-clopidogrel (IIB). Tra i fattori che possono influenzare la scelta sono il rischio emorragico del paziente e la presenza di fattori addizionali, come l'età tra 65 e 75 anni, il sesso femminile e le malattie vascolari. Per i pazienti a rischio intermedio o alto (CHA₂DS₂ ≥ 1) si raccomanda la TAO rispetto a nessuna terapia (IB), ASA o l'associazione ASA-clopidogrel (IIB). Per i pazienti con indicazione alla TAO (CHA₂DS₂ > 1) si suggerisce dabigatran 150 mg bid piuttosto che VKA (IIB) [58]. Per i pazienti con stenosi mitralica si raccomanda terapia con VKA piuttosto che nessuna terapia, ASA o l'associazione ASA-clopidogrel (IB).

Nell'*update* ACCF-AHA-HRS, per la scelta del trattamento non vi sono variazioni rispetto alle precedenti ACC/AHA/ESC [43]. Queste linee guida non si pronunciano sui nuovi anticoagulanti orali (NAO) perché non approvati dalla FDA per l'uso clinico [43].

Secondo le linee guida congiunte AHA/ASA [51] la TAO è raccomandata nei pazienti con CHADS₂ di 2 (IA), ma vi è molta più variabilità nella scelta del farmaco antitrombotico nei pazienti con CHADS₂ 1. La TAO è raccomandata se si può praticare in sicurezza (IA), mentre la terapia con ASA è raccomandata sulla base delle scelte del paziente, dell'alto rischio emorragico e delle difficoltà all'accesso a un monitoraggio anticoagulante di qualità (IA). Nei pazienti con CHADS₂ 0 si raccomanda

ASA o nessun trattamento. Le linee guida AHA/ASA [51] non raccomandano un NAO rispetto a un altro a causa dell'assenza di confronti comparativi, né indicano di utilizzarli al posto dei VKA. Warfarin (IA), dabigatran (IB), apixaban (IB) e rivaroxaban (IIaB) sono tutti indicati per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FANV. La scelta del farmaco antitrombotico dovrebbe essere individualizzata sulla base dei fattori di rischio, del costo, della tollerabilità, delle preferenze del paziente, del rischio di interazioni farmacologiche e di altri parametri, come il TTR se il paziente assume warfarin [51].

Secondo le linee guida canadesi, i pazienti ad alto rischio (CHADS₂ ≥2) come pure la maggior parte dei pazienti a rischio intermedio (CHADS₂ =1) dovrebbero ricevere un anticoagulante orale (raccomandazione forte, prova di alta qualità) [50]. Sulla base del rapporto rischio/benefici individuale, l'ASA può essere una ragionevole alternativa in alcuni pazienti (raccomandazione condizionale, prova di moderata qualità) [50]. Non sono suggeriti trattamenti antitrombotici per i pazienti a basso rischio (raccomandazione condizionale, prova di bassa qualità) [50]. Quando è indicata una terapia anticoagulante orale, la maggior parte dei pazienti dovrebbe ricevere dabigatran, rivaroxaban, o apixaban rispetto al warfarin (raccomandazione condizionale, prova di alta qualità) [50].

L'ultimo punto da affrontare riguarda il ruolo dell'ASA. L'evidenza di un'efficace prevenzione dell'ictus con questo farmaco è debole, con un potenziale rischio, poiché i dati indicano che il rischio di sanguinamenti maggiori o emorragie intracraniche non è significativamente differente da quello con gli anticoagulanti orali, specie negli anziani [23, 38, 39, 42, 45]. L'associazione ASA-clopidogrel è pure un'alternativa terapeutica discutibile, perché poco efficace nella riduzione del rischio di ictus rispetto al warfarin e gravata da un rischio emorragico paragonabile (incidenza di emorragie doppia rispetto all'ASA) [31]. Secondo le linee guida Europee [47], comunque, quando i pazienti rifiutano l'uso di qualsiasi anticoagulante, compresi i NAO, dovrebbe essere presa in considerazione una terapia antiaggregante, usando la combinazione di ASA 75-100 mg e clopidogrel 75 mg (in presenza di basso rischio emorragico) o, con meno efficacia, con ASA 75-325 mg al giorno (evidenza IIaB). Per i pazienti ad alto rischio o con stenosi mitralica che non possono o non vogliono assumere un anticoagulante (per motivazioni diverse dal rischio emorragico) anche le linee guida ACCP [57] suggeriscono l'associazione ASA-clopidogrel piuttosto che la sola ASA. Infine, anche secondo le recenti linee guida AHA/ASA [51] per i pazienti ad alto rischio in cui non è praticabile l'anticoagulazione, l'associazione ASA-clopidogrel offre maggiore protezione rispetto all'ASA, ma con maggiore rischio emorragico (IIbB).

Riassunto

Esistono consistenti prove sull'efficacia della terapia anticoagulante orale tradizionale nella prevenzione del rischio trombo-embolico nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, ma i timori

da parte dei medici di eventi emorragici e le difficoltà logistiche connesse alla valutazione periodica dell'International Normalized Ratio per i pazienti si riflettono in un notevole sottoutilizzo della terapia con inibitori della vitamina K nel mondo reale.

Assume pertanto particolare importanza anche la stratificazione del rischio emorragico, per la quale disponiamo oggi di alcuni sistemi a punteggio, tra cui il più consigliato è l'HAS-BLED, utili soprattutto allo scopo di identificare e trattare i fattori di rischio di sanguinamento modificabili. Questi sistemi a punteggio sono stati validati in recenti studi clinici.

Negli ultimi anni sono state aggiornate numerose linee guida nazionali e internazionali sulla prevenzione del rischio trombo-embolico nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Queste linee guida, in generale, consigliano l'utilizzo del punteggio CHA₂DS₂VASc per la valutazione del rischio trombo-embolico e del punteggio HAS-BLED per la valutazione di quello emorragico. La stratificazione del rischio, così ottenuta, è fondamentale come guida clinica all'utilizzo della terapia anticoagulante orale.

Parole chiave: fibrillazione atriale, rischio trombo-embolico, rischio emorragico, anticoagulanti, ictus, linee guida.

Bibliografia

1. Kirchhof P, Lip GYH, Van Gelder IC, *et al.* Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation. Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost* 2011; 105: 1012-1019.
2. Wilke T, Groth A, Mueller S, *et al.* Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1053-1065.
3. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010; 123: 638-645.
4. Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP, *et al.* 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.
5. Nieuwlaet R, Capucci A, Lip GYH, *et al.* Euro Heart Survey Investigators. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 3018-26.
6. Colonna P, Abrignani MG, Colivicchi F, *et al.* Documento ANMCO su prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale e ruolo dei nuovi anticoagulanti orali. *G Ital Cardiol* 2013; 14 (4): 295-322.
7. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 687-95.
8. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G on behalf of the ISCOAT Study Group. Oral anticoagulant therapy in patients with non rheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. *Thromb Haemost* 2001; 85: 418-422.
9. Go AS, Reed GL, Hylek EM, *et al.* Factor V Leiden and risk of ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *J Thromb Thrombolysis* 2003; 15: 41-6.

10. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, *et al.* Major haemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689-2696.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
12. Poli D, Antonucci E, Testa S, *et al.* Italian Federation of Anticoagulation Clinics. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonists treatment.; results of a prospective collaborative study in elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation* 2011; 124: 824-829.
13. Abu-Assi E, Otero-Ravina F, Allut Vidal G, *et al.* Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2012; 166: 2005-9.
14. Lip GYH. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011; 9 Suppl 1: 344-351.
15. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009; 102: 268-278.
16. Fang MC, Go AS, Chang Y, *et al.* A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *JACC* 2011; 58: 395-401.
17. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, *et al.* Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the AFFIRM Study. *Am Heart J* 2005; 149: 650-6.
18. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, *et al.* Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690-1698.
19. Reitsma PH, van der Heijden JF, Groot AP, *et al.* a C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumadin sensitivity and bleeding risk. *PLoS Med* 2005; 2: e312.
20. Levi MM, Eerenberg E, Lowenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelet agents: risk factors and management. *Neth J Med* 2010; 68: 68-76.
21. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GYH. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-1100.
22. Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, *et al.* The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *JACC* 2003; 42: 2042-2048.
23. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, *et al.* ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118: 2029-37.
24. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, *et al.* Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975-983.
25. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009; 124: 37-41.
26. De Caterina R, Husted S, Wallentin, *et al.* New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1413-1425.
27. White HD, Gruber M, Feyzi J, *et al.* Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control. Results from SPORTIF III and IV. *Arch Intern Med* 2007; 167: 239-245.
28. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, *et al.* Effect of study setting on anticoagulation control. A systematic review and meta-regression. *Chest* 2006; 129: 1155-1166.
29. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, *et al.* THINRS Executive Committee and Site Investigators. Effect of home testing of international normalised ratio on clinical events. *NEJM* 2010; 363: 1608-1620.
30. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, *et al.* Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143: 241-250.
31. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, *et al.* Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combination of aspirin, clopidogrel and vitamin K antagonists in Denmark; a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374: 1967-1974.
32. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal haemorrhage in warfarin users treated with non-selective NSAIDs or COX2-inhibitors. *Arch Intern Med* 2005; 165: 189-192.
33. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, *et al.* The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423-434.
34. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, *et al.* Oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice: impact of CHADS (2) score on outcome. *Cardiology* 2010; 115: 200-204.
35. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol* 2011; 90: 1191-1200.
36. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006; 130: 1390-1396.
37. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, *et al.* Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713-719.
38. Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Ischaemic stroke and bleeding rates in 'real-world' atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106: 34-44.
39. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 173-180.
40. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, *et al.* Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a 'real world' anticoagulated atrial fibrillation population. *Chest*. Published online ahead of print 21 June 2012. doi: 10.1378 chest.12.0608.
41. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller HR, Lip GYH. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA and HAS-BLED bleeding risk prediction scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 861-867.
42. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33: 1500-1510.
43. Gallego P, Roldan V, Torregrosa JM, *et al.* Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 312-318.

44. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 126: 860-865.
45. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, *et al.* Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Br Med J* 2011; 342.
46. LaHaye SA, Gibbens SL, Ball DGA, Day AG, Olesen JB, Skanes AC. A clinical decision aid for the selection of antithrombotic therapy for the prevention of stroke due to atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2163-2171.
47. Camm AJ, Lip GYH, 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. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-47.
48. Raviele A, Disertori M, Alboni P, *et al.* Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013. *G Ital Cardiol* 2013; 14 (3): 215-240.
49. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, *et al.* 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: e269-e367.
50. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, *et al.* Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial fibrillation Guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012; 28: 125-136.
51. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, *et al.* Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43. DOI: 10.1161/STR.0b013e318266722a.
52. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, *et al.* European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-651.
53. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) vs. no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 584-589.
54. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, *et al.* ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
55. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107: 838-847.
56. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, *et al.* Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387-2394.
57. You JJ, Singer DE, Howard PA, *et al.* Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e531S-e575S.