Lo studio BAFTA

(G Ital Cardiol 2008; 9 (11): 735-739)

Background. La terapia anticoagulante è maggiormente efficace di quella antipiastrinica nel ridurre il rischio di ictus in pazienti con fibrillazione atriale, tuttavia resta da definire se questo beneficio sia superiore all'aumentato rischio emorragico nei pazienti anziani. È stata pertanto confrontata l'efficacia del warfarin rispetto all'aspirina nel ridurre il rischio di ictus, embolia arteriosa o emorragia intracranica nei pazienti anziani.

Metodi. Sono stati arruolati 973 pazienti con fibrillazione atriale di età ≥75 anni (età media 81.5 ± 4.2 anni), reclutati da centri di assistenza primaria e randomizzati a ricevere warfarin (INR target 2-3) o aspirina (75 mg/die). Il follow-up medio è stato di 2.7 ± 1.2 anni. L'endpoint primario era costituito da ictus fatale o invalidante (di natura ischemica o emorragica), emorragia intracranica o embolia arteriosa clinicamente significativa. L'analisi dei risultati è stata effettuata secondo la metodologia dell'"intention to treat".

Risultati. Nel gruppo trattato con warfarin si sono verificati 24 eventi primari (21 ictus, 2 emorragie intracraniche ed 1 embolia sistemica) contro 48 eventi nel gruppo trattato con aspirina (44 ictus, 1 emorragia intracranica e 3 embolie sistemiche) (rischio annuale pari a 1.8 vs 3.8%, rischio relativo 0.48, IC 95% 0.28-0.80, p = 0.003; riduzione del rischio assoluto annuale pari al 2%, IC 95% 0.7-3.2). Il rischio ad 1 anno di emorragia intracranica è stato dell'1.4% (gruppo warfarin) vs 1.6% (gruppo aspirina) (rischio relativo 0.87, IC 95% 0.43-1.73; riduzione del rischio assoluto 0.2%, IC 95% -0.7;1.2).

Conclusioni. Questi risultati dimostrano che, in assenza di controindicazioni o di rifiuto da parte del paziente, la terapia anticoagulante può essere impiegata nei soggetti con fibrillazione atriale di età ≥75 anni. [Lancet 2007; 370: 493-503]

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Di Pasquale

U.O. di Cardiologia
Ospedale Maggiore
Largo B. Nigrisoli, 2
40133 Bologna
E-mail:
giuseppe.dipasquale@ausl.bo.it

Prof. Gualtiero Palareti

U.O. di Angiologia
e Malattie della
Coagulazione
"Marino Golinelli"
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Via Albertoni, 15
40138 Bologna
E-mail:
gualtiero.palareti@unibo.it

Il punto di vista di Giuseppe Di Pasquale*

Numerosi trial clinici randomizzati e successive metanalisi hanno inequivocabilmente dimostrato che la terapia anticoagulante orale (TAO) con warfarin è altamente efficace nella prevenzione primaria e secondaria dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale (FA)[1-3]. La riduzione del rischio di ictus ottenibile con il warfarin è del 62%. L'efficacia dell'aspirina è molto più modesta, riducendo il rischio di ictus soltanto del 22% rispetto al placebo. Tale riduzione risulta marginalmente significativa in una metanalisi dei trial di confronto aspirina vs placebo[2]. Va inoltre sottolineato che soltanto uno (SPAF I)[4] dei sei trial inclusi nella metanalisi è riuscito ad evidenziare una significativa superiorità dell'aspirina rispetto al placebo[2].

La superiorità del warfarin nei confronti dell'aspirina è documentata da otto trial clinici randomizzati di prevenzione primaria che hanno coinvolto circa 10 000 pazienti con FA non valvolare, seguiti in un follow-up medio di 1.9 anni. La TAO in confronto all'aspirina (dosi variabili da 75 a 325 mg/die) ha ridotto il rischio di ictus del 33%[5].

Purtroppo il beneficio della TAO è controbilanciato dal prezzo delle emorragie maggiori che è 1.2% per anno nei trial, ma molto maggiore nei registri. Il timore delle emorragie costituisce la remora principale per l'utilizzo della TAO, soprattutto nei pazienti anziani per i quali esiste sicuramente un aumentato rischio emorragico connesso alla TAO[6]. Questo spiega l'apparente paradosso che i pazienti anziani di età >75 anni, che sono esposti ad un maggior rischio di ictus in presenza di FA, sono proprio quelli meno trattati.

Nella Euro Heart Survey[7] che ha arruolato 5333 pazienti in FA in 35 paesi nel 2003 e 2004, la TAO era prescritta solo nel 67% dei pazienti eleggibili. La prescrizione della TAO non era inoltre in relazione al rischio tromboembolico del paziente[8].

Uno studio italiano recente, realizzato attraverso i dati amministrativi su 1812 pazienti con FA di età >65 anni (media 79 anni) dimessi da ospedali italiani e seguiti per 1 anno, ha evidenziato un utilizzo della TAO solo nel 29% dei pazienti, con significative differenze in funzione dell'età (44%

*U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

nei pazienti di età 65-74 anni, 28% in quelli di età 75-84 anni e 3% in quelli di età ≥85 anni)[9].

Le più recenti linee guida ACC/AHA/ESC 2006[10] hanno in effetti silenziosamente ridimensionato le indicazioni alla TAO. L'età ≥75 anni, in assenza di altri fattori di rischio (ipertensione, diabete, pregresso ictus, scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra) non colloca più il paziente con FA nella categoria dell'alto rischio tromboembolico per la quale esiste sicura indicazione alla TAO, ma nella categoria del rischio tromboembolico intermedio per la quale le linee guida indicano una discrezionalità di scelta tra TAO e aspirina.

Il merito dello studio BAFTA[11] è proprio quello di avere arruolato quella categoria di pazienti con FA a rischio tromboembolico non elevato per i quali gli sperimentatori (in questo caso medici di medicina generale) avevano incertezza clinica nella scelta tra warfarin e aspirina. Il trial ha dimostrato una superiorità del warfarin rispetto all'aspirina per la prevenzione dell'ictus (1.8 vs 3.8% per anno) in assenza di una maggiore incidenza di emorragie maggiori rispetto all'aspirina (1.9 vs 2.0% per anno).

Il risultato di una maggiore efficacia del warfarin rispetto all'aspirina costituisce una conferma di quanto dimostrato dai precedenti trial clinici randomizzati, che tuttavia avevano arruolato pazienti di età significativamente più bassa (età media 80.1 anni nel BAFTA[11], 70 anni nello SPORTIF III[12], 69 anni nell'analisi collaborativa AFI[1], 70 anni nell'ACTIVE W[13]). L'informazione più importante che deriva dal BAFTA è però quella della sicurezza della TAO nel paziente anziano, allorché i pazienti con FA vengano adeguatamente valutati, escludendo per la TAO quelli a maggior rischio emorragico, e adeguatamente seguiti nel corso della terapia. Un'altra spiegazione importante per la bassa incidenza di emorragie maggiori nel corso della TAO nel BAFTA è l'intensità moderata di scoagulazione adottata (INR target 2.5; range 2.0-3.0). Si tratta di un livello decisamente più basso rispetto a quello di alcuni trial (AFASAK, SPAF I, SPAF II, EAFT) inclusi nelle metanalisi. Esiste sicura evidenza che una maggiore intensità di scoagulazione espone ad un rischio più elevato di emorragie, soprattutto negli anziani. Vale a titolo di esempio lo studio SPAF II, che prevedeva un elevato range di INR (compreso tra 2.0 e 4.5), nel quale il rischio di emorragie maggiori, ed in particolare cerebrali, è stato particolarmente elevato nei soggetti con FA di età >75 anni.

Esiste d'altra parte ampia evidenza che un'intensità moderata di scoagulazione (INR 2.0-3.0) è sufficiente per la profilassi dell'ictus, anche se mantenere il paziente in questo ristretto range di INR risulta spesso difficile. A tale proposito lo studio osservazionale ISCOAT[14], condotto in pazienti sottoposti a TAO e seguiti presso i Centri di Sorveglianza italiani della TAO, aveva già dimostrato che nei soggetti di età ≥75 anni una scoagulazione moderata (INR 2.0-3.0) rappresenta la strategia più sicura ed efficace. Inoltre l'ISCOAT ha dimostrato che una bassa intensità di scoagulazione (INR <2.0) nell'anziano non offre una protezione efficace dagli eventi trombotici, né evita il rischio dei sanguinamenti destinati comunque a verificarsi in alcuni pazienti, probabilmente per la slatentizzazione da parte della TAO di patologie internistiche potenzialmente a rischio di sanguinare. Un altro studio osservazionale spagnolo condotto in 279 pazienti consecutivi con FA di età ≥75 anni ha dimostrato che in un follow-up medio di 14 mesi i pazienti sottoposti alla TAO rispetto a quelli non scoagulati hanno avuto una sopravvivenza libera da eventi embolici o emorragici significativamente migliore[15].

Esistono infine delle barriere psicologiche nei medici per l'utilizzo della TAO. Un recente studio australiano condotto su 596 medici di famiglia ha evidenziato che la riluttanza dei medici a prescrivere la TAO nei pazienti con FA è spesso dovuta ad una sovrastima percettiva del rischio di emorragie e ad una sottostima del rischio di ictus[16].

I risultati del BAFTA devono inoltre far riflettere sul fatto che l'aspirina nel paziente anziano comporta un rischio emorragico confrontabile con quello della TAO. Mentre esistono remore e giustificati timori per l'utilizzo della TAO nei pazienti anziani, non altrettanto vale per l'aspirina nei confronti della quale la percezione del rischio emorragico da parte dei clinici è sicuramente modesta. Diversamente che per la TAO, difficilmente ci si ferma a valutare il possibile rischio dell'aspirina che quasi per automatismo viene prescritta in alternativa alla TAO.

In conclusione, lo studio BAFTA dimostra che la TAO può essere attuata con sicurezza anche nel paziente anziano e che i benefici sono confrontabili con quelli che si ottengono nella popolazione di pazienti con FA di età <75 anni. L'età avanzata di per sé non deve pertanto essere considerata una controindicazione alla TAO nei pazienti con FA. La stratificazione del rischio tromboembolico, nella quale l'età >75 anni è un fattore da considerare, costituisce il principale determinante nel processo decisionale dell'anticoagulazione. Un recente documento congiunto ACC/AHA definisce tre indicatori di performance nella gestione del paziente con FA[17]: il primo è proprio rappresentato dalla stratificazione del rischio tromboembolico; gli altri due indicatori sono l'utilizzo della TAO nei pazienti senza controindicazioni e il terzo è lo stretto controllo dell'INR nei pazienti sottoposti a TAO. In aggiunta al rischio tromboembolico esistono comunque altri determinanti da valutare rappresentati dal rischio emorragico del singolo paziente, dalla fattibilità della TAO e dalle preferenze del paziente adeguatamente informato delle quali tenere conto soprattutto nella categoria dei pazienti con FA a rischio tromboembolico intermedio (Tabella 1).

Al momento attuale la TAO costituisce il trattamento più efficace per la profilassi tromboembolica della FA, anche nel paziente anziano. Se la TAO viene accuratamente condotta, con l'esclusione dei soggetti ad elevato rischio emorragico, anche nei pazienti con FA di

Tabella 1. Criteri per la scelta della profilassi antitrombotica nella fibrillazione atriale.

Stratificazione del rischio tromboembolico
Valutazione del rischio emorragico connesso alla terapia anticoagulante orale nel singolo paziente
Fattibilità di un monitoraggio adeguato della terapia anticoagulante orale
Preferenze del paziente adeguatamente informato sul rapporto rischio/beneficio dei diversi trattamenti

età >75 anni i benefici sono ampiamente superiori ai rischi. La speranza per il futuro è l'avvento di nuovi farmaci anticoagulanti con efficacia sovrapponibile al warfarin, ma senza necessità di un monitoraggio dell'anticoagulazione. Diversi studi sono in corso con gli inibitori diretti orali della trombina, quali il dabigatran, e gli inibitori orali del fattore Xa, quali il rivaroxaban e l'apixaban. L'obiettivo di questi studi è quello di dimostrare una non inferiorità nei confronti del warfarin in termini di efficacia preventiva dell'ictus. Trattandosi di farmaci anticoagulanti è tuttavia improbabile un rischio di emorragie inferiore rispetto alla TAO. Inoltre è verosimile che trascorreranno diversi anni prima che questi nuovi farmaci anticoagulanti possano essere introdotti nell'uso clinico, per cui la TAO continuerà ancora a lungo a costituire il trattamento di riferimento per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA, anche di età avanzata.

Bibliografia

1. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994; 154: 1449-57.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857-67.
3. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2006; 118: 321-33.
4. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. Circulation 1991; 84: 527-39.
5. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. Cochrane Database Syst Rev 2007; (3): CD006186.
6. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? Arch Intern Med 2000; 160: 41-6.
7. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al, on behalf of the European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005; 26: 2422-34.
8. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, et al, on behalf of the 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.
9. Monte S, Macchia A, Pellegrini F, et al. Antithrombotic treatment is strongly underused despite reducing overall mortality among high-risk elderly patients hospitalized with atrial fibrillation. Eur Heart J 2006; 27: 2217-23.
10. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Circulation 2006; 27: 1979-2030.
11. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al, on behalf of the BAFTA Investigators and the Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 493-503.
12. Olsson SB, on behalf of the Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 1691-8.
13. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al, on behalf of the ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 1903-12.
14. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. Arch Intern Med 2000; 160: 470-8.
15. Ruiz Ortiz M, Romo Penas E, Franco Zapata MF, et al. Oral anticoagulation in patients aged 75 years or older with chronic non-valvar atrial fibrillation: effectiveness and safety in daily clinical practice. Heart 2005; 91: 1225-6.
16. Gattellari M, Worthington J, Zwar N, Middleton S. Barriers to the use of anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation: a representative survey of Australian family physicians. Stroke 2008; 39: 227-30.
17. Estes NA 3rd, Halperin JL, Calkins H, et al. ACC/AHA/Physician Consortium 2008 Clinical Performance Measures for Adults with Nonvalvular Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the Physician Consortium for Performance Improvement (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 865-84.

Il punto di vista di Gualtiero Palareti*

La fibrillazione atriale (FA) è molto frequente nella popolazione anziana. La sua prevalenza infatti varia dall'1.1 per 1000 soggetti all'età di 40 anno fino a 105

*U.O. di Angiologia e Malattie della Coagulazione "Marino Golinelli", Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

su 1000 all'età di 90 anni[1]; si stima inoltre che più del 10% di tutti i soggetti con oltre 75 anni abbiano tale alterazione. La FA costituisce un fattore di rischio maggiore per la comparsa di ictus, con un aumento del rischio di ben 5 volte[2]. È evidente perciò che la prevenzione di tale temibile complicanza rappresenta un aspetto cruciale nella gestione dei pazienti anziani con FA. La terapia anticoagulante orale (TAO) con antagonisti della vitamina K (il warfarin è il prodotto più usato) è altamente efficace nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA, consentendo una riduzione del rischio che una recente metanalisi ha valutato essere del 64%, ben maggiore quindi rispetto al 22% di riduzione ottenibile con l'aspirina[3]. Rimane tuttavia da non sottovalutare la preoccupazione che questi risultati non siano esattamente estrapolabili anche ai pazienti più anziani. È indubbio infatti che i soggetti più anziani con FA hanno un maggiore rischio di ictus rispetto ai più giovani (un recente studio ha stimato che il 15% di tutti gli ictus che si verificano negli Stati Uniti siano attribuibili alla FA, ma questa proporzione aumenta al 24% se si considerano i pazienti con oltre 80 anni[4]). Tuttavia va considerato che il rischio emorragico associato alla TAO è più alto proprio nei pazienti anziani[5]. Ne consegue che il rapporto benefici/rischi di questa terapia nella FA dovrebbe essere specificatamente analizzato nei pazienti più anziani, che rappresentano la maggior parte dei pazienti per questa indicazione. Purtroppo, la quasi totalità degli studi clinici che hanno dimostrato l'efficacia della TAO nella FA non hanno incluso proprio questa classe di pazienti; i risultati di questi studi non sono pertanto automaticamente trasferibili alla quota più anziana di pazienti con FA.

Da questo deriva l'importanza clinica e scientifica del trial denominato BAFTA (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged), pubblicato recentemente su *Lancet*[6]. Lo studio ha incluso infatti solo pazienti anziani con FA; si è trattato di 973 pazienti con età ≥75 anni (età media 81.5 ± 4.2 anni). Essi sono stati randomizzati ad effettuare in aperto uno dei due seguenti trattamenti: warfarin (con range terapeutico di INR 2.0-3.0) o aspirina 75 mg/die. I pazienti sono stati seguiti prospetticamente per un periodo medio di 2.7 anni e sono stati registrati eventi primari [ictus (trombotici o emorragici) fatali o disabilitanti, emorragie intracraniche o embolie arteriose clinicamente significative] e secondari. I risultati finali dello studio hanno dato ulteriore supporto all'efficacia della TAO nel trattamento di pazienti anziani con FA. Infatti l'incidenza annua di eventi primari è risultata dell'1.8% nei pazienti trattati con warfarin e del 3.8% in quelli trattati con aspirina, con un rischio relativo di 0.48 (intervallo di confidenza 95% 0.28-0.80, p = 0.003) e una riduzione del rischio assoluto del 2%. Anche per quanto riguarda gli eventi vascolari maggiori (ictus, infarto miocardico, embolia polmonare e morte vascolare) il warfarin si è dimostrato più efficace dell'aspirina (5.9 vs 8.1%; p = 0.03). Questo rilevante vantaggio nella protezione antitrombotica è stato ottenuto senza svantaggi per quanto riguarda il rischio emorragico, in quanto l'incidenza annua di emorragie maggiori extracraniche non è stata diversa tra i due trattamenti (1.4% per il warfarin e 1.6% per l'aspirina), come pure non diversa è stata l'incidenza di tutte le emorragie maggiori sia intra- che extracraniche (1.9 e 2.0% rispettivamente nei trattati con warfarin o aspirina).

Questi risultati confermano quindi il vantaggio del trattamento con TAO anche nei pazienti più anziani con FA. Tuttavia sono opportune alcune specifiche riflessioni. Un aspetto rilevante e da non sottovalutare è quello della generalizzabilità dei risultati di questo studio. Occorre segnalare infatti che per l'inclusione dei pazienti nello studio è stato applicato un particolare meccanismo di selezione che ha limitato ad una fascia a minor rischio tromboembolico la maggior parte dei pazienti inclusi. Infatti, oltre agli usuali criteri di inclusione/esclusione, ai medici curanti era richiesto di escludere quei pazienti per i quali, in seguito alla valutazione dei fattori di rischio per ictus o per emorragia, fosse ritenuto particolarmente indicato (e quindi indispensabile) o al contrario controindicato (e quindi da escludere) il trattamento anticoagulante. Gli autori affermano che questo criterio di esclusione era necessario per garantire l'eticità di una randomizzazione a due trattamenti la cui efficacia protettiva era già stata dimostrata essere di entità diversa (warfarin più efficace dell'aspirina). Tuttavia, l'applicazione di questo criterio di inclusione/esclusione ha di fatto limitato la generalizzabilità dei risultati, in quanto la maggior parte dei pazienti inclusi sono risultati a relativamente basso rischio di complicanze trombotiche e quindi a incerta indicazione al trattamento anticoagulante. La presenza di codificati fattori di rischio (insufficienza cardiaca, ipertensione, diabete, pregresso ictus) è risultata più bassa che in altri studi sulla FA e ben 1570 pazienti sui 4639 inizialmente considerati sono stati esclusi perché ritenuti necessariamente da trattare con warfarin. È risultato quindi che lo studio ha incluso prevalentemente pazienti a rischio relativamente basso: il 72% dei pazienti aveva infatti uno score di 1 o 2 al CHADS2 e solo il rimanente 28% aveva uno score più elevato (da 3 a 6).

Lo studio BAFTA ha dimostrato una incidenza relativamente bassa di eventi emorragici maggiori nei pazienti anziani trattati con warfarin; inoltre gli autori stessi trovano sorprendente la mancanza di differenza nell'incidenza di questi eventi tra i due bracci di trattamento. A prima vista questa bassa frequenza di emorragie maggiori sembra in contrasto con quanto riscontrato in uno studio recente di Hylek et al.[7] condotto in pazienti anziani (≥65 anni) con FA, trattati per la prima volta con warfarin e seguiti per 1 anno. Questo studio ha registrato una incidenza di emorragie maggiori del 13.1% nei pazienti con età ≥80 anni, significativamente maggiore rispetto al 4.7% registrato in quelli con età <80 anni (p = 0.009); inoltre ben il 26% dei pazienti con età ≥80 anni aveva interrotto il warfarin entro il pri-

mo anno di trattamento. Alcuni fattori possono spiegare, almeno in parte, queste differenze. Innanzitutto lo studio BAFTA ha reclutato pazienti che erano già da tempo variabile in terapia anticoagulante (il 40% dei pazienti inclusi erano in terapia con warfarin prima dell'inclusione), mentre lo studio di Hylek et al.[7] ha incluso pazienti sin dal loro primo inizio del trattamento. È noto che il primo periodo di trattamento (in particolare i primi 90 giorni) è quello associato ad un più alto rischio di emorragie[8] e pertanto l'inclusione di pazienti che avevano già potuto assumere anticoagulanti può avere selezionato quelli senza complicanze precedentemente associate alla terapia ed escluso tutti quelli che avevano sofferto di emorragia nei primi mesi di trattamento. Anche la selezione di pazienti a minor rischio di complicanze trombotiche può avere giocato un ruolo nel riscontrare un basso livello di complicanze emorragiche nel BAFTA. È rilevante infatti sottolineare che lo studio di Hylek et al.[7] ha dimostrato che l'incidenza di emorragie maggiori era bassa nei pazienti con CHADS2 score fino a 2 (da 2.04 a 4.28%), ma molto più alta quando lo score era ≥3 (19.54 e 23.42%, rispettivamente). Questo andamento a crescere della frequenza di emorragie parallelamente allo score CHADS2 appare giustificato dal fatto che alcune delle condizioni considerate nello score (età, ipertensione, diabete, pregresso insulto vascolare cerebrale) per il loro effetto pro-trombotico, hanno contemporaneamente anche effetto pro-emorragico. Non meraviglia quindi che la netta prevalenza nello studio BAFTA di una popolazione a basso score CHADS2 si sia anche associata ad una incidenza relativamente bassa di emorragie.

In conclusione, lo studio BAFTA ha investigato pazienti anziani con FA randomizzandoli ad un trattamento anticoagulante con warfarin (INR 2-3) o ad aspirina 75 mg/die. I risultati hanno confermato il vantaggio del warfarin per la protezione dalle complicanze trombotiche rispetto all'aspirina, senza che vi sia stato un particolare svantaggio in termini di emorragie maggiori. Questi risultati tuttavia non sono a mio avviso generalizzabili a tutti i pazienti anziani con FA che si incontrano nella pratica clinica quotidiana in quanto i pazienti inclusi nello studio erano prevalentemente a basso rischio tromboembolico (e probabilmente anche emorragico). Il trattamento ottimale nei pazienti anziani con FA, e in particolare il rapporto benefici/rischi della terapia anticoagulante orale, rimane ancora necessariamente oggetto di futuri e adeguati studi clinici.

Bibliografia

1. Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, Rodriguez LA. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. J Clin Epidemiol 2002; 55: 358-63.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983-8.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857-67.
4. Lakshminarayan K, Solid CA, Collins AJ, Anderson DC, Herzog CA. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). Stroke 2006; 37: 1969-74.
5. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. Arch Intern Med 2000; 160: 470-8.
6. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al, on behalf of the BAFTA Investigators and the Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 493-503.
7. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Circulation 2007; 115: 2689-96.
8. 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.