

VA IMPIEGATA LA TERAPIA ANTITROMBOTICA IN PRESENZA DI EPISODI DI FIBRILLAZIONE ATRIALE BREVI ED AUTOLIMITANTI?

F. Stazi

UOC Cardiologia II, Ospedale San Giovanni Addolorata, Roma.

La Fibrillazione Atriale (FA) è l'aritmia di più comune riscontro nella pratica clinica. La prevalenza di tale disturbo del ritmo è nettamente aumentata negli ultimi anni e si prevede un ulteriore incremento negli anni futuri al punto di far parlare di "epidemia"¹. Le ragioni di questo aumento dell'incidenza e della prevalenza della FA sono molteplici e comprendono, tra l'altro, l'invecchiamento della popolazione, che determina la crescita numerica del gruppo di persone a maggiore rischio di sviluppare la FA e l'aumento della sopravvivenza alle malattie croniche associate alla FA, come ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca e patologie dell'apparato respiratorio. Bisogna poi sottolineare come i dati epidemiologici attualmente disponibili relativamente alla FA sono verosimilmente sottostimati in quanto non tengono conto delle forme asintomatiche di tale aritmia².

Le conseguenze cliniche della FA sono numerose e tra queste forse la più importante è l'aumentato rischio di eventi tromboembolici, specie cerebrali. Si stima infatti che il 15% di tutti gli strokes siano secondari alla FA³⁻⁶. Inoltre, il 25% degli ictus ischemici rimane senza una causa apparente^{3,7,8} e si sospetta che una quota non trascurabile di questi sia dovuta ad una FA misconosciuta⁹.

L'utilizzo della Terapia Anticoagulante Orale (TAO) nella profilassi anti-trombotica dei pazienti con fibrillazione atriale clinicamente manifesta è stato ampiamente studiato in numerosi trials clinici (ACTIVE-W, AFASAK, ATAFS, BAATAF, CAFA, EAFT, ESPS, JAST, LASAF, NASPEAF, PATAF, SAFT, SIFA, SPAF, SPINAF e UK-TIA) e nel complesso tale terapia si è dimostrata efficace, riducendo del 64% il rischio di stroke e del 25% il rischio di morte¹⁰.

Nonostante la forza di questi dati, la TAO è in realtà ancora ampiamente sottoutilizzata. Tra le cause di questa subottimale condotta terapeutica vanno comprese tanto la ritrosia del medico a prescrivere una terapia percepita potenzialmente pericolosa, quanto quella del paziente a recepire tale prescrizione

sia per i rischi ad essa connessi che per le difficoltà logistiche e le limitazioni alla qualità della vita che la terapia con i farmaci dicumarolici imponevano. Il miglioramento della cultura medica e, soprattutto, l'introduzione dei nuovi farmaci anticoagulanti, di più facile gestione, dovrebbero quindi indurre ad un aumento del ricorso alla TAO. Negli ultimi anni, sta però emergendo anche un'altra significativa causa di non utilizzo della TAO, ossia la mancata diagnosi di FA. Se l'aritmia non viene individuata, ovviamente la TAO non viene iniziata.

Il sempre crescente utilizzo di dispositivi cardiaci impiantabili: pacemaker (PMK), defibrillatori (ICD) e loop recorder (ILR) che consentono un monitoraggio continuo, affidabile e protratto nel tempo del ritmo cardiaco, ci sta infatti mostrando che la FA è molto più frequente di quanto precedentemente ipotizzato. I dati del Crystal AF¹¹, in una popolazione di 221 pazienti con ictus o TIA criptogenico, senza storia precedente di FA, sottoposti ad impianto di ILR, ci dicono che a distanza di 6 mesi dall'impianto del dispositivo viene osservato almeno un episodio di FA nell'8.9% dei soggetti; tale percentuale sale al 12.4% dopo 12 mesi ed al 30% allungando il follow-up fino a 36 mesi. Questi dati non sono assolutamente un riscontro isolato ma hanno anzi ampie conferme in letteratura. Gli studi condotti in pazienti sottoposti ad impianto di PMK o ICD con capacità di monitoraggio continuo del ritmo cardiaco, forniscono infatti risultati sovrapponibili. 10% di FA a 3 mesi e 35% a 30 mesi nell'ASSERT¹², 30% di FA a 1 anno nel TRENDS¹³, 43% a 24 mesi nel SOS AF¹⁴, 51% a 27 mesi nel MOST¹⁵, 10% a 6 mesi nello studio di Mittal¹⁶, 33% a 1 anno nella casistica di Shamnugam¹⁷ e, infine, 45% a 19 mesi secondo Israel¹⁸.

Particolarmente degno di nota è il fatto che molti degli episodi diagnosticati in questi studi sono asintomatici. Nel Crystal AF¹¹, dove si consideravano episodi della durata minima di 30 secondi, il 74% degli episodi erano asintomatici, nell'Assert¹², che includeva episodi di FA di almeno 6 minuti, l'84% degli episodi erano asintomatici e, infine, anche nello studio di Israel¹⁸, nonostante fossero presi in considerazione solo episodi aritmici di durata superiore alle 48 ore, si osservava un 38% di episodi asintomatici. Questi dati, come detto, derivano tutti da casistiche di pazienti portatori di device cardiaci e pertanto potrebbero non essere integralmente trasferibili alla popolazione generale, ciò nonostante mostrano che la presenza di episodi aritmici di breve durata è senz'altro frequente, sia pure forse con percentuali differenti nelle diverse tipologie di pazienti, e che molti di questi episodi sono asintomatici.

Gli episodi di FA individuati dai device cardiaci hanno un significato clinico?

Per definire il significato clinico degli episodi di FA individuati dai device cardiaci, il già citato studio ASSERT¹² ha arruolato 2.451 soggetti ipertesi, senza storia di FA, sottoposti ad impianto di PMK o ICD. Eventi tromboembolici si sono verificati nel 4.2% dei pazienti con evidenza di episodi di FA (che, per essere considerati tali, dovevano durare >6 minuti ed avere una frequenza cardiaca >190 bpm) e nell'1.7% dei soggetti senza FA, con un Hazard Ratio (HR) di 2.49. Nel MOST¹⁵ 312 pazienti portatori di PMK sono stati seguiti per 27 mesi. L'endpoint combinato di morte o stroke non fatale avveniva nel 20.6% dei soggetti con episodi di FA (durata >5 minuti) e nel 10.5% di coloro che erano liberi da eventi aritmici, HR 2.79. Nello studio SOS AF¹⁴,

che ha cumulato i dati di 3 diversi studi clinici, analizzando 10.016 pazienti, chi presentava episodi di FA >5 minuti aveva un HR per stroke o TIA di 2.04 rispetto a chi non aveva episodi. Anche nello studio di Capucci¹⁹ la presenza di episodi di FA >24 ore aumentava di 3.1 volte la probabilità di un evento tromboembolico mentre gli episodi che avevano una durata compresa tra i 5 minuti e le 24 ore non inducevano un' aumentata probabilità di tromboembolismo. Nel TRENDS¹³ chi presentava episodi di FA della durata >5.5 ore aveva un aumento di 2.2 volte del rischio di eventi tromboembolici rispetto a chi non aveva aritmie. Anche nel lavoro di Shamnugam¹⁷, relativo a soggetti scompensati portatori di PMK o ICD biventricolari, la presenza di episodi di FA >3.8 ore comportava un aumento di 9 volte del rischio tromboembolico. Nello studio di Gonzalez²⁰, infine, in pazienti senza storia precedente di FA, seguiti per 6.6 anni, la presenza di episodi di aritmia di durata superiore a 5 minuti aumentava di 8.6 volte il rischio di morte secondaria ad accidenti cerebrovascolari.

Questi lavori presentano sicuramente numerose limitazioni: hanno incluso popolazioni eterogenee, con percentuali variabili di pazienti in TAO; in alcuni casi hanno classificato l'aritmia in base alla durata dei singoli episodi mentre in altri hanno tenuto conto del carico aritmico totale ("burden") e, infine, hanno fornito risultati variabili sul cut off di durata dell'aritmia capace di avere ripercussioni sul rischio tromboembolico. Pur tenendo conto di queste limitazioni, gli studi nel loro complesso hanno però dimostrato che nelle popolazioni studiate un rischio tromboembolico esiste, anche se basso; che gli episodi di FA, anche se di breve durata, anche se asintomatici, aumentano comunque tale rischio tromboembolico; che maggiore è la durata dell'aritmia, più alto è il rischio e che, infine, non è al momento possibile identificare un limite minimo di durata degli episodi di FA che possa dirsi sicuro e privo di effetti sul rischio di eventi tromboembolici.

Da un punto di vista logico, è difficile spiegare come episodi brevi di FA, ad esempio di 6 minuti, possano causare uno stroke cardioembolico. D'altro canto è anche vero che pazienti con episodi brevi di FA sono verosimilmente a maggior rischio di presentare episodi prolungati, che possono invece essere responsabili degli eventi tromboembolici. È anche possibile che episodi brevi, soprattutto se ripetuti, possano indurre delle alterazioni dell'endocardio atriale capaci di aumentarne la suscettibilità alla trombosi. Un'ipotesi alternativa ovviamente è che gli episodi brevi di FA siano invece solo dei markers di rischio, possibilmente indicativi di fibrosi miocardica, ipertrofia, valvulopatia mitralica o altre forme di cardiopatie strutturali, piuttosto che essere la causa diretta di un trombo in auricola sinistra. Alternativamente, uno stato proinfiammatorio, come quello connesso col diabete o la sindrome metabolica, potrebbe essere associato sia con brevi episodi di FA che con eventi embolici. Infine, sebbene sia poco probabile, non si può escludere che l'associazione tra gli episodi brevi di FA e gli eventi tromboembolici osservati nei vari studi sia in realtà dovuta alla sola casualità.

Relazione temporale tra gli episodi di FA e gli eventi tromboembolici

Il nostro paradigma culturale per cui la FA aumenta il rischio di stroke solo in quanto causa di stasi ematica negli atri, che a sua volta facilita la for-

mazione di coaguli da cui si possono staccare gli emboli, sta cominciando ad essere messo in crisi dai dati che emergono dal monitoraggio continuo del ritmo cardiaco operato dai device cardiaci. Questi, infatti, registrando continuamente il ritmo cardiaco ci permettono di stabilire, nei soggetti che presentano fenomeni tromboembolici, il rapporto temporale tra aritmia ed eventi clinici. Nel già menzionato studio di Shamnugam¹⁷, ad esempio, l'ultimo episodio di FA avveniva una media di 46.7 ± 72 giorni prima dell'evento tromboembolico. Nel TRENDS²¹, 40 pazienti presentavano un episodio aritmico prima di un evento tromboembolico ma nel 73% di questi la FA non era presente nei 30 giorni precedenti l'evento embolico. Anche nell'IMPACT²² non è emersa un'associazione temporale tra FA ed eventi clinici. Considerando entrambi i gruppi dello studio, si sono verificate 69 tromboembolie: 20 di queste si sono verificate tra 1 e 489 giorni dopo un episodio di FA, 9 sono occorse prima della comparsa della FA e 40 si sono manifestate in assenza di episodi aritmici. Interessanti in questo contesto sono anche i dati dell'ASSERT²³: dei 51 eventi embolici che si sono verificati dopo i primi 3 mesi dello studio, solo in 26 si sono osservati episodi di FA. In 8 di questi 26 pazienti, però, gli eventi aritmici sono comparsi solo dopo che lo stroke si era già verificato. Nei 18 soggetti in cui, invece, l'aritmia ha preceduto l'embolia, la distanza tra i due eventi è stata superiore ai 30 giorni in 14 casi, con quindi solo 4 pazienti in cui si è registrato un episodio di FA nei 30 giorni precedenti l'episodio embolico (fig. 1).

Alla luce di quanto detto, il riscontro di episodi di breve durata di FA, i quali a volte possono anche essere causa diretta di stroke o embolia periferica, deve probabilmente essere considerato più che altro come un ulteriore indicatore di aumentato rischio tromboembolico da aggiungere alla stratificazione clinica del singolo paziente.

Nei pazienti con episodi di FA analoghi a quelli individuati dai device cardiaci la TAO riduce il rischio di stroke?

I dati al momento disponibili in letteratura non consentono una risposta attendibile a tale domanda. L'unico studio finora condotto, l'IMPACT²², è stato precocemente sospeso per mancanza di efficacia. In realtà lo studio, sempre su pazienti con PMK o ICD, si proponeva più che altro di validare una strategia in cui la TAO veniva guidata dal monitoraggio remoto del ritmo cardiaco al fine di ridurre da un lato gli eventi tromboembolici e dall'altro il rischio emorragico. Nello studio si prevedeva, infatti, che la TAO venisse iniziata in caso di episodi di FA di durata progressivamente minore, tanto maggiore era il punteggio CHADS₂ dei pazienti (48 ore se CHADS₂ 1 o 2, 24 ore se CHADS₂ 3 o 4, <12 ore se CHADS₂ >5 o in caso di pregresso evento tromboembolico). Per ridurre le emorragie, il protocollo prevedeva però che la TAO venisse sospesa dopo un periodo, francamente eccessivamente breve, senza recidive aritmiche (30 giorni se CHADS₂ 1 o 2 e 90 giorni per CHADS₂ 3 o 4), a meno che il punteggio CHADS₂ non fosse maggiore di 5 o in caso di pregresso evento tromboembolico. Tale strategia terapeutica veniva confrontata con la normale gestione clinica dei pazienti. La simile incidenza di stroke, embolie sistemiche o emorragie maggiori nei due gruppi ha portato, come detto, alla prematura interruzione del trial.

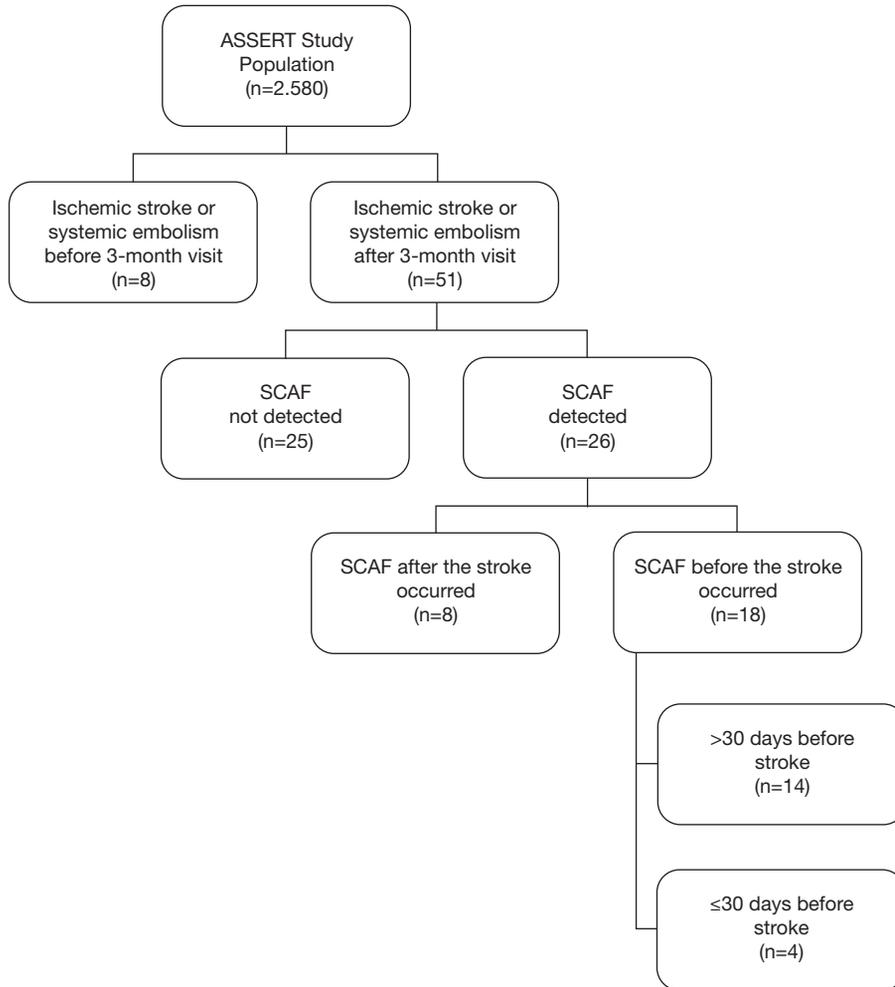


Fig. 1 - Relazione temporale tra ictus e FA nello studio ASSERT.

Quando bisogna quindi iniziare la TAO? Quale durata degli episodi aritmici deve indurci a tale risposta terapeutica?

Le Linee Guida internazionali, anche quelle più recenti come quelle AHA/ACC del 2014²⁴, sostengono che in caso di FA la terapia antitrombotica deve essere individualizzata e basata su un processo decisionale condiviso, che tenga conto del rischio assoluto e relativo sia di stroke che di eventi emorragici e tenendo conto anche della preferenza del paziente. Affermano inoltre che per la stima del rischio tromboembolico è raccomandato il ricorso al calcolo del CHA₂DS₂-VASc. Non vi è nelle Linee Guida alcuna menzione relativa alla durata degli episodi di FA o alla loro sintomaticità o meno. Applicando alla lettera le Linee Guida, qualsiasi episodio di FA dovrebbe quindi essere trattato con TAO in presenza di un CHA₂DS₂-VASc ≥1 ed in assenza, ov-

viamente, di controindicazioni a tale terapia. Una simile rigida applicazione può risultare eccessiva, richiedendo ad esempio di iniziare la TAO in un paziente iperteso per il riscontro di un unico episodio di 5 minuti di FA. È probabilmente più ragionevole interpretare lo spirito delle Linee Guida, cercando di mettere in relazione la durata degli episodi di FA con il rischio globale del paziente.

Un esempio di questa terapia personalizzata viene fornito da un interessante lavoro di Botto²⁵ condotto su 568 pazienti, con storia precedente di FA, sottoposti ad impianto di PMK e seguiti per un anno. Nello studio, incrociando i dati relativi alla presenza o meno e alla durata degli episodi di FA con il punteggio CHADS₂ dei pazienti, si sono venute ad identificare due sottopopolazioni con un ben differente rischio tromboembolico. Coloro che avevano un punteggio CHADS₂ pari a 0, indipendentemente dalla presenza e dalla durata degli episodi di FA, e quelli che avevano un punteggio CHADS₂ pari a 1 ma che non presentavano episodi aritmici >24 ore, presentavano un rischio tromboembolico dello 0.8%. Chi aveva invece un punteggio CHADS₂ pari a 1 ed episodi però di FA di durata superiore alle 24 ore, un punteggio CHADS₂ pari a 2 ed episodi di FA di durata anche solo >5 minuti o, infine, un punteggio CHADS₂ ≥3, indipendentemente dalla presenza o meno di episodi aritmici, era invece gravato da un rischio tromboembolico del 5% (fig. 2). È ovvio che il beneficio clinico netto della TAO, che è comunque gravata da un rischio seppure basso di eventi emorragici, sarà molto inferiore nel primo sottogruppo rispetto al secondo.

Un altro dato da sottolineare che emerge dallo studio è l'elevato rischio tromboembolico dei pazienti con un alto profilo di rischio clinico, nello specifico quelli con un punteggio CHADS₂ ≥3, indipendentemente dalla presenza o meno di FA. Questo rilievo trova riscontro anche nei risultati del DANPACE trial²⁶, in cui 1.415 pazienti con malattia del nodo del seno sono stati randomizzati a impianto di PMK monocamerale o bicamerale. Il dato saliente emerso dallo studio è stato che l'utilizzo sia del CHADS₂ che del CHA₂DS₂-VASc risultava significativamente associato con il rischio di stroke indipendentemente dalla presenza di FA. Si conferma quindi quanto detto in precedenza, ossia che il riscontro di FA deve essere considerato un ulteriore strumento diagnostico finalizzato alla stratificazione del rischio tromboembolico del singolo paziente. Tale rischio è infatti sicuramente aumentato dalla presenza di episodi brevi di FA ma non è esclusivamente connesso ad essi.

Conclusioni

La scoperta di episodi di FA brevi e autolimitanti permette una migliore stratificazione prognostica del paziente; è però importante che questo dato non venga recepito come a sé stante ma che venga inserito nella valutazione globale del paziente. Maggiore è la durata della FA, maggiore è il rischio tromboembolico, ma al momento non è possibile definire un limite minimo di durata sotto il quale non vi è un aumento di tale rischio. In assenza ed in attesa di dati certi provenienti dalla letteratura, l'introduzione o meno della TAO va valutata sia alla luce della durata degli episodi che del profilo di rischio tromboembolico globale.

Una possibile strategia operativa per tentare di collegare la presenza e la

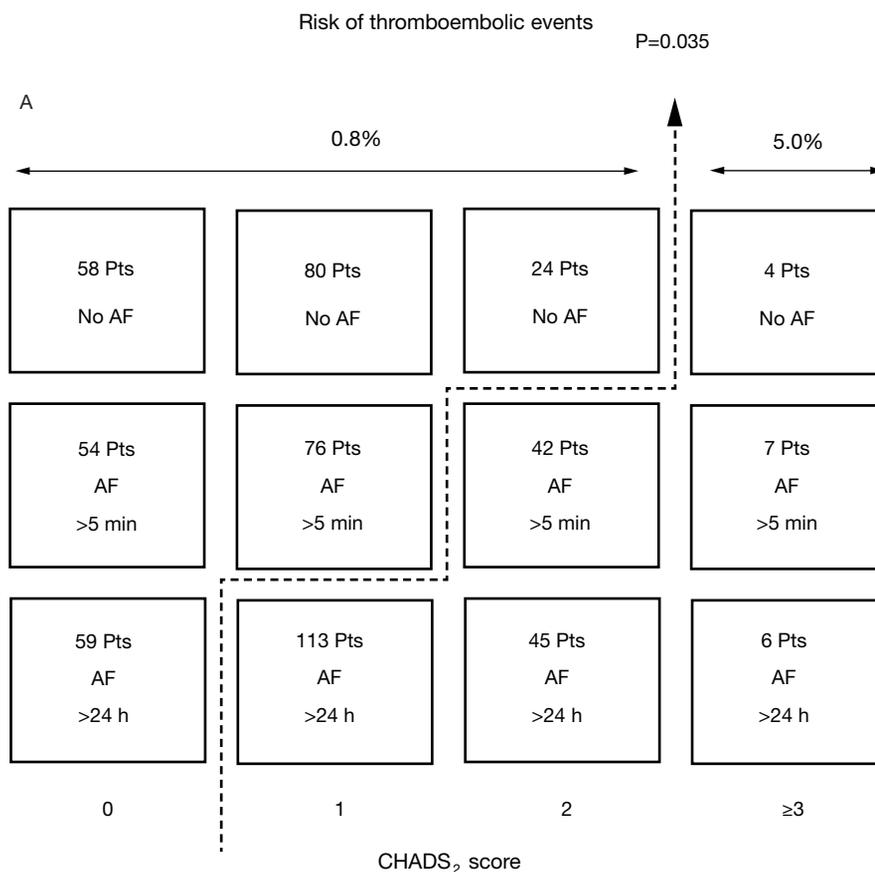


Fig. 2 - Rapporto tra rischio tromboembolico, CHADS₂ score e durata della FA.

durata degli episodi aritmici con la valutazione del rischio globale del paziente potrebbe prevedere l'astensione dalla TAO nei pazienti con CHA₂DS₂-VASc = 0, indipendentemente dalla presenza o meno di episodi di FA. Il ricorso, invece, a tale terapia sembrerebbe consigliabile in presenza di episodi aritmici superiori alle 24 ore in pazienti con CHA₂DS₂-VASc ≤2 od anche in caso di FA di breve durata (>6 minuti) se il profilo di rischio tromboembolico del paziente è elevato (CHA₂DS₂-VASc >2)²⁷.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *J Am Med Ass* 2001; 285:2370-75
- 2) Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980-2000 and implications on the

- projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114:119-125
- 3) *Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr et al.* Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham Study. *Neurology* 1978; 28:973-977
 - 4) *Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB.* Atrial Fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. *Arch Int Med* 1987; 147:1561-64
 - 5) *Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB.* Atrial Fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-988
 - 6) *Petersen P, Godtfredson J.* Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 1986; 17:622-626
 - 7) *Tayal AH, Tian KM, Kelly M et al.* Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology* 2008; 71:1696-1701
 - 8) *Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K et al.* Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004; 35:1647-51
 - 9) *Liao J, Khalid Z, Scallan C et al.* Noninvasive cardiac monitoring for detection of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007; 38:2935-40
 - 10) *Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857-867
 - 11) *Sanna T, Diener HC, Passman RS et al.* Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370:2478-86
 - 12) *Healey JS, Connolly SJ, Gold MR et al.* Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366:120-120
 - 13) *Glotzer TV, Daoud EG, Wyse G et al.* The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk. The TRENDS study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009; 2:474-480
 - 14) *Boriani G, Glotzer TV, Santini M et al.* Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10.000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014; 35:508-516
 - 15) *Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J et al.* Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke. Report of the atrial diagnostics ancillary study of the Mode Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003; 107:1614-19
 - 16) *Mittal S, Stein K, Gilliam R III et al.* Frequency, duration and predictors of newly-diagnosed atrial fibrillation following dual-chamber pacemaker implantation in patients without a previous history of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008; 102:450-453
 - 17) *Shamnugam N, Boerdlein A, Proff J et al.* Detection of atrial high-rate events by continuous home monitoring: clinical significance in the heart failure-cardiac resynchronization therapy population. *Eurpace* 2012; 14:230-237
 - 18) *Israel CW, Gronfeld G, Ehrlich JR et al.* Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:47-52
 - 19) *Capucci A, Santini M, Padeletti L et al.* Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1913-20
 - 20) *Gonzalez M, Keating RJ, Markowitz SM et al.* Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers. *Heart Rhythm* 2014; 11:2214-21
 - 21) *Doud EG, Glotzer TV, Wyse DG et al.* The temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events and systemic emboli based on stored device data. A subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm* 2011; 8:1416-23

- 22) *Martin DT, Brsohn MM, Waldo AL et al.* Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J* 2015; 36:1660-68
- 23) *Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR et al.* Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014; 129:2094-99
- 24) 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2246-80
- 25) *Botto GL, Padeletti L, Santini M et al.* Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:241-248
- 26) *Svendsen JH, Nielsen JC, Darkner S et al.* CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc score to assess risk of stroke and death in patients paced for sick sinus syndrome. *Heart* 2013; 99:843-848
- 27) *DeCicco AE, Finkel JB, Greenspon AJ et al.* Clinical significance of atrial fibrillation detected by cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2014; 11:719-724