

FIBRILLAZIONE ATRIALE ED ISCHEMIA CEREBRALE CLINICA O SILENTE. MEGLIO L'ABLAZIONE TRANSCATETERE O I NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI?

F. Gaita, M. Matta, M. Anselmino

**Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche,
Città della Salute e della Scienza di Torino,
Università degli Studi di Torino.**

La Fibrillazione Atriale (FA) è la più comune aritmia cardiaca sostenuta; la sua prevalenza nella popolazione generale è dell'1-2% e tende ad aumentare con l'età (<0.5% tra i 40-50 anni, 5-15% al di sopra degli 80 anni)^{1,2}. Più di 6 milioni di europei ne sono affetti e si stima che, con il progressivo invecchiamento della popolazione, la sua prevalenza sia destinata a raddoppiare nei prossimi 50 anni¹. Il rischio di sviluppare FA nel corso della vita è del 25% circa tra i soggetti che raggiungono i 40 anni d'età³.

La FA è responsabile di un terzo degli ictus che si verificano ogni anno nella popolazione generale, impattando negativamente sia sulla qualità che sull'aspettativa di vita^{4,5}. In particolare, il rischio trombo embolico, stimato grazie allo score CHADS-VASc⁶, correla a: età, presenza di pregressi eventi tromboembolici, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, diabete mellito, malattia vascolare periferica e sesso femminile. Fortunatamente, la Terapia Anticoagulante Orale (TAO) risulta efficace nel ridurre il rischio di eventi tromboembolici correlati a FA⁷.

È stato solo recentemente dimostrato, inoltre, che la FA correla alla presenza di piccole lesioni cerebrali ischemiche, solo apparentemente silenti, in quanto causa di decadimento cognitivo⁸. Dalla Risonanza Magnetica (RM) cerebrale eseguita in pazienti affetti da fibrillazione atriale ed in un gruppo di controllo è emerso, infatti, che mentre i pazienti nel gruppo di controllo presentano raramente lesioni cerebrali, correlate ad altre patologie cardiovascolari quali l'ipertensione arteriosa, i pazienti con fibrillazione atriale parossistica presentano un numero di lesioni cerebrali più che doppio; tale numero aumenta ulteriormente quando la fibrillazione atriale diventa persistente (figg. 1 e 2).

Inoltre, il numero di lesioni cerebrali si è rivelato direttamente correlato ad un progressivo decadimento cognitivo: ciò è il risultato di test neuropsicologici volti ad indagare capacità di attenzione, linguaggio, memoria a breve e lungo termine (fig. 2). Queste evidenze dimostrano come il fisiologico decadi-

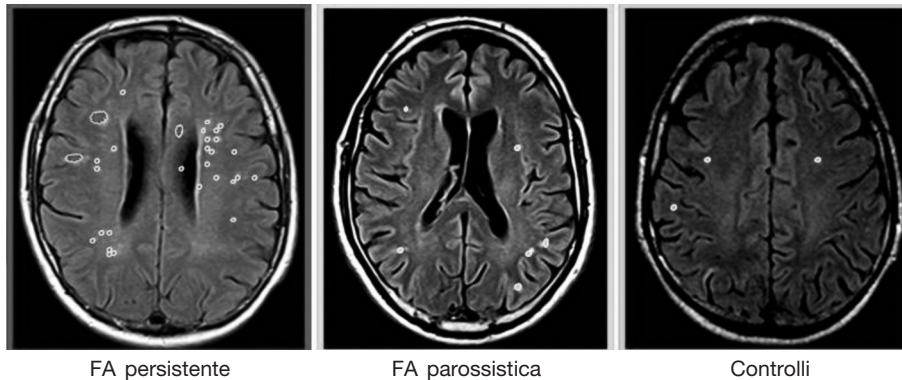


Fig. 1. Immagini di RM cerebrale di pazienti rispettivamente affetti da FA persistente (primo), FA parossistica (secondo), gruppo di controllo in ritmo sinusale (terzo).

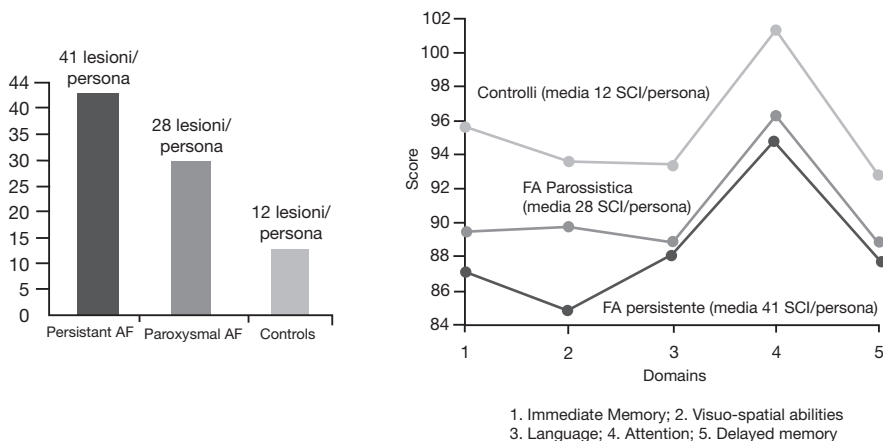


Fig. 2. A sinistra, il numero di lesioni cerebrali in pazienti con fibrillazione persistente, con fibrillazione atriale parossistica e senza fibrillazione atriale. A destra è riportata la correlazione tra tali gruppi e scala della prestazione cognitiva (valori più elevati equivalgono a migliore prestazione).

mento della funzione cognitiva venga aggravato dal danno tromboembolico cerebrale correlato alla presenza e durata della fibrillazione atriale ed il ruolo della TAO nel prevenirlo è, ad oggi, non noto.

Nonostante numerosi trial clinici, basati solo sulle ischemie cerebrali sintomatiche, non abbiano mostrato differenze in termini di rischio tromboembolico tra i pazienti trattati con strategia di controllo del ritmo o della frequenza⁹⁻¹¹, alla luce delle evidenze sopra riportate, il controllo del ritmo, a parità di terapia anticoagulante, ha la potenzialità di essere superiore, per lo meno riguardo all'incidenza di eventi tromboembolici. Segnaliamo, in effetti, che un recente studio di popolazione, coinvolgente oltre 16.000 pazienti trattati con controllo del ritmo, ha mostrato come questi presentino una minore incidenza di stroke e TIA nel corso di un lungo follow-up (circa 3 anni) rispetto ai pazienti con

FA indirizzati a controllo della frequenza¹², supportando quindi come una strategia di mantenimento del ritmo sinusale, e tra queste l'ablazione transcateretere, che ha il vantaggio di limitare il peso degli effetti avversi dei farmaci antiaritmici, sia un metodo efficace per ridurre il rischio di eventi tromboembolici cerebrali sintomatici in pazienti con FA.

Ablazione transcateretere della fibrillazione atriale

L'ablazione transcateretere di FA è una procedura indicata per i pazienti che continuano ad avere episodi aritmici sintomatici nonostante adeguata terapia farmacologica¹³. Il razionale dell'intervento è l'eliminazione del trigger responsabile dell'inizio dell'aritmia e la modifica del substrato coinvolto nel mantenimento della stessa, obiettivo che viene solitamente raggiunto tramite l'isolamento delle vene polmonari e, quando necessario, l'aggiunta di ulteriori lesioni lineari e/o focali in atrio sinistro.

Tra le complicanze descritte in relazione alla procedura, però, gli eventi ischemici cerebrovascolari rimangono tra i più temuti, riportati nello 0.4-1.0% dei pazienti¹⁴. Oltre agli eventi tromboembolici sintomatici, è stata inoltre descritta, effettuando una RM cerebrale prima e dopo l'ablazione, un'incidenza consistente di lesioni ischemiche silenti¹⁵. Il significato clinico di queste lesioni non è ancora stato chiarito, ma essendo potenzialmente correlato ad un rischio analogo a quelle legate alla FA di per sé (ovvero di decadimento cognitivo), non può essere ignorato.

Nella patogenesi delle lesioni ischemiche cerebrali correlate all'ablazione di FA, sono tre i principali meccanismi coinvolti: la formazione di coaguli, la erogazione di energia e l'embolia gassosa¹⁵.

Attualmente sono disponibili numerosi dati sull'incidenza di lesioni ischemiche silenti secondarie all'ablazione di FA. I primi studi riportavano un'incidenza tra il 10 e 38%^{16,17}, più elevata nei pazienti meno anticoagulati (ACT <250 secondi) e tra quelli in cui veniva effettuata una cardioversione elettrica al termine della procedura. Ritardando la cardioversione elettrica dopo un mese di TAO con INR in range (2.0-3.0) nei pazienti con FA persistente a fine procedura, è stata descritta una minore incidenza di ischemie silenti¹⁸. Analoghi risultati sono stati descritti effettuando l'ablazione in corso di TAO^{19,20}, oltre alla somministrazione di eparina intraprocedurale, oppure mantenendo un ACT più elevato, oltre 300 secondi²¹.

L'utilizzo di differenti fonti di energia o dispositivi atti ad erogarla, può inoltre influenzare lo sviluppo di ischemie silenti. Il "Pulmonary Vein Ablation Catheter" (PVAC)²², un catetere dotato di dieci elettrodi consecutivi in grado sia di mappare che di ablate le vene polmonari, garantendo procedure più rapide, aveva inizialmente riportato un'elevata incidenza di ischemie silenti, circa il 38%^{23,24}, più elevata in presenza di contatto tra gli elettrodi 1 e 10 e contemporanea attivazione di più di due coppie di elettrodi durante l'erogazione di RF. Uno studio successivo, eseguito evitando tali situazioni, oltre che effettuando la procedura in TAO e con valori di ACT >350 secondi, ha riportato un'incidenza di ischemia silente considerevolmente più bassa, 1.7%²⁵. L'ablazione con il "freddo", la crioablazione, ha riportato risultati contraddittori, con un'incidenza di ischemie silenti tra 6 e 41%^{20,21,26} (ma l'incidenza più elevata è stata descritta utilizzando RM cerebrali da 3 Tesla, più potente rispetto alle

1.5 Tesla più comunemente utilizzate).

In sintesi, se l'ischemia cerebrale sintomatica è rara, quella silente è relativamente frequente dopo ablazione di FA. Ciò nonostante pochi studi hanno, ad oggi, valutato l'impatto sulle funzioni neurocognitive, riportando risultati eterogenei. È stata infatti descritta sia l'assenza di impatto clinico di queste lesioni²⁷, che una riduzione della memoria verbale²⁸, fino ad un lieve decadimento cognitivo²⁹. L'evoluzione di queste lesioni ischemiche nel tempo è inoltre non del tutto chiara: ripetendo una RM cerebrale dopo 3 mesi dall'ablazione viene testimoniata la scomparsa della maggioranza (80-100%)^{22-24,26,27} di queste lesioni ischemiche, in particolare di quelle di dimensioni più ridotte, sotto i 10 mm. Tuttavia, non è chiaro se questa regressione corrisponda ad un completo recupero neuronale, o se possano comunque verificarsi conseguenze neurocognitive a lungo termine³⁰. Considerando l'elevato volume di pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere di FA, e spesso alla necessità di più procedure ablativo per raggiungere un efficace controllo del ritmo, il potenziale impatto clinico di queste lesioni ischemiche silenti deve essere maggiormente investigato. Nel frattempo, alcune considerazioni possono essere tenute in conto per ridurre il rischio di eventi embolici cerebrali legati all'ablazione transcateretere della FA. La selezione dei pazienti riveste un ruolo rilevante, essendo l'età uno dei predittori di rischio principali. Una storia clinica di FA parossistica, con una breve durata dell'aritmia, può inoltre comportare un rischio minore di ischemie silenti, rispetto ad una FA persistente di lunga durata. Un'importante dilatazione dell'atrio sinistro è infine un ulteriore predittore di rischio.

Nuovi anticoagulanti e prevenzione del rischio tromboembolico

Negli ultimi anni nuovi farmaci anticoagulanti indicati per la prevenzione del rischio tromboembolico nella FA sono entrati in commercio in vari Paesi del mondo, e più recentemente anche in Italia: gli inibitori diretti della trombina e del fattore X attivato. Questi farmaci sono stati sviluppati con l'obiettivo di colmare i limiti della terapia anticoagulante con inibitori della vitamina K, dotati di una ristretta finestra terapeutica, grande variabilità nella risposta clinica, numerose interazioni farmacologiche e necessità di stretto monitoraggio della terapia³¹⁻³³: fattori che ne hanno complicato l'uso fino ad oggi.

Il dabigatran, disponibile in bi-somministrazione quotidiana in due dosaggi (110 e 150 mg bid), si è dimostrato non inferiore al warfarin nella prevenzione degli eventi tromboembolici correlati alla FA non valvolare. In particolare, il rischio di stroke ischemico è risultato ridotto rispetto al warfarin per il dosaggio di 150 mg, sovrapponibile al warfarin per il dosaggio di 110 mg. A questo si associa una riduzione del rischio di sanguinamenti maggiori, delle emorragie intracraniche e dei sanguinamenti minori, come dimostrato dallo studio RE-LY³⁴. Da segnalare, tuttavia, la controindicazione nei pazienti con insufficienza renale severa e il rischio non trascurabile di sospensione per effetti collaterali, i più frequenti dei quali gastrointestinali (dispepsia, diarrea).

Anche il rivaroxaban, inibitore del fattore X attivo, disponibile oralmente in monosomministrazione, è stato approvato nella stessa categoria di pazienti (FA non valvolare ed alto rischio tromboembolico), mostrandosi non inferiore al warfarin nella prevenzione degli eventi tromboembolici sintomatici cerebrali o sistemici, come evidenziato dallo studio ROCKET AF³⁵. Anche per que-

sto farmaco, si è osservata una minore incidenza di emorragie intracraniche ed emorragie fatali rispetto al trattamento con warfarin. È controindicato nell'insufficienza renale severa e, presentando una quota di metabolismo epatico, ne è sconsigliata la somministrazione in pazienti in trattamento con inibitori o induttori del CYP3A4.

Infine, un secondo inibitore del fattore X attivato, l'apixaban, disponibile in doppia somministrazione quotidiana, è stato confrontato con il warfarin nello studio ARISTOTLE, risultando superiore ad esso nella prevenzione degli eventi tromboembolici, con una non inferiorità riguardo alla prevenzione dello stroke ischemico³⁶. Anche in questo caso, si è osservata una minore incidenza di emorragie intracraniche e di emorragie maggiori, ed è risultata una minore mortalità complessiva al termine del follow-up dello studio. Anche l'apixaban è controindicato nell'insufficienza renale severa, ma presenta meno interazioni farmacologiche rispetto agli altri anticoagulanti.

Infine, un'ultima molecola è stata recentemente testata nello studio ENGAGE AF, che ha confrontato l'edoxaban, inibitore del fattore X attivo disponibile in mono somministrazione giornaliera, con il warfarin nei pazienti con FA non valvolare ad alto rischio embolico. L'edoxaban si è mostrato non inferiore al warfarin nella prevenzione degli eventi tromboembolici, con una superiorità per il dosaggio più elevato riguardante gli stroke ischemici³⁷. Si è inoltre osservata una riduzione delle emorragie intracraniche e delle emorragie fatali per entrambi i dosaggi, con una minore mortalità per cause cardiovascolari durante il follow-up.

In sintesi, i nuovi farmaci anticoagulanti hanno mostrato un'efficacia sovrapponibile al warfarin nella prevenzione delle ischemie cerebrali sintomatiche, anche se soltanto in specifiche categorie di pazienti, ovvero i pazienti con FA non valvolare (sono esclusi i portatori di protesi valvolari o affetti da una stenosi mitralica moderato-severa o altra valvulopatia di grado severo, pazienti per i quali i nuovi anticoagulanti forniscono una protezione minore rispetto al warfarin). Non è mai stato studiato, invece, un potenziale ruolo per nessuno di questi nuovi anticoagulanti orali nella protezione dalle ischemie cerebrali silenti per i pazienti affetti da FA, o sottoposti a procedure quali l'ablazione transcatetere.

Contesto clinico e futuri sviluppi

Quali sono le conseguenze cliniche di queste nuove conoscenze? Oggi è possibile prevenire i rischi di eventi ischemici cerebrali sia sintomatici (ictus) sia apparentemente silenti (correlati a decadimento cognitivo) grazie a:

- diagnosi precoce, che può essere effettuata:
 1. istruendo i soggetti a rischio a controllare il polso cardiaco, riconoscendo così l'aritmia;
 2. o meglio, utilizzando apparecchi per la misurazione della pressione arteriosa in grado di rilevare non solo la pressione ma anche l'eventuale presenza di aritmia;
 3. utilizzando nuove App disponibili per i comuni smartphone che permettono, tramite cover interattiva, di identificare e registrare fibrillazione atriale applicando i polpastrelli sugli stessi. Una volta registrata l'aritmia, risulta semplice inviare il tracciato al Medico Curante.

- cura precoce:
 1. identificata l'aritmia, instaurare prontamente, quando indicato, una terapia anticoagulante. Nel caso l'utilizzo della vecchia warfarina (impiegata fin dal 1955 per curare la tromboembolia del Presidente USA Eisenhower) sia difficoltoso, evenienza prevista in circa il 50% dei casi, abbiamo oggi a disposizione la possibilità di utilizzare anche i nuovi farmaci anticoagulanti, altrettanto efficaci e più facili da gestire;
 2. proporre precocemente una terapia radicale dell'aritmia, utilizzando la ablazione transcateretere e tenendo conto di tutti gli accorgimenti nella selezione dei candidati e nel protocollo procedurale per minimizzare gli eventi ischemici cerebrali silenti che ne potrebbero derivare.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 19:2369-429
- 2) *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. *JAMA* 2001; 285:2370-5
- 3) *Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1042-46
- 4) *Hughes M, Lip GY.* Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99(2):295-304
- 5) *Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M.* Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31(8):967-75
- 6) *Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al.* Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263-272
- 7) *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
- 8) *Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al.* Prevalence of Silent Cerebral Ischemia in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(21):1990-7
- 9) *Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP et al.* AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-33
- 10) *Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al.* A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834-40
- 11) *Roy D, Talajic M, Nattel S et al.* Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2667-77
- 12) *Tsodik MA, Jackevicius CA, Essebag V et al.* Rhythm versus rate control and subsequent risk of stroke or transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 126:2680-7

- 13) *Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2012; 14(10):1385-413
- 14) *Cappato R, Calkins H, Chen SA et al.* Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3(1):32-8
- 15) *Anselmino M, Matta M, Toso E, et al.* Silent Cerebral Embolism during Atrial Fibrillation Ablation: Pathophysiology, Prevention and Management. *J Atrial Fib* 2013; 6(2):16-22
- 16) *Lickfett L, Hackenbroch M, Lewalter T et al.* Cerebral diffusion-weighted magnetic resonance imaging: tool to monitor the thrombogenicity of left atrial catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(1):1-7
- 17) *Gaita F, Caponi D, Pianelli D et al.* Radiofrequency Catheter Ablation: a Cause of Silent Thromboembolism? Magnetic Resonance Imaging Assessment of Cerebral Thromboembolism in Patients Undergoing Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2010; 122:1667-73
- 18) *Pianelli M, Scaglione M, Anselmino M et al.* Delaying cardioversion following 4-week anticoagulation in case of persistent atrial fibrillation after a transcatheter ablation procedure to reduce silent cerebral thromboembolism: A single-center pilot study. *J Cardiovasc Med* 2011; 12:785-9
- 19) *Di Biase L, Natale A, Blandino A et al.* Diffusion cerebral magnetic resonance imaging pre and 24 hour after catheter ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin: preliminary results. *Eur Heart J* 2011; 32 Suppl:630
- 20) *Martinek M, Sigmund E, Lemes C et al.* Asymptomatic cerebral lesions during pulmonary vein isolation under uninterrupted oral anticoagulation. *Europace* 2013; 15(3):325-31
- 21) *Scaglione M, Blandino A, Raimondo C et al.* Impact of Ablation Catheter Irrigation Design on Silent Cerebral Embolism After Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Results from a Pilot Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23:801-5
- 22) *Beukema RP, Beukema WP, Smit JJ et al.* Efficacy of multi-electrode duty-cycled radiofrequency ablation for pulmonary vein disconnection in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace* 2010; 12:502-7
- 23) *Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B et al.* Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22(9):961-8
- 24) *Herrera Siklódy C, Deneke T, Hocini M et al.* Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(7):681-8
- 25) *Verma A, Debryne P, Nardi S, et al.* Evaluation and Reduction of Asymptomatic Cerebral Embolism in Ablation of Atrial Fibrillation, but High Prevalence of Chronic Silent Infarction: Results of the ERACE Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6(5):835-42
- 26) *Neumann T, Kuniss M, Conradi G et al.* MEDAFI-Trial (Micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace* 2011; 13(1):37-44
- 27) *Deneke T, Shin DI, Balta O et al.* Postablation asymptomatic cerebral lesions: Long-term follow-up using magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm* 2011; 8:1705-11
- 28) *Schwarz N, Kuniss M, Nedelmann M et al.* Neuropsychological decline after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010; 7:1761-7
- 29) *Medi C, Evered L, Silbert B et al.* Subtle post-procedural cognitive dysfunction after atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(6):531-9

- 30) *Haines DE, Stewart MT, Barka ND et al.* Microembolism and catheter ablation II: effects of cerebral microemboli injection in a canine model. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:23-30
- 31) *Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al.* Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):160S-198S
- 32) *Kalra L, Yu G, Perez I et al.* Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ* 2000; 320(7244):1236-9
- 33) *Oake N, Fergusson DA, Forster AJ et al.* Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ* 2007; 176(11):1589-94
- 34) *Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12):1139-51
- 35) *Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10):883-91
- 36) *Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11):981-92
- 37) *Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22):2093-104