

L'ANTICOAGULAZIONE NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE PAROSSISTICA A BASSO CHA₂DS₂-VASc SCORE

F. Muscente, R. De Caterina

**Istituto di Cardiologia, Università degli Studi G. d'Annunzio,
Chieti - Pescara.**

L'ictus ischemico, la più temibile complicanza associata a Fibrillazione Atriale (FA), può avere conseguenze devastanti, ma i farmaci anticoagulanti, utilizzati per prevenirlo, non sono farmaci innocui. Ad oggi, le maggiori società scientifiche internazionali sono sostanzialmente concordi nel raccomandare pertanto la profilassi con anticoagulanti orali sulla base della stima individuale del rischio di ictus ottenuta attraverso punteggi come il CHA₂DS₂-VASc. Le raccomandazioni attuali sono indipendenti dalle modalità di presentazione – parossistica, persistente o permanente – dell'aritmia. Esse, tuttavia, differiscono su un primo punto cruciale d'incertezza, la soglia di rischio nell'indicazione certa al trattamento con anticoagulanti. Le Linee Guida Europee raccomandano infatti terapia anticoagulante orale per i pazienti CHA₂DS₂-VASc 1 di sesso maschile e CHA₂DS₂-VASc 2 di sesso femminile, in cui sia dunque presente, oltre al sesso, almeno un solo altro fattore di rischio tromboembolico (classe IIa)¹. Differentemente, le Linee Guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) raccomandano per la stessa categoria di pazienti, con classe IIb, “nessuna terapia, aspirina o anti-coagulante orale”².

Esiste però anche un secondo punto d'incertezza generale nell'accettazione o meno del concetto dogmatico dell'equiparabilità del rischio cardioembolico tra forme di fibrillazione parossistiche, persistenti e permanenti. Se infatti è la FA, tramite diversi meccanismi, a causare un aumento del rischio tromboembolico, appare innaturale pensare che pochi brevi episodi di FA siano equivalenti ad una FA permanente da lungo tempo. “Natura non facit saltus”, scriveva Leibniz. Per una stima più globale del rischio di ictus non è dunque verosimile pensare che nel paziente a basso punteggio CHA₂DS₂-VASc la modalità di presentazione dell'aritmia possa essere un elemento aggiuntivo da considerare nella stima del rapporto rischio-beneficio per un'eventuale terapia anticoagulante?

Cercheremo qui di analizzare entrambi i punti, e di argomentare sull'opportunità o meno di un trattamento complesso e oneroso, quale quello anti-coagulante, in un paziente paradigmatico che presenti al contempo basso rischio tromboembolico e per di più una modalità di presentazione della FA che logicamente tenderemmo ad associare al basso rischio.

Il basso punteggio CHA₂DS₂-VASc: i dati della letteratura

Già nel 2011 i dati dall'ampio registro danese, che includeva più di 70.000 soggetti con FA non valvolare e non anticoagulati, dimostrava per i soggetti con punteggio CHA₂DS₂-VASc di 1 un tasso annuo di ictus totale compreso tra 1.7 e 2.4 per 100 pazienti-anno. Tale variabilità era condizionata dallo specifico fattore di rischio considerato³. Questo tasso di ictus è superiore a quello della popolazione con punteggio di 0, in cui il rischio è di 0.6-1.04 per 100 pazienti-anno³. Una più recente analisi retrospettiva, condotta dal National Health Insurance di Taiwan, ha confermato per i soggetti con lo stesso punteggio CHA₂DS₂-VASc un rischio significativamente aumentato di ictus ischemico. Nello specifico, Chao et al. hanno incluso 12.935 uomini con punteggio CHA₂DS₂-VASc di 1 e 7.900 donne con punteggio CHA₂DS₂-VASc di 2 non in trattamento antitrombotico. Dopo un follow-up medio di 5.2 anni, il tasso di ictus ischemico è risultato essere rispettivamente del 14.4% e del 14.9%, e l'incidenza rispettivamente del 2.75 e del 2.55 per 100 pazienti-anno⁴. Stratificando il rischio di ictus ischemico in base al componente di CHA₂DS₂-VASc considerato, è emerso come, rispetto alla categoria a punteggio zero, l'Hazard Ratio (HR) per ictus ischemico era di 1.6 per la malattia vascolare, di 1.9 per l'ipertensione, di 2.0 per l'insufficienza cardiaca, di 2.6 per il diabete e di 3.0 per l'età superiore ai 65 anni. Un trend sostanzialmente sovrapponibile è stato osservato nelle donne CHA₂DS₂-VASc=2, che hanno un singolo fattore di rischio tromboembolico oltre al sesso. Rispetto al gruppo di riferimento (CHA₂DS₂-VASc=1, dove 1= sesso femminile), l'HR per ictus ischemico è risultato essere di 1.7 per ipertensione, di 1.9 per insufficienza cardiaca, di 2.1 per malattia vascolare, di 2.6 per diabete e di 3.0 per età⁴. L'analisi di Chao ha confermato pertanto un rischio di ictus ischemico significativamente aumentato in tali categorie rispetto alla popolazione generale, e complessivamente anche superiore a quanto precedentemente dimostrato da Olesen nella coorte danese. Alcune ragioni possono essere addotte per spiegare questa differenza. Innanzitutto, il registro danese includeva nella categoria CHA₂DS₂-VASc=1 anche donne con FA senza ulteriori fattori di rischio, le quali sono notoriamente a basso rischio³. Inoltre, mentre nella coorte danese il 34% circa dei pazienti assumeva terapia antiaggregante, nello studio di Chao la terapia antitrombotica ha rappresentato criterio di esclusione⁴. Infine, diversamente dal registro danese, in cui le misure di esito considerate erano gli eventi gravi associati a morte e ospedalizzazione, l'analisi di Chao ha considerato come misure di esito qualunque ictus ischemico, indipendentemente dalla sua gravità. Entrambe le analisi, comunque, concorrono a indicare che gli elementi del punteggio CHA₂DS₂-VASc non hanno tutti uguale peso per ciò che riguarda la probabilità di ictus o embolia sistemica: età e diabete sono i fattori di rischio per ictus che condizionano la maggiore probabilità di sviluppare eventi^{3,4}.

Come trattare il paziente a basso punteggio di rischio: terapia anticoagulante, terapia antiaggregante o nessuna terapia?

Sebbene anche un singolo fattore di rischio per ictus si associ a probabilità di eventi significativamente maggiori della popolazione di controllo, attualmente non c'è consenso su quale sia il miglior trattamento per i pazienti con basso punteggio CHA₂DS₂-VASc. L'obiettivo di un recente lavoro⁵ è stato quello di valutare in questa categoria di soggetti sia il rischio di ictus ischemico che quello emorragico connesso all'uso di farmaci antitrombotici, e di valutare dunque l'eventuale beneficio clinico netto della profilassi antitrombotica. Lo studio ha evidenziato che, in assenza di trattamento antitrombotico nei soggetti di sesso maschile CHA₂DS₂-VASc 0 e in quelli di sesso femminile CHA₂DS₂-VASc 1, il rischio di eventi ischemici è davvero molto basso; la presenza di un solo ulteriore fattore di rischio in assenza di terapia è invece risultata essere associata ad un significativo aumento dell'incidenza di ictus, ma anche di eventi emorragici e di morte per tutte le cause⁵. Nello specifico, gli Autori hanno incluso più di 39.000 pazienti con diagnosi di FA non valvolare e punteggio CHA₂DS₂-VASc non superiore a 1 per gli uomini e non superiore a 2 per le donne. Di questi, circa 23.000 non ricevevano alcun trattamento, 5.353 assumevano aspirina e 10.475 erano in trattamento con Anti-Vitamina K (AVK). A un anno di follow-up, all'analisi intention-to-treat tra i pazienti CHA₂DS₂-VASc 0 se maschi o 1 se femmine non trattati, l'incidenza di ictus era dello 0.5 per 100 pazienti-anno, mentre quella per eventi emorragici dell'1.1 per 100 pazienti-anno. La presenza di un singolo fattore di rischio aggiuntivo condizionava un aumento significativo degli eventi fatali e non fatali, con un accrescimento di 3 volte dell'incidenza di ictus, di 2.3 volte degli eventi emorragici e di 3.1 volte di quelli fatali. Quando soggetti maschi con CHA₂DS₂-VASc=1 o donne con CHA₂DS₂-VASc=2 assumevano gli AVK, gli eventi fatali si riducevano significativamente sia rispetto ai soggetti non trattati che rispetto a quelli in trattamento con sola aspirina. Rispetto al trattamento con solo antiaggregante piastrinico, inoltre, l'anticoagulazione con dicumarolici non si associava ad un significativo aumento degli eventi emorragici⁵. Da quanto detto, il beneficio netto dell'anticoagulazione risulterebbe evidente anche nei soggetti CHA₂DS₂-VASc=1 se maschi o =2 se femmine, per definizione quindi a "non alto" rischio.

Uno dei principali limiti di queste analisi è stato comunque quello di non aver stratificato il rischio di ictus sulla base delle modalità di presentazione dell'aritmia.

Tipi di fibrillazione atriale: è vero che sono tutti uguali?

Se nella FA la stasi negli atri è il meccanismo fisiopatologico comunemente accettato alla base della formazione dei trombi, è verosimile l'ipotesi per cui episodi di FA di maggiore durata si associno ad un rischio di ictus ischemico maggiore rispetto a forme brevi e intermittenti. D'altra parte, è anche noto che forme persistenti e permanenti di FA sono correlate a malattia strutturale atriale, e che il rimodellamento elettro-anatomico è di per sé associato ad un aumento del rischio di ictus.

Agli inizi degli anni novanta si riteneva che il rischio di ictus embolico

nei pazienti con FA fosse strettamente connesso al tipo di cardiopatia sottostante, valvolare e non, e che il rischio embolico cerebrale e sistemico fosse significativamente superiore nelle forme di FA cronica rispetto alle forme di FA non sostenuta⁶. Se è vero che nella FA parossistica la presenza di periodi di ritmo sinusale dovrebbe ridurre, almeno teoricamente, il rischio di ictus, è anche vero che il passaggio da episodi aritmici a fasi di ritmo sinusale dovrebbe aumentare il rischio embolico, in maniera sovrapponibile a quanto si verifica per una cardioversione medica della FA.

Il rischio di ictus e di tromboembolismo nella FA parossistica è da sempre meno noto e meno ben definito che nella FA permanente. I pazienti con forme intermittenti di aritmia atriale hanno inoltre rappresentato solo un'esigua minoranza dei pazienti fibrillanti arruolati nei trial clinici di trombo-profilassi. A partire dagli anni 2000, alcuni studi hanno cercato di definire con maggior certezza quale fosse il rischio tromboembolico associato alle diverse forme di FA. Nello specifico, Hart et al. nel 2000 pubblicavano i risultati di uno studio di coorte longitudinale che aveva come obiettivo specifico quello di definire il rischio di ictus in pazienti anziani con FA intermittente e ricorrente (questa la terminologia allora adottata), rispetto a forme di FA continue (definite come "sostenute"). Per un periodo di follow-up medio di 2 anni sono stati seguiti e analizzati 460 soggetti con FA intermittente e 1.552 pazienti con FA sostenuta trattati con aspirina. Rispetto ai pazienti con FA sostenuta, quelli con FA intermittente erano più giovani, prevalentemente di sesso femminile e raramente presentavano insufficienza cardiaca. Il tasso annuale di ictus ischemico non ha mostrato differenze significative nei due gruppi, risultando del 3.2% per le forme intermittenti e del 3.3% per le forme sostenute. Inoltre, nei pazienti con FA intermittente i predittori indipendenti di ictus ischemico erano età avanzata, ipertensione arteriosa e precedente ictus. Gli Autori concludevano pertanto che il rischio embolico della FA intermittente era sovrapponibile a quello della FA sostenuta, e che i pazienti con FA intermittente a maggior rischio potevano essere identificati ricorrendo agli stessi predittori di rischio impiegati per le forme sostenute. Inoltre, per molti dei pazienti anziani con FA intermittente e ricorrente, il tasso di ictus era significativo, e bisognava dunque attendersi che il trattamento anticoagulante si associasse ad un beneficio significativo rispetto a quello antiaggregante⁷.

Nel 2007 sono stati pubblicati i risultati di un sottostudio dell'Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE-W), in cui Hohnloser et al. hanno valutato il rischio di ictus ed embolia non cerebrale nelle forme parossistiche, persistenti o permanenti di FA. I ricercatori confermavano i precedenti risultati di Hart. Nello specifico, essi mostravano un rischio annuo di ictus o embolia sistemica di 2 per le forme parossistiche e di 2.2 per quelle sostenute (rischio relativo 0.87, 95% Intervallo di Confidenza [CI] 0.59-1.30, $p=0.496$). Dopo aggiustamento per i fattori di confondimento al basale, il rischio relativo è risultato di 0.94 (95% CI 0.63-1.40, $p=0.755$)⁸. I ricercatori, inoltre, dimostravano che, indipendentemente dal tipo di FA, l'incidenza di embolia cerebrale e sistemica era significativamente più bassa nei pazienti trattati con anticoagulanti orali rispetto a quelli trattati con aspirina più clopidogrel, e che in questi ultimi le complicanze emorragiche erano addirittura significativamente maggiori⁸. Sulla base di questi (pochi) studi si è imposto il concetto, adesso adottato dalle principali so-

cietà scientifiche internazionali, per cui tutte le forme di FA debbano essere anticoagulate solo sulla base della stima del profilo di rischio tromboembolico individuale, e indipendentemente dalle modalità di presentazione dell'aritmia.

Tuttavia, in una recente revisione sistematica della letteratura, che ha incluso 18 studi con più di 130.000 pazienti affetti da FA gli Autori, in parte appartenenti agli stessi gruppi dei due lavori sopra citati, hanno rimesso in discussione il dogma dell'equiparabilità tra le diverse forme di FA in termini di rischio di eventi tromboembolici, indipendentemente dal fatto che i pazienti assumessero o meno terapia anticoagulante orale. La revisione ha specificamente analizzato l'incidenza di ictus in soggetti con forme di FA parossistica e in quelli con FA permanente. La prima analisi ha esaminato l'incidenza di ictus nelle due forme di FA nei pazienti non sottoposti a terapia anticoagulante. L'Odds Ratio (OR) è risultato a favore (più basso) della forma parossistica (0.75, 95% CI 0.61-0.93). Lo stesso confronto è stato poi effettuato nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali, e anche in questo caso l'OR è risultato a favore della forma parossistica (0.77, 95% CI 0.68-0.88). Una terza analisi, che ha considerato tutti i pazienti cumulativamente, indipendentemente dal fatto che ricevessero o meno terapia anticoagulante orale, ha prodotto un OR di 0.7 a favore della FA parossistica rispetto alla FA permanente⁹.

Questi risultati sono in linea con quelli di altre due recenti sotto-analisi, quella dello studio Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF) e quella dei data-base combinati degli studi ACTIVE-A e Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment (AVERROES). In particolare, l'analisi dello studio ROCKET-AF ha esaminato il rischio di eventi maggiori in pazienti con FA parossistica o persistente che ricevevano terapia anticoagulante orale con warfarin o rivaroxaban: gli autori hanno chiaramente evidenziato un'incidenza significativamente più alta per i soggetti con FA persistente rispetto a quelli con FA parossistica sia di ictus (2.18 contro 1.73 eventi per 100 pazienti-anno) che di morte per tutte le cause (4.78 contro 3.52 eventi per 100 pazienti-anno), indipendentemente dal braccio di appartenenza, fosse esso rivaroxaban o warfarin¹⁰. Dall'analisi dei 6.563 pazienti trattati con aspirina inclusi nel database ACTIVE-A/AVERROES, l'incidenza di ictus è risultata essere di 2.1 eventi per 100 pazienti-anno per le forme parossistiche, di 3 per 100 pazienti-anno per quelle persistenti e di 4.2 per 100 pazienti-anno per le forme permanenti. Rispetto alla FA parossistica, l'HR era di 1.83 ($p < 0.001$) per la FA permanente e di 1.44 ($p = 0.02$) per quella persistente. Un'analisi multivariata ha inoltre evidenziato che il tipo di FA è un predittore indipendente del rischio di ictus¹¹. Questi dati rappresentano un segnale forte a discapito del concetto dogmatico, ormai datato, della sostanziale equiparabilità quanto a rischio tromboembolico tra le diverse forme di FA.

Il carico (burden) aritmico delle forme intermittenti e la sua rilevanza per il rischio tromboembolico

Se il rischio tromboembolico delle forme intermittenti è inferiore a quel-

lo delle forme sostenute, a parità di una stratificazione del rischio ampiamente accettata col punteggio CHA₂DS₂-VASc, ad oggi ci si chiede quale sia la quantità minima di FA che induca o si associ ad un rischio di embolia sistemica significativo, e che giustifichi dunque l'indicazione ad una profilassi antitrombotica. I moderni dispositivi impiantabili consentono, attraverso il monitoraggio a lungo termine del ritmo cardiaco, la stima del cosiddetto carico (burden) di FA. Esso, in sostanza, descrive la quantità temporale dell'aritmia, riferendosi nello specifico a presenza, modalità di presentazione e durata complessiva degli episodi aritmici. Se l'accurata capacità diagnostica dei dispositivi impiantabili ha sottolineato, tra l'altro, il verificarsi non trascurabile della FA silente, ad oggi una precisa relazione tra burden aritmico e rischio di ictus cardioembolico non è stata ancora definita. L'obiettivo di molti studi è stato di individuare un "valore soglia" di carico aritmico oltre il quale il rischio di ictus diventa significativo. In effetti, definire una misura clinicamente utile o un valore soglia che riflettano accuratamente il rischio individuale di una malattia intermittente e progressiva rappresenta una vera e propria sfida.

Il MOfE Selection Trial (MOST) è stato il primo studio a riportare le implicazioni prognostiche dell'analisi della diagnostica ricavata dalle registrazioni dei dispositivi impiantabili. Una sotto-analisi su 312 pazienti ha evidenziato che la presenza di episodi di "alta frequenza atriale" con durata maggiore di 5 minuti risultava essere associata ad un aumento significativo del rischio di morte e ictus non fatale (HR di 2.48 e 2.79, rispettivamente)¹².

In un'analisi di poco successiva, che arruolava circa 700 pazienti con bradiaritmia e FA parossistica, Capucci et al. evidenziavano come episodi tachiaritmici di durata superiore alle 24 ore correlavano con un aumento significativo del rischio di ictus o di embolia sistemica (HR 3.1, 95% CI 1.1-10.5, p=0.044)¹³.

Nel 2009 venivano pubblicati i risultati dello studio The Relationship Between Daily Atrial Tachyarrhythmia Burden From Implantable Device Diagnostics and Stroke Risk (TRENDS), trial prospettico osservazionale che arruolava più di 2.000 pazienti con un singolo fattore di rischio per ictus (insufficienza cardiaca, ipertensione, età maggiore di 65 anni, diabete o precedente ictus tromboembolico). I pazienti erano stati sottoposti a impianto di pacemaker o defibrillatore in grado di monitorare l'attività elettrica atriale e di quantizzarne il carico aritmico. In questo studio, il burden aritmico veniva definito come la maggior durata totale di tachicardia atriale/FA in un dato giorno nei precedenti trenta giorni. Tale carico aritmico, registrato giornalmente, veniva messo in relazione al rischio di tromboembolismo sistemico. I tassi annuali di tromboembolismo venivano stratificati sulla base di tre categorie di carico di FA: assenza di episodi tachiaritmici, basso carico (durata complessiva <5.5 ore) e alto carico (durata >5.5 ore). Lo studio evidenziava chiaramente come un burden >5.5 ore in uno qualunque dei precedenti 30 giorni condizionasse un rischio tromboembolico circa doppio. In effetti, durante un follow-up medio di 1.4 anni per un burden di FA <5.5 ore, il rischio tromboembolico era risultato pari a 1.1 eventi per 100 pazienti-anno, mentre quando il carico aritmico superava la soglia predetta il rischio tromboembolico stimato era di 2.4 eventi per 100 pazienti-anno¹⁴.

Il più recente ASymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial

(ASSERT) ha arruolato 2.580 pazienti con almeno 65 anni di età, ipertesi e senza storia di FA, sottoposti anch'essi ad impianto di pacemaker o defibrillatore. Lo studio evidenziava la presenza di episodi tachiaritmici atriali della durata di almeno 6 minuti in circa il 10% dei pazienti. In un follow-up medio di 2.5 anni, essi si sono dimostrati associati ad un aumentato rischio di ictus ischemico e di embolia sistemica¹⁵.

Nello studio di Shanmugam et al. sono stati poi analizzati 560 pazienti con insufficienza cardiaca sottoposti ad impianto di pacemaker biventricolare per la terapia di resincronizzazione cardiaca (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT)¹⁶. I risultati dello studio hanno evidenziato che un burden di frequenze atriali >180 battiti per minuto (bpm) di almeno 3.8 ore giornaliere correlava sia con una maggiore incidenza di eventi tromboembolici sia con l'endpoint composito di ospedalizzazione per FA, insufficienza cardiaca, tromboembolismo e morte cardiovascolare.

Infine, di recente sono stati pubblicati i risultati dello Stroke prevention Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices (SOS AF), un'analisi combinata di dati individuali di 10.016 pazienti con età media di 70 anni e senza riscontro anamnestico di FA permanente, che ha incluso 5 studi prospettici¹⁷. L'obiettivo era quello di valutare il rischio di ictus ischemico associato a diversi valori soglia pre-specificati quotidiani di burden di FA (5 minuti, 1 ora, 6 ore, 12 ore e 23 ore). Nel corso di un follow-up medio di 24 mesi, il 43% dei pazienti ha mostrato almeno 1 giorno con ≥ 5 minuti di carico aritmico. Un'analisi di regressione di Cox aggiustata per il punteggio CHADS₂ e per l'assunzione di anticoagulanti al basale ha dimostrato che il burden di FA era un predittore indipendente di ictus. Nello specifico, un'analisi dicotomizzata che ha paragonato le diverse soglie pre-specificate, ha dimostrato che la soglia di 1 h è la più significativa, associandosi ad un raddoppio del rischio di ictus (OR 2.11, 95% CI 1.22-3.64, p=0.008)¹⁷. Le implicazioni prognostiche di un burden di FA di 5 minuti sono tuttora sconosciute.

Può il burden aritmico essere elemento aggiuntivo per migliorare l'accuratezza predittiva dell'ictus nella FA parossistica a basso punteggio CHA₂DS₂-VASc?

Pochi studi hanno sinora vagliato l'ipotesi che nei pazienti con FA parossistica la quantizzazione del carico aritmico aumenti l'accuratezza predittiva del rischio ottenuta sulla base dei noti fattori di rischio clinici. In tal senso, un primo studio, di Botto et al., aveva proposto che la stratificazione del rischio tromboembolico potesse essere migliorata combinando il punteggio CHADS₂ con la determinazione della quantità di aritmia registrata dai sistemi impiantabili, individuando una soglia di significatività per FA ≥ 5 minuti¹⁸. Anche una più recente analisi ha confermato come l'esame dei dati ricavati dalle registrazioni dei dispositivi impiantabili (presenza di FA, durata degli episodi e carico aritmico) abbia effettivamente il potenziale di contribuire al miglioramento della stratificazione clinica del rischio di ictus: Boriani et al. hanno infatti dimostrato che l'aggiunta del burden di FA migliora la specificità e la capacità discriminante dei modelli di stratificazione, con una c-statistica per il CHADS₂ che passa da 0.653 (p=0.051) a 0.713 (p=0.007), e per il CHA₂DS₂-VASc da

0.898 ($p < 0.0001$) a 0.910 ($p < 0.0001$)¹⁹. I dati sul burden di FA sembrano pertanto aiutare a stratificare ulteriormente il rischio tromboembolico. Il punteggio CHA₂DS₂-VASc ha di per sé un'alta sensibilità, evitando falsi negativi (sottostima del rischio). L'integrazione con il carico aritmico ne migliorerebbe soprattutto la specificità, evitando cioè falsi positivi e la sovrastima del rischio in chi potrebbe evitare di essere trattato inutilmente. Nei soggetti a basso punteggio CHA₂DS₂-VASc la stima del beneficio clinico netto dell'anticoagulazione risulta essere un momento delicato: in essi, il riscontro di un certo carico aritmico, migliorando ulteriormente l'accuratezza della stratificazione del rischio, aiuterebbe a spostare l'ago della bilancia verso l'indicazione o meno alla profilassi con anticoagulanti orali.

Due elementi di cautela però vanno rilevati:

1. il burden aritmico, per la sua relazione con il rischio tromboembolico, ha esso stesso delle limitazioni fisiopatologiche. Sebbene sia un parametro quantitativo anche relativamente facile da valutare con tecniche di monitoraggio, esso non tiene conto della distribuzione temporale dell'aritmia nel corso delle 24 ore: passare un'ora in FA potrebbe essere ben diverso che passarvi 6 periodi di 10 minuti ciascuno: in quest'ultimo caso l'aumentata trombogenesi che si realizzerebbe nei brevi periodi di aritmia potrebbe essere controbilanciata a sufficienza dalla "normalità emostatica" che subentra nei periodi di ritmo sinusale, che potrebbero consentire, con la fibrinolisi endogena, la dissoluzione della fibrina eventualmente formatasi nei periodi di aritmia. Per converso, periodi più lunghi non intervallati di aritmia, anche a parità di burden aritmico nelle 24 ore, potrebbero costituire un rischio ben maggiore;
2. esiste un dilemma concettuale, ancora non risolto: se il burden aritmico per brevi episodi ripetuti di FA parossistica sia causa di eventi tromboembolici o un marcatore di rischio senza implicazione di causalità.

Burden di fibrillazione atriale e ictus: causalità o semplice associazione?

Nei soggetti con forme intermittenti di FA le caratteristiche diagnostiche dei dispositivi impiantabili permettono l'acquisizione di informazioni dettagliate sugli eventi aritmici tali da generare ipotesi non solo sulla stratificazione del rischio di ictus, ma anche sull'effettiva relazione temporale, dunque fisiopatologicamente plausibile, con l'evento. Sebbene la FA sia accettata largamente come un "fattore di rischio" per ictus ischemico, con una precisa relazione di causalità con l'evento²⁰, recenti evidenze dimostrano come, in talune circostanze, essa rappresenti piuttosto un "marcatore di rischio". Nello studio multicentrico Anticoagulation Use Evaluation and Life Threatening Events Sentinels (ANGELS AF), l'analisi della diagnostica dei dispositivi impiantati ha evidenziato che su 33 pazienti con ictus o ischemia cerebrale transitoria o embolia sistemica, solo il 15% aveva FA al momento dell'evento e solo nel 33% di essi si era registrato un burden aritmico atriale >5 minuti nei precedenti 30 giorni²¹. La relazione tra ictus e FA va pertanto riconsiderata in tutta la sua complessità. Essa, infatti, non sarebbe sempre strettamente "causale" per la trombosi atriale da stasi, ma piuttosto talora un'associazione, condizionata, per esempio, dalla presenza di sorgenti atero-emboliche con una fisiopatologia differente da quella tromboembolica e dunque non necessariamente aggredibile con le stesse strategie di trattamento²²⁻²⁵.

Implicazioni pratiche e conclusioni

In questa complessità di scenario è verosimile che la presentazione clinica della FA ed il suo carico aritmico complessivo possano essere d'aiuto nella stima del rischio embolico globale del soggetto. Questo è vero soprattutto nel paziente a basso rischio, in cui appare ancora incerta l'indicazione alla profilassi con terapia anticoagulante orale per l'incertezza della stima del beneficio clinico netto, il bilancio cioè tra la probabilità di ridurre l'ictus (il beneficio) con quella di aumentare i sanguinamenti maggiori (il rischio). Negli ultimi anni, nuovi anticoagulanti orali, non antagonisti della vitamina K (NOAC, NAO), sono divenuti disponibili (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Complessivamente, essi hanno dimostrato un'efficacia pari (non inferiore) o superiore a quella del warfarin, e contemporaneamente una maggiore sicurezza per ciò che riguarda l'emorragia intracranica²⁶⁻²⁹, con un chiaro beneficio clinico netto³⁰, in grado di orientare sempre di più verso il trattamento^{31,32}. Da un punto di vista prettamente speculativo, nel paziente con FA parossistica e basso punteggio CHA₂DS₂-VASc l'analisi del carico aritmico può aiutare a stratificare e a definire la più giusta indicazione a terapia anticoagulante orale.

Al momento, in quest'area grigia, l'avvento dei NAO ha però al contempo reso la terapia anticoagulante orale più accessibile e sicura, riducendo di molto le remore per l'inizio dell'anticoagulazione. In un confronto testa a testa con aspirina, in pazienti con FA ritenuti non idonei ad assumere AVK, un NAO, apixaban, ha dimostrato chiaramente maggiore efficacia nella riduzione di ictus o embolia sistemica, ma con simile rischio di sanguinamenti maggiori o di emorragia intracranica³³. Pertanto, anche in assenza di ulteriori elementi che migliorino l'accuratezza predittiva dei modelli attuali di previsione del rischio, è verosimile che il beneficio clinico netto dei nuovi anticoagulanti orali e la loro più ampia maneggevolezza rispetto ai classici AVK spingano verso un atteggiamento più liberale nella raccomandazione alla terapia anticoagulante anche nei soggetti con basso CHA₂DS₂-VASc score e FA parossistica, anche indipendentemente dai tentativi attualmente in corso, e sopra descritti, di stratificazione migliore del rischio.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P.* 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. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33:2719-47
- 2) *January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:e1-76
- 3) *Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C.* Validation of risk stra-

- tification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342:d124
- 4) *Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA.* Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:635-42
 - 5) *Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB.* Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA₂DS₂-VASc score. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:1385-94
 - 6) *Wipf JE, Lipsky BA.* Atrial fibrillation. Thromboembolic risk and indications for anticoagulation. *Arch Intern Med* 1990; 150:1598-603.
 - 7) *Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL.* Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.* *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:183-7
 - 8) *Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeiffer MA, Yusuf S, Connolly SJ.* Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2156-61
 - 9) *Lauw AN, Vanassche T, Masiero S, JW E, Connolly S.* Pattern of atrial fibrillation and the risk of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2014; 130-American Heart Association 2014 Scientific Sessions; November 16, 2014; Chicago, IL., Abstract 20413
 - 10) *Steinberg BA, Hellkamp AS, Likhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, Becker RC, Singer DE, Halperin JL, Hacke W, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Piccini JP.* Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 2015; 36:288-96
 - 11) *Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, Avezum A, Diaz R, Hohnloser SH, Lewis BS, Shestakovska O, Wang J, Connolly SJ.* Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 2015; 36:281-7a
 - 12) *Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, Cook J, Paraschos A, Love J, Radoslovich G, Lee KL, Lamas GA.* 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; 107:1614-9
 - 13) *Capucci A, Santini M, Padeletti L, Gulizia M, Botto G, Boriani G, Ricci R, Favale S, Zolezzi F, Di Belardino N, Molon G, Drago F, Villani GQ, Mazzini E, Vimercati M, Grammatico A.* 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
 - 14) *Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, Miller C, Qi D, Ziegler PD.* The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:474-80.
 - 15) *Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH.* Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366:120-9
 - 16) *Shanmugam N, Boerdlein A, Proff J, Ong P, Valencia O, Maier SK, Bauer WR, Paul V, Sack S.* Detection of atrial high-rate events by continuous home monitoring: clinical significance in the heart failure-cardiac resynchronization therapy po-

- pulation. *Europace* 2012; 14:230-7
- 17) *Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi M, Gasparini M, Lewalter T, Camm JA, Singer DE.* 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* 2013; 35:508-16
 - 18) *Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Zolezzi F, Favale S, Molon G, Ricci R, Biffi M, Russo G, Vimercati M, Corbucci G, Boriani G.* Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:241-8
 - 19) *Boriani G, Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Ricci R, Biffi M, De Santo T, Corbucci G, Lip GY.* Improving stroke risk stratification using the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke* 2011; 42:1768-70
 - 20) *Khoo CW, Krishnamoorthy S, Lim HS, Lip GY.* Atrial fibrillation, arrhythmia burden and thrombogenesis. *Int J Cardiol* 2012; 157:318-23
 - 21) *Boriani G, Santini M, Lunati M, Gasparini M, Proclemer A, Landolina M, Padeletti L, Botto GL, Capucci A, Bianchi S, Biffi M, Ricci RP, Vimercati M, Grammatico A, Lip GY.* Improving thromboprophylaxis using atrial fibrillation diagnostic capabilities in implantable cardioverter-defibrillators: the multicentre Italian ANGELS of AF Project. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5:182-8
 - 22) Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1216-21
 - 23) *Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, Belanger AJ, Comai K, Fuller DL, Wolf PA, Levy D.* Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992; 327:374-9
 - 24) *Stein JH, Soble JS.* Thrombus associated with mitral valve calcification. A possible mechanism for embolic stroke. *Stroke* 1995; 26:1697-9
 - 25) *Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ.* Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:371-8
 - 26) *Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51
 - 27) *Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-91
 - 28) *Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92
 - 29) *Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-104
 - 30) *Renda G, di Nicola M, De Caterina R.* Net Clinical Benefit of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Phase III Atrial Fibrillation

Trials. Am J Med 2015; 128:1007-14 e2

- 31) *Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM.* Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4:14-21
- 32) *Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY.* Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107:584-9
- 33) *Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806-17