

Partiamo dal nostro caso clinico: si tratta di un uomo di 70 anni, iperteso in trattamento con Ramipril e Amlodipina, totalmente asintomatico e che giunge in ambulatorio di medicina interna per il riscontro di un episodio di fibrillazione atriale di 2 minuti all' Holter ECG (figura 1).

È indicato l'inizio della terapia anticoagulante orale in questo paziente per la profilassi di eventi tromboembolici?

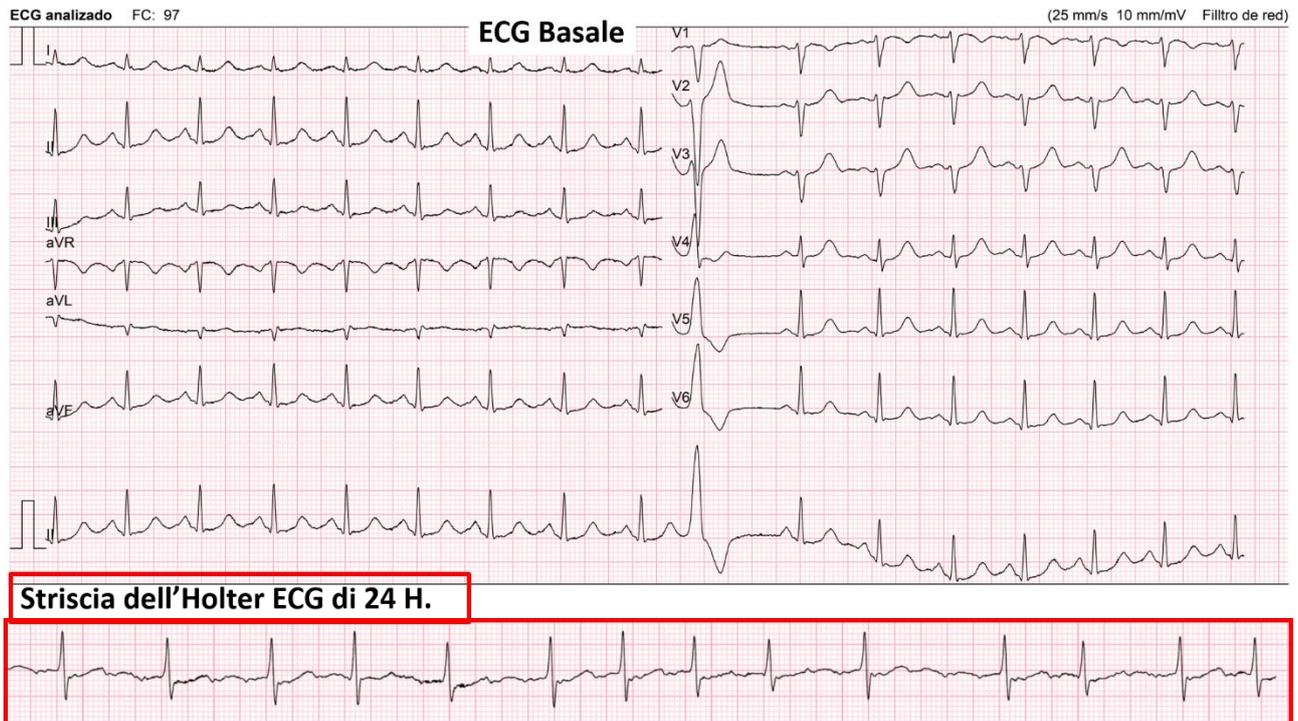


Figura 1. In alto: ECG basale del paziente del caso clinico in questione (ritmo sinusale con un' extrasistole ventricolare con morfologia tipo BBS). In basso: striscia di Holter ECG di 24 ore, con fibrillazione atriale con FC media 90-100/min.

La **fibrillazione atriale** (FA) ha un noto rischio tromboembolico, infatti è la causa del 20%-30% di tutti gli *stroke* (1), motivo per il quale è indicato l'utilizzo di anticoagulanti orali in base alla classificazione di CHA₂DS₂-VASc (Tabella 1), per un punteggio ≥ 2 nei maschi e ≥ 3 per le femmine.

La diagnosi di fibrillazione atriale si avvale della documentazione elettrocardiografica di un episodio di durata di almeno 20 secondi.

È importante sottolineare come ad un crescente numero di pazienti colpiti da *stroke* venga diagnosticata una fibrillazione atriale silente.

CHA₂DS₂-VASc

ETÁ	<65 = 0 65-74 = +1 >75 = +2	
SESSO	<i>Femminile</i> +1	<i>Maschile</i> 0
SCOMPENSO CARDIACO *	+1	0
IPERTENSIONE *	+1	0
STROKE/TIA/ TROMBOEMBOLISMO	+2	0
VASCULOPATIA *	+1	0
DIABETE *	+1	0

Tab. 1.

Gli **anticoagulanti orali** attualmente in commercio sono:

- **Antagonisti della vitamina K:** Warfarin, Acenocumarolo. Necessitano di controlli periodici dell'INR per verificare l'effettiva anticoagulazione del paziente.
- **Inibitori diretti del fattore Xa:** Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban.
- **Inibitore diretto della trombina (fattore IIa):** Dabigatran.

Gli inibitori diretti (**Tab. 2**) si somministrano a dose fissa e non necessitano il controllo dell'INR. È necessario effettuare un controllo della funzionalità epatica e della *clearance* della creatinina prima di iniziare la terapia; inoltre, la *clearance* della creatinina dovrebbe essere rivalutata ad intervalli regolari soprattutto nei pazienti anziani.

Tab. 2

PRINCIPIO ATTIVO	POSOLOGIA STANDARD	POSOLOGIA RIDOTTA
DABIGATRAN (inibitore diretto trombina)	150 mg x 2/die	<u>110 mg x 2/die</u> <ul style="list-style-type: none"> • Etá ≥ 80 aa • Verapamil • Insufficienza renale moderata (CrCl 30-49 ml/min) <u>Valutazione individuale</u> <ul style="list-style-type: none"> • Etá compresa tra 75 ed 80 aa • Alto rischio sanguinamento • Gastrite, esofagite, MRGE
APIXABAN (inibitore FXa)	5 mg x 2/die	<u>2.5 mg x 2/die</u> <ul style="list-style-type: none"> • Almeno due delle seguenti: <ul style="list-style-type: none"> - Etá ≥ 80 aa - Peso ≤ 60 Kg - Creatinina ≥ 1.5 mg/dl • CrCl 15-29 ml/min
EDOXABAN (inibitore FXa)	60 mg/die	<u>30 mg/die</u> <ul style="list-style-type: none"> • Peso ≤ 60 Kg • Insufficienza renale moderata (CrCl 30-49 ml/min) • Ciclosporina, ketoconazolo, dronedarone, eritromicina
RIVAROXABAN (inibitore FXa)	20 mg/die (stomaco pieno)	<u>15 mg/die (stomaco pieno)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza renale moderata (CrCl 30-49 ml/min) • Off label: riduzione dosaggio se peso ≤ 60 Kg

Il caso presentato tratta di un paziente con un episodio di fibrillazione atriale silente, vediamo nello specifico cosa vuol dire e quali sono le definizioni presenti in letteratura (2-5).

Il termine ***fibrillazione atriale silente o asintomatica*** è definito come un episodio di FA in assenza di sintomi oppure di una precedente diagnosi; spesso si presenta con una complicazione correlata alla patologia (*stroke o TIA*, insufficienza cardiaca, etc) o si riscontra occasionalmente a un ECG basale di *routine*, un monitoraggio Holter, una telemetria, un *loop recorder*, attraverso le moderne tecniche di registrazione di smartphone o mediante l'interrogazione di dispositivi impiantabili capaci di registrare il ritmo cardiaco (defibrillatori impiantabili, resincronizzatori, pacemakers).

Un'altra definizione che troviamo spesso nella letteratura scientifica specifica è quella di ***eventi di alta frequenza atriale (AHRE: Atrial High Rate Events)***, ovvero episodi di tachi-aritmia atriale con frequenza superiore a 175-190 battiti al minuto.

Proprio nell'ultimo **documento di consenso dell'EHRA** del 2017 (EHRA: European Heart Rhythm Association) si fa riferimento più in generale agli episodi di eventi di alta frequenza atriale (**AHRE**), rispetto al termine fibrillazione atriale e includendo pertanto anche flutter atriale o tachicardia atriale. In questo modo si enfatizza che il riscontro di eventi tachi-aritmici atriali con elevate frequenze sia associato ad un aumentato rischio trombo-embolico e possa preludere all'insorgenza di FA vera e propria (Studi ASSERT e MOST, 6-7). Tuttavia, bisogna ricordare che, trattandosi spesso di registri di un solo canale ECG (per esempio la traccia dei *device* impiantabili), possono esistere falsi positivi, con il rischio di etichettare come

tachi-aritmia atriale un artefatto, ed essendo pertanto sempre necessaria un'attenta analisi della traccia ECG.

A questo punto, le domande che dobbiamo porci sono:

- In presenza di episodi di AHRE o **fibrillazione atriale silente o subclinica**, esiste un **rischio tromboembolico** che giustifichi l'inizio di terapia anticoagulante? E a partire da **quale durata** (minuti, ore, giorni?) tali episodi sono significativi?

I più grandi studi clinici riguardanti il rischio tromboembolico nella popolazione generale con episodi di FA subclinica registrata da un device impiantabile (**Tab. 3**) mostrano come ci sia un aumento del tasso di eventi tromboembolici (6-12).

In tutti gli studi, chiaramente, la soglia limite della durata di un episodio di FA è stata scelta arbitrariamente (riquadro in rosso della tabella), motivo per il quale è **ancora incerta la durata minima di un episodio di FA** che aumenti il rischio tromboembolico e che ci possa dare un'indicazione certa sul trattamento anticoagulante.

Tabella 3.

Summary of studies on atrial fibrillation detected by CIEDs and thromboembolic risk							
Year	Trial	Number of patients	Duration of follow-up	Atrial rate cut-off	AF burden threshold	Hazard ratio for TE event	TE event rate (below vs. above AF burden threshold)
2003	Ancillary MOST ⁵	312	27 months (median)	>220 bpm	5 min	6.7 (P=0.020)	3.2% overall (1.3% vs. 5%)
2005	Italian AT500 Registry ¹⁸	725	22 months (median)	>174 bpm	24 h	3.1 (P=0.044)	1.2% annual rate
2009	Botto et al. ¹⁹	568	1 year (mean)	>174 bpm	CHADS ₂ +AF burden	n/a	2.5% overall (0.8% vs. 5%)
2009	TRENDS ²⁰	2486	1.4 years (mean)	>175 bpm	5.5 h	2.2 (P=0.060)	1.2% overall (1.1% vs. 2.4%)
2012	Home Monitor CRT ²²	560	370 days (median)	>180 bpm	3.8 h	9.4 (P=0.006)	2.0% overall
2012	ASSERT ⁷	2580	2.5 years (mean)	>190 bpm	6 min	2.5 (P=0.007)	(0.69% vs. 1.69%)
2014	SOS AF ²³	10016	2 years (median)	>175 bpm	1 h	2.11 (P=0.008)	0.39% per year Overall

AF, atrial fibrillation; bpm, beats per minute; CIED, cardiac implantable electronic device; CRT, cardiac resynchronization therapy; TE, thromboembolic; SOS AF, Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices. Other abbreviations as in Table 4.

Tuttavia, a confonderci le idee, i dati mostrano come nella maggior parte dei pazienti con FA ed eventi tromboembolici il meccanismo dello *stroke* potrebbe non essere legato all'episodio di FA, in quanto nelle registrazioni non si evincono episodi di FA nei 30 giorni precedenti lo *stroke* ischemico.

Quello in cui gli studi sembrano concordare è il fatto che, in ogni caso, la comparsa di nuovi eventi aritmici aumenti la percentuale ed il rischio di eventi tromboembolici.

Quindi, come dobbiamo comportarci con l'anticoagulazione orale in caso di un episodio di FA silente?

Dobbiamo tenere in considerazione soprattutto due fattori:

- 1) **Durata dell'episodio di FA**
- 2) **Fattori di rischio trombo-embolico del paziente**

1) Analizziamo in dettaglio la **durata** dell'episodio di AHRE/FA, che nella letteratura scientifica è definito come **Atrial Fibrillation Burden** ('carico di FA', che esprime la durata complessiva degli episodi di tachiaritmia atriale in un giorno).

Non è possibile stabilire con certezza quale sia il tempo minimo di FA a partire dal quale esiste un rischio tromboembolico, né tantomeno quale sia il *cut-off* al di sotto del quale tale rischio è trascurabile.

Negli ultimi anni si è parlato di un *cut-off* variabile tra **5-6 minuti** (dall'analisi rispettivamente dello studio **MOST** su 312 pazienti, pubblicato su *Circulation* nel 2003 e dello studio **ASSERT** su 2580 pazienti, pubblicato su *NEJM* nel 2012) e **24 ore** (Italian AT500 Registry su 725 pazienti, pubblicato su *JACC* nel 2005). Viceversa un recente studio (13) ha dimostrato che episodi di FA di durata molto corta (<15-20 secondi) non sono associati ad eventi clinici sfavorevoli.

Nelle linee guida europee sulla fibrillazione atriale si considerano significativi episodi tachiaritmici atriali con FC >180/min e di >5-6 minuti di durata. In tali pazienti consigliano innanzitutto una valutazione del rischio trombo embolico (**score CHA₂DS₂-VASc**) e uno studio volto a documentare la presenza di fibrillazione atriale conclamata (controlli periodici con ECG, Holter ECG, o interrogazione periodica dei *device* impiantabili).

La **Consensus Europea del 2017** considera significativa una durata di FA **superiore a 5,5 ore (Tab. 4)**, basandosi in particolar modo sui risultati dello studio TRENDS [studio prospettico su 2486 pazienti, pubblicato nel 2009 su *Circulation* (10)].

2) Per quanto riguarda la valutazione della presenza di fattori di rischio tromboembolici, è necessaria la stratificazione utilizzando il noto **score CHA₂DS₂-VASc**, ed essendo raccomandata la somministrazione di anticoagulanti in presenza di un **CHA₂DS₂-VASc ≥2** per i maschi e **≥3** per le femmine, così come avviene nella FA conclamata.

In sintesi, secondo il documento di consenso europeo, se la durata dell'episodio di FA è >5.5h/die, e con un **CHA₂DS₂-VASc ≥2** per i maschi e **≥3** per le femmine e in assenza di controindicazioni è consigliato il trattamento anticoagulante (**Tab.4**).

La recente (2019) **Scientific Statement** dell'**American Heart Association** (14) consiglia di valutare il rischio del paziente considerando da un lato la durata della fibrillazione atriale o eventi tachiaritmici atriali (< 5-6 minuti, tra 6 minuti e 5.5 ore, > 5.5 ore o > 24 ore) e dall'altro lo **score CHA₂DS₂-VASc**.

In particolare, se da un lato nei pazienti con **CHA₂DS₂-VASc =0 (uomini) o 1 (donne)** non è consigliato nessun trattamento anticoagulante, nei pazienti con **CHA₂DS₂-VASc ≥2 se maschi e ≥3 se femmine** ed episodi tachiaritmici atriali di durata superiore a 24 ore considerano ragionevole l'inizio del trattamento anticoagulante (**Tab. 5**)

In tutti gli altri casi, è necessario una valutazione, caso per caso, del rischio trombo-embolico da un lato e del rischio di sanguinamento dall'altro e seguendo nel tempo l'eventuale evoluzione e l'insorgenza di nuovi episodi di fibrillazione atriale e la loro durata.

Sono in corso vari studi clinici prospettici e randomizzati i cui risultati, attesi a breve, probabilmente faranno chiarezza in questo argomento tutt'ora pieno di zone d'ombra.

Infine, nel paziente del caso clinico in questione, al trattarsi di un episodio di FA silente di soli 2 minuti, con **CHA₂DS₂-VASc =2**, dopo aver spiegato al paziente, da un lato il rischio trombo-embolico e dall'altro il rischio emorragico di un trattamento anticoagulante cronico, e considerando la preferenza del paziente di non ricevere trattamento anticoagulante, si è optato per un follow-up periodico, istruendo inoltre il paziente su come palpare il polso e quali sono i sintomi e segni di possibile insorgenza di fibrillazione atriale conclamata.

Tab. 4

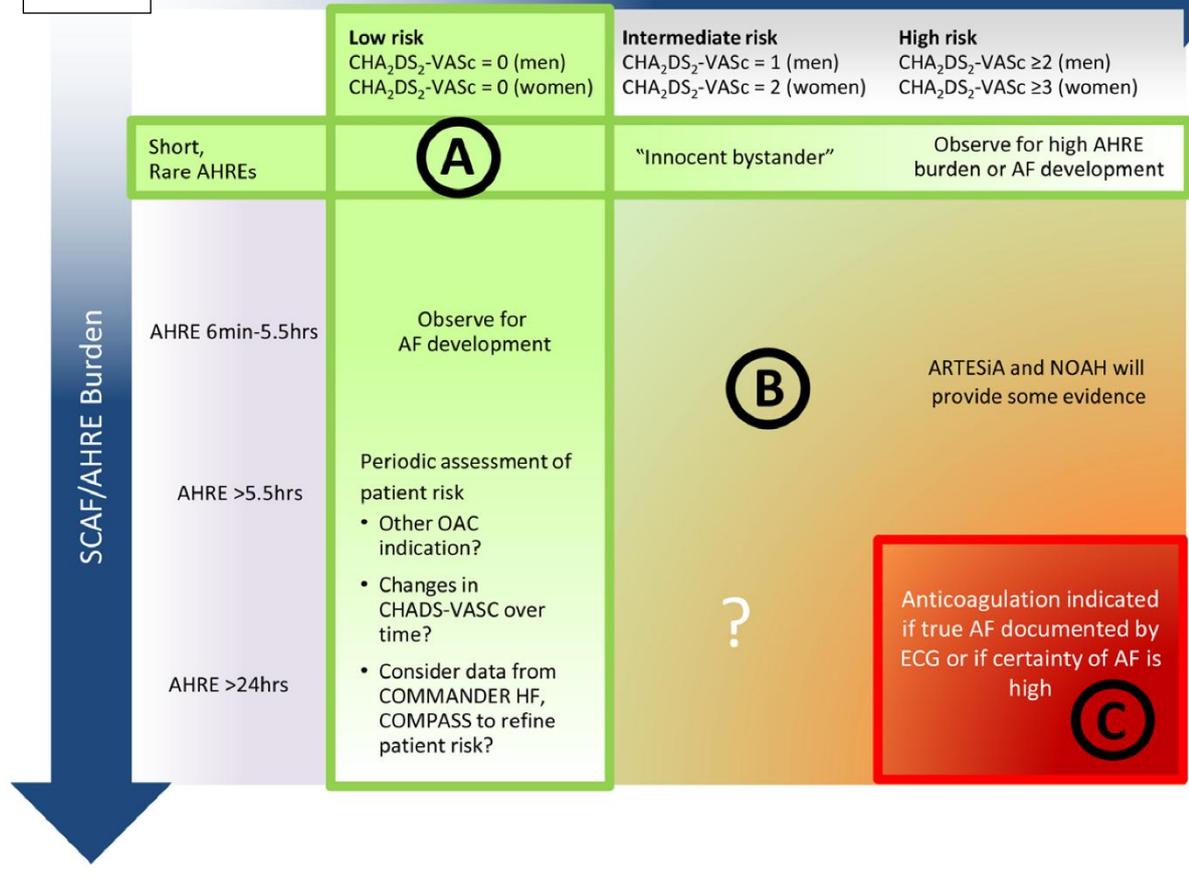
Recommendations for treatment of sub-clinical atrial fibrillation with oral anticoagulation

CHA₂DS₂-VASc score	Duration of AHRE	Recommendation
≥2	>5.5 h (lower duration if multiple stroke risk factors are present)*	
1 (male) or 2 (female)	>5.5 h*	

*Data suggests risk is similarly increased by a mere 5 min. AHRE, atrial high rate episode.

Tab.5

Patient Risk



Bibliografia consigliata:

1. Kirchhof P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962.
2. Gherasim L. Subclinical Atrial Fibrillation, Embolic Risk, and Anticoagulant Treatment. *Maedica (Buchar)*. 2018 Dec;13(4):261-265.
3. Noseworthy PA, Kaufman ES, Chen LY, Chung MK, Elkind MSV, Joglar JA, Leal MA, McCabe PJ, Pokorney SD, Yao X; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Electrocardiography and Arrhythmias Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Subclinical and Device-Detected Atrial Fibrillation: Pondering the Knowledge Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Dec 17;140(25):e944-e963.
4. Ballatore A, Matta M, Saglietto A, Desalvo P, Bocchino PP, Gaita F, De Ferrari GM, Anselmino M. Subclinical and Asymptomatic Atrial Fibrillation: Current Evidence and Unsolved Questions in Clinical Practice. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 18;55(8).
5. Gorenek B Chair, Bax J, Boriani G, Chen SA, Dargès N, Glotzer TV, Healey JS, Israel CW, Kudaiberdieva G, Levin LÅ, Lip GYH, Martin D, Okumura K, Svendsen JH, Tse HF, Botto GL Co-Chair; ESC Scientific Document Group. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management-an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017 Sep 1;19(9):1556-1578.
6. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, **MOST** Investigators 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;107:1614-9.
7. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, **ASSERT** Investigators et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *NEngl J Med* 2012;366:120-9.
8. Capucci A, Santini M, Padeletti L, Gulizia M, Botto G, Boriani G 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.
9. Botto GL, Padeletti L, Santini M, Cappucci A, Pulizia M, Zolezzi F et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:241-8.
10. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the **TRENDS study**. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:474-80.
11. Shanmugam N, Boerdlein A, Proff J, Ong P, Valencia O, Maier SK et al. Detection of atrial high-rate events by continuous home monitoring: clinical significance in the heart failure-cardiac resynchronization therapy population. *Europace* 2012;14:230-7.
12. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi 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;35:508-16.
13. Steven Swiryn , Michael V. Orlov, David G. Benditt, John P. DiMarco, Donald M. Lloyd-Jones, Edward Karst, Fujian Qu, Mara T. Slawsky, Melanie Turkel, and Albert L. Waldo and For the RATE Registry Investigators. Clinical Implications of Brief Device-Detected Atrial Tachyarrhythmias in a Cardiac Rhythm Management Device Population. Results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes. *Circulation*. 2016;134:1130-1140

14. AHA SCIENTIFIC STATEMENT. Subclinical and Device-Detected Atrial Fibrillation: Pondering the Knowledge Gap. *Circulation*. 2019;140:e944–e963