

Impatto del tipo e del *burden* di fibrillazione atriale sugli eventi tromboembolici

Giovanni Massimiliano Tortora
Francesco Angelo Maria Brasca
Fabio Lorenzo Canevese
Maria Carla Casale
Giovanni Luca Botto

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia sostenuta di maggior riscontro nella pratica clinica. La prevalenza di FA nell'adulto è del 2-4%. Il dato si attende possa raddoppiare nei prossimi 40 anni sia per la maggior longevità attesa della popolazione sia per la costante ricerca della quota di FA asintomatica. La FA si associa a un'augmentata mortalità e morbilità. Una delle complicanze più temibili è rappresentata dalla comparsa di eventi tromboembolici, in particolare l'ictus cerebrale. Il rischio di tromboembolismo correla con l'aumento dei punteggi CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASC, anamnesticamente determinati.¹

L'impatto del tipo di FA sul rischio tromboembolico ha evidenziato risultati contrastanti, pertanto, i punteggi di rischio e le linee guida non tengono conto del tipo di FA nel valutare l'indicazione alla terapia anticoagulante orale (TAO).¹

Fibrillazione atriale clinica e rilevazione delle aritmie atriali attraverso i dispositivi impiantabili

La FA è un'aritmia che può progredire col tempo, passando da una forma intermittente a una continua in circa il 25% dei pazienti, in dipendenza dell'età, della cardiopatia associata o dell'assunzione di terapia antiaritmica.¹

Sulla base della presentazione clinica e dei dati anamnestici di durata, sono stati descritti diversi tipi di FA (Tabella 1). Tuttavia, questa classificazione risulta incompleta

U.O. di Cardiologia, Ospedale "Guido Salvini", ASST Rhodense, Garbagnate Milanese, Milano; U.O. di Cardiologia - Elettrofisiologia, P.O. di Rho, ASST Rhodense, Milano, gtortora@asst-rhodense.it

sia in ragione degli episodi di FA che decorrono asintomatici sia in dipendenza della durata del monitoraggio ECG utilizzato.

Molti dei dispositivi elettronici cardiaci impiantabili (CIED) permettono un mo-

nitoraggio continuo della attività elettrica atriale attraverso cui è possibile identificare la presenza di aritmie atriali asintomatiche, raccogliendo informazioni circa la data/ora di insorgenza, la loro durata e la

Tipologia FA	Definizione	Commenti
FA di prima diagnosi	Fibrillazione atriale che non è mai stata diagnosticata prima, indipendentemente dalla durata dell'aritmia o dalla presenza e severità dei sintomi relati alla FA.	È la forma che viene diagnosticata alla prima presentazione clinica, indipendentemente dai sintomi o dalla durata dell'aritmia.
FA parossistica	Che si auto-limita, generalmente entro 48h. Alcune FA parossistiche possono perdurare fino a 7 giorni. Episodi di FA che vengono cardio-vertiti entro 7 giorni possono essere considerati parossistici.	La classificazione estende la durata del singolo episodio di FA fino a 7 giorni, ma la probabilità di ripristino spontaneo di ritmo sinusale è bassa dopo le 48h.
FA persistente	FA che durano più di 7 giorni, inclusi gli episodi che vengono interrotti da una cardioversione, sia farmacologica sia elettrica, dopo 7 o più giorni.	È la forma di FA che persiste oltre i 7 giorni o che richiede un'interruzione perché venga ripristinato il ritmo sinusale.
FA persistente long-standing	FA che persiste per ≥ 1 anno quando si decide di adottare una strategia di controllo della frequenza.	È una forma di FA che perdura ≥ 12 mesi, quando è richiesta una strategia di controllo della frequenza.
FA permanente	FA che viene accettata dal paziente (e dal medico). Quindi, interventi finalizzati al controllo del ritmo, per definizione, non vengono proposti ai pazienti con FA permanente. Qualora debba essere necessariamente adottata una strategia di controllo del ritmo, l'aritmia verrà riclassificata come FA persistente long-standing.	È una forma di FA per la quale la cardioversione non viene tentata, dal momento che l'aritmia viene accettata sia dal paziente che dal medico. La FA permanente rappresenta più un atteggiamento terapeutico rispetto a un naturale attributo fisiopatologico della FA, e il termine non deve essere usato nel contesto di un controllo del ritmo con farmaci antiaritmici o con l'ablazione della FA.

Tabella 1. Definizione delle diverse forme di fibrillazione atriale (mod. da Hindricks G et al.¹). FA = fibrillazione atriale.

frequenza cardiaca determinata.² Nella Tabella 2 sono elencate le definizioni riferite alle aritmie rilevabili attraverso i CIED.

Con il termine di eventi atriali a elevata frequenza (AHRE) si identifica una tachicardia atriale (TA) o FA che supera una soglia di frequenza (atriale) predefinita.³ Gli episodi rilevati per più di 5-6 minuti presentano un'accuratezza del 95% nell'identificare un AHRE. L'incidenza di AHRE

cardia atriale (TA) o FA che supera una soglia di frequenza (atriale) predefinita.³ Gli episodi rilevati per più di 5-6 minuti presentano un'accuratezza del 95% nell'identificare un AHRE. L'incidenza di AHRE

Tipo di aritmia	Definizione
Eventi atriali a elevata frequenza (AHRE)	Eventi atriali a elevata frequenza sono definiti come episodi tachiaritmici atriali con frequenza > 190 battiti/minuto rilevati da dispositivi elettronici impiantabili.
Fibrillazione atriale subclinica (SCAF)	Eventi atriali a elevata frequenza (> 6 minuti e < 24 h) in assenza di sintomi correlati, in pazienti con dispositivi elettronici impiantabili, rilevati attraverso monitoraggio continuo dell'ECG (intracardiaco) e senza una precedente diagnosi (mediante ECG o monitoraggio Holter) di FA.
FA silente o asintomatica	FA documentate in assenza di qualsiasi sintomo o precedente diagnosi che presentano spesso complicazioni correlabili alla FA (per esempio, ictus, scompenso cardiaco, ecc.).

Tabella 2. Definizioni riferite alle aritmie atriali rilevate attraverso i dispositivi cardiaci impiantabili e relative abbreviazioni (mod. da Gorenek B et al.³). FA = fibrillazione atriale.

nei portatori di CIED varia a seconda del disegno dello studio, della cardiopatia sottostante, della presenza/assenza di storia di FA clinica, della soglia di durata degli AHRE, del tipo di dispositivo e del periodo di *follow-up*.³ I principali studi sui CIED, riportati nella Tabella 3, hanno dimostrato un'incidenza di AHRE variabile dal 20 al 50%, per diverse durate di osservazione.

L'opportunità di utilizzare un monitoraggio continuo della TA/FA nei portatori

di CIED ha generato il concetto di “*burden* di FA” che viene definito come il tempo complessivo giornaliero di TA/FA che un paziente presenta in uno specifico intervallo temporale.²

La valutazione del “*burden* di FA” nei CIED include sia episodi asintomatici sia sintomatici il cui rapporto è dimostrato essere 12:1. La valutazione dei soli episodi sintomatici porterebbe a una evidente sottostima del “*burden* totale di FA”.

Autori	Numero pazienti	Durata <i>follow-up</i>	Cut-off di frequenza	Soglia di durata della FA	Frequenza ETE	Frequenza ETE (minore vs maggiore soglia di durata di FA)
GLOTZER TV ET AL. ⁴	312	27 mesi (media)	> 220 bpm	5 minuti	6,7 (p = 0,020)	3,2% in totale (1,3% vs 5%)
CAPUCCI A ET AL. ⁵	725	22 mesi (media)	> 174 bpm	24 ore	3,1 (p = 0,044)	1,2% annuale
BOTTO GL ET AL. ³	568	1 anno (media)	> 174 bpm	CHADS ₂ + durata FA	NA	2,5% in totale (0,8% vs 5%)
GLOTZER TV ET AL. ⁶	2.486	1,4 anni (media)	> 175 bpm	5,5 ore	2,2 (p = 0,060)	1,2% in totale (1,1% vs 2,4%)
SHANMUGAM N ET AL. ⁷	560	370 giorni (media)	> 180 bpm	3,8 ore	9,4 (p = 0,006)	2,0% in totale
HEALEY JS ET AL. ⁸	2.580	2,5 anni (media)	> 190 bpm	6 minuti	2,5 (p = 0,007)	(0,69% vs 1,69%)
BORIANI G ET AL. ⁹	10.016	2 anni (media)	> 175 bpm	1 ore	2,11 (p = 0,008)	0,39% per anno in totale
TURAKHIA MP ET AL. ¹⁰	9.850	1-30 e 91-120 giorni prima dell'ictus	> 175 bpm	5,5 ore	4,2 per vit. K	ND
WITT CT ET AL. ¹¹	394	4,6 anni (media)	Frequenza nominale	6 minuti	2,30 (p = 0,028)	1,80% per anno
SWIRYN S ET AL. ¹²	5.379	22,9 mesi	Frequenza nominale	TA inizio/fine su ≠ EGM reg.	1,51 (p < 0,05)	ND
VAN GELDER JC ET AL. ¹³	2.455	2,5 anni (media)	> 190 bpm	24 ore	3,24 (p = 0,003)	3,1 per anno

Tabella 3. Rapporto tra la fibrillazione atriale rilevata e gli eventi tromboembolici nei principali studi clinici sui dispositivi cardiaci impiantabili. ETE = eventi tromboembolici; FA = fibrillazione atriale; NA = non applicabile; ND = non disponibile.

Rischio di *stroke* nei differenti tipi di FA

La relazione tra tipo di FA e rischio di ictus, indipendentemente dai punteggi CHADS₂ e CHA₂DS₂VASC, costituisce un importante argomento di discussione, reso ancora più complesso dall'evidenza che il profilo di rischio dei pazienti con FA parossistica è differente rispetto alle altre forme di FA poiché, in genere, riguarda una popolazione più giovane, con minor prevalenza di cardiopatia strutturale o comorbilità e di conseguenza anche con un ridotto rischio di eventi tromboembolici o emorragici.¹⁴

I trial randomizzati controllati (RCT) sulla TAO, benché eterogenei, hanno permesso una revisione del ruolo del tipo di FA nel predire il tromboembolismo nell'era degli anticoagulanti orali non-vitamina K antagonisti (NOAC). Alcune analisi *post hoc* dei principali RCT sui NOAC (ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF e RE-LY)¹⁵⁻¹⁸ hanno evidenziato che il rischio di ictus/embolia sistemica (ES) è significativamente minore nei pazienti con FA parossistica rispetto ai pazienti con FA persistente o, in particolare, permanente.

I dati di questi studi sono stati recentemente inseriti in un'ampia metanalisi coinvolgente 70.447 pazienti con diversi tipi di FA. La forma parossistica ha confermato un'incidenza minore di ictus/ES rispetto alla forma persistente/permanente. È interessante notare come i sanguinamenti maggiori non fossero sostanzialmente differenti nei diversi tipi di FA a probabile dimostrazione che l'effetto della complessità dell'aritmia sugli eventi tromboembolici non riflette un differente profilo di paziente in merito alla prevalenza di fattori di rischio clinico o comorbilità (in tal caso la relazione di rischio varrebbe anche per gli

eventi emorragici), ma piuttosto riveste un ruolo di possibile predittore indipendente di tromboembolismo.¹⁹

Anche i dati derivanti da registri di popolazione, in quanto molto eterogenei, esprimono la difficoltà nel trovare la giusta relazione tra tipo di FA e rischio di tromboembolismo. Un'ulteriore metanalisi, che include dati provenienti da 12 studi coinvolgenti circa 100.000 pazienti in TAO, conferma che la FA non-parossistica è associata a un significativo aumento di eventi tromboembolici rispetto alla FA parossistica, anche in questo caso con una simile incidenza di sanguinamenti.²⁰

La capacità dei CIED di rilevare la FA subclinica consente di quantificare il "burden di FA", ma si propone soprattutto come strumento per identificare la soglia di *burden* al di sopra della quale si associa un effettivo aumento del rischio di ictus/ES tale da richiedere la prescrizione di TAO. Gli studi hanno dimostrato che un elevato "burden di FA" si associa a un maggiore rischio di ictus,⁸ la domanda ancora irrisolta è quale sia la soglia al di sopra della quale anche i pazienti a basso rischio clinico (CHA₂DS₂VASC < 2) possano beneficiare della TAO.

Conclusioni e prospettive cliniche

La FA è associata a un significativo aumento di morbilità, la più grave delle quali è rappresentata dai fenomeni tromboembolici cerebrali.

Il rischio di eventi tromboembolici correla con un aumento dei punteggi CHADS₂ e CHA₂DS₂VASC.

Le attuali linee guida non fanno distinzione tra i vari tipi di FA in termini di indicazione alla TAO, facendo riferimento ai soli punteggi di rischio clinico.¹

I maggiori studi e le più ampie metanalisi hanno evidenziato come i pazienti con forme più complesse di FA siano a maggior rischio di eventi tromboembolici rispetto a quelli con FA parossistica.

Inoltre, la possibilità di monitoraggio continuo della FA offerto dai dispositivi cardiaci impiantabili ha generato il concetto di “burden di FA”, definito come il tempo per giorno che un paziente passa in FA, durante un periodo di osservazione. Tale concetto è stato assunto per descrivere la dinamica temporale della FA non solo in termini di presenza, ma anche in termini di durata degli episodi, che possono decorrere sintomatici o asintomatici.

Sebbene un aumento del “burden di FA” sia generalmente associato a un aumento del rischio di eventi embolici, non è ancora ben chiarita quale sia la soglia oltre la quale questo rischio aumenta. È importante quindi, valutare con attenzione la relazione tra “burden di FA” e rischio tromboembolico nei principali studi.

Il tipo di FA, o ancor meglio, il “burden di FA”, potrebbe essere considerato nella valutazione del rischio tromboembolico e di conseguenza dell’indicazione alla terapia anticoagulante, come già avviene per le variabili cliniche di predizione di rischio. Questo varrebbe in particolare per i pazienti a rischio clinico più basso ($CHA_2DS_2VASC < 2$)

È necessario infine procedere con nuove ricerche atte a comprendere meglio la relazione tra il tipo di FA e le patologie concomitanti, rinunciando all’approccio dicotomico al quale siamo abituati (FA presente/assente o comorbidità presenti/assenti), favorendo invece un’analisi quantitativa di questi aspetti valutando il carico aritmico (tipo di FA o “burden di FA”) e il grado di complessità evolutiva di ciascun

stratificatore clinico, permettendo così di ottimizzare il profilo di rischio del paziente e, conseguentemente, di perfezionare l’indicazione alla terapia anticoagulante.

Bibliografia

- 1) HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, ET AL.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
- 2) 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;20:241-8.
- 3) GORENEK B, BAX J, BORIANI G, ET AL.; 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;19:1556-78.
- 4) GLOTZER TV, HELLKAMP AS, ZIMMERMAN J, ET AL.; MOST Investigators. 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.
- 5) CAPUCCI A, SANTINI M, PADELETTI L, ET AL.; Italian AT500 Registry Investigators. 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.
- 6) GLOTZER TV, DAOU EG, WYSE DG, 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.
- 7) SHANMUGAM 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. *EP Europace* 2012;14:230-7.
- 8) HEALEY JS, CONNOLLY SJ, GOLD MR, ET AL.; for the ASSERT Investigators. Subclinical atrial

- fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-9.
- 9) 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;35:508-16.
- 10) TURAKHIA MP, ZIEGLER PD, SCHMITT SK, ET AL. Atrial fibrillation burden and short-term risk of stroke: case-crossover analysis of continuously recorded heart rhythm from cardiac electronic implanted devices. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1040-7.
- 11) WITT CT, KRONBORG MB, NOHR EA, ET AL. Early detection of atrial high rate episodes predicts atrial fibrillation and thromboembolic events in patients with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2015;12:2368-75.
- 12) SWIRYN S, ORLOV MV, BENDITT DG, ET AL.; 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;134:1130-40.
- 13) VAN GELDER IC, HEALEY JS, CRIJNS HJGM, ET AL. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J* 2017;38:1339-44.
- 14) BORIANI, C. LAROCHE, I. DIEMBERGER I, ET AL. 'Real world' management and outcomes of patients with paroxysmal versus non-paroxysmal atrial fibrillation in Europe: the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Pilot Registry. *Europace* 2016;18:648-57.
- 15) STEINBERG BA, HELLKAMP AS, LOKHNYGINA Y, ET AL.; ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. 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.
- 16) AL-KHATIB SM, THOMAS L, WALLENTIN L, ET AL. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2013;34:2464-71.
- 17) LINK MS, GIUGLIANO RP, RUFF CT, ET AL.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (effective anticoagulation with Factor Xa next generation in atrial fibrillation- thrombolysis in myocardial infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10: e004267.
- 18) FLAKER G, EZEKOWITZ M, YUSUF S, ET AL. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:854-5.
- 19) ZHANG W, XIONG Y, YU L, ET AL. Meta-analysis of stroke and bleeding risk in patients with various atrial fibrillation patterns receiving oral anticoagulation. *Am J Cardiol* 2019;123: 922-8.
- 20) GANESAN AN, CHEW DP, HARTSHORNE T, ET AL. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:1591-602.