

Fibrillazione atriale non valvolare insorta entro le 48 ore: anticoagulazione dei pazienti a basso rischio.

Quando ci troviamo di fronte ad un paziente con fibrillazione atriale non valvolare (senza protesi meccaniche, né stenosi mitrale reumatica), dobbiamo porci alcune domande fondamentali:

- innanzitutto il paziente è stabile?
- Se la risposta è affermativa possiamo passare alla successiva, che determinerà la scelta tra il **controllo del ritmo** o il **controllo della frequenza**
- l'insorgenza della fibrillazione è databile **entro le 48 ore**?
- Infine dovremo porci il problema fondamentale dell'indicazione o meno alla terapia anticoagulante.

Per quanto riguarda il rischio tromboembolico a lungo termine, esistono degli score ben noti, che ci supportano nella decisione. Lo *score* CHADS2 è quello meglio validato, ma classifica molti pazienti (il 60%) come a rischio intermedio, lasciando un maggior margine di incertezza al giudizio clinico. Questo limite viene superato dal **CHADSVASC score**, che viene consigliato da tutte le linee guida per determinare il rischio tromboembolico ad 1 anno del nostro paziente. Parallelamente al rischio tromboembolico, bisognerà valutare attentamente il rischio di sanguinamento del paziente, e fare un corretto bilancio tra i due.

Nei casi di fibrillazione atriale insorta da > 48 ore, o se non è nota l'epoca di insorgenza, è sempre indicato un trattamento anticoagulante per 3 settimane prima e 4 settimane dopo la cardioversione elettrica o farmacologica.

La decisione è più difficile qualora ci troviamo di fronte a un paziente con FA insorta entro le 48 ore, che in base al CHADSVASC è nella categoria di rischio basso (con punteggio 0-1), che dunque non ha indicazione all'anticoagulazione a lungo termine; in tal caso bisogna procedere ad anticoagulazione peri-procedurale e nelle settimane successive alla cardioversione? E' infatti noto come, nel momento del ripristino del ritmo sinusale e nei giorni successivi, a causa dello *stunning* atriale, vi sia un aumentato rischio tromboembolico. In questo caso la capacità degli score esistenti di predire eventi avversi nel breve termine che segue una cardioversione di una fibrillazione atriale insorta acutamente, non è nota.

E infatti, su questo punto le diverse linee guida esistenti sul trattamento dell'FA riportano raccomandazioni discordanti tra loro, supportate da scarse evidenze. Ne riportiamo alcune ad esempio.

- **Linee guida ESC del 2010**, riviste nel **2012**: "Per i pazienti con FA che dura sicuramente da meno di 48 ore e senza fattori di rischio tromboembolici, eparina e.v. o eparina a basso peso molecolare a dose terapeutica possono essere considerate peri-cardioversione, senza necessità di terapia anticoagulante orale post cardioversione", classe IIb (l'efficacia non è ben stabilita dalle evidenze), livello di evidenza C (opinione di esperti, piccoli studi, studi retrospettivi)
- **Linee guida ESC 2016**: "Nei pazienti senza fattori di rischio per *stroke* l'anticoagulazione è raccomandata per 4 settimane dopo la cardioversione", classe I (raccomandato perché efficace), livello di evidenza B (dati da singolo RCT o grossi studi RCT)
- **Linee guida AHA/ACC/HRS del 2014**: "Con FA o flutter atriale insorti da meno di 48 ore e basso rischio tromboembolico, eparina e.v., eparina a basso peso molecolare o un nuovo anticoagulante orale o nessuna terapia antitrombotica possono essere considerate per la cardioversione", classe IIb (può essere considerato, il beneficio è superiore al rischio), livello C (opinione di esperti, *case studies*, *standard of care*)
- **Linee guida del 9 ° American College of Chest Physicians del 2012**: "Cominciare anticoagulante il prima possibile, proseguire per almeno 4 settimane, indipendentemente dal rischio tromboembolico del paziente", grado 2 C (evidenze contrastanti, parere degli esperti)
- **Linee guida Canadesi del 2010**: "Se FA < 48 i pazienti possono essere sottoposti a cardioversione senza precedente né successiva anticoagulazione. Nei pazienti ad alto rischio (valvola meccanica, valvulopatia reumatica, recente *stroke* o TIA) la cardioversione va rimandata dopo 3 settimane di

anticoagulazione, che va poi proseguita per le 4 settimane successive”, classe di raccomandazione/livello di evidenza non chiari

Appare dunque importante cercare di fare chiarezza su questo punto partendo dalla letteratura esistente.

Non vi sono studi che abbiano affrontato il problema dell’anticoagulazione esclusivamente peri-procedurale, sulla quale pertanto non esiste alcun tipo di evidenza.

Per quanto riguarda il rischio di complicanze tromboemboliche nei pazienti a basso rischio sottoposti a cardioversione di un’FA insorta entro le 48 ore in assenza di terapia anticoagulante, non esistono trials randomizzati e controllati, ma vi sono diversi studi osservazionali che riportano il dato che ci interessa.

La tabella seguente riassume le principali caratteristiche di tali studi (Tampieri et al, Intern Emerg Med 2018)

Table 4 Summary of data reported in relevant studies

[references]; Author; date	Design	Risk class score	No. cases	Mean age	Male %	Follow- up	Embolic events; rate (%); [95% CI]	Comments
[2] Decker et al. 2008	Prospective, randomized trial	NR	153	58	61	6 months	0; (0); [NR]	Small sample size
[3] Michael et al. 1999	Retrospective, cohort study	NR	289	64	54	7 days	0; (0); [NR]	Short-term follow-up. 16% of patients taking OAC
[4] Burton et al. 2004	Retrospective, records survey	NR	388	61	55	7 days	0; (0); [NR]	Short-term follow-up. 19% of patients taking OAC
[5] Stiell et al. 2010	Retrospective, cohort study	NR	660	64	55	7 days	0; (0); [NR]	Short-term follow-up. 33% of patients taking OAC
[6] Scheuremeyer et al. 2010	Retrospective, cohort study	CHADS2	400	57	74	30 days	0; (0); [0–0.8]	61% of patients had no risk factor (CHADS2 zero)
[7] Vinson et al. 2012	Prospective, cohort study	NR	206	64	60	30 days	2; (1); [0.1–3.5]	Both patients were not taking OAC although indicated
[12] Cristoni et al. 2011	Prospective, cohort study	CHADS2	322	67	48	6 months	2; (0.6); [NR]	Both patients were not taking OAC although at high embolic risk
[14] Weigner et al. 1997	Prospective, cohort study	NR	375	68	43	up to 7 days	3; (0.8); [0.2–2.4]	Three patients were not taking OAC despite their high risk class. Short-term follow-up
[15] Gallagher et al. 2002	Retrospective, cohort study	NR	198	63	68	30 days	1; (0.5); [NR]	Retrospective review of records
[21] Airaksinen et al. 2013	Retrospective, cohort study	CHADS2 CHA2DS2VASc	5116	61	63	30 days	38; (0.7); [0.5–1]	28/38 Patients were not taking OAC despite their high risk class (CHA2DS2VAS $\geq$ 2)

Eccetto l’ultimo, si tratta di studi di piccole dimensioni, che hanno arruolato poche centinaia di pazienti. Questo, oltre al fatto che si tratta di studi osservazionali, per lo più retrospettivi, rappresenta un evidente limite nelle evidenze che possiamo ricavarne, considerando che gli eventi tromboembolici hanno una bassa incidenza, che nei diversi studi varia dallo 0 all’1%. Inoltre, anche il *follow up* non è confrontabile tra i diversi studi, essendo variabile tra i 7 giorni e i 6 mesi.

Analizziamo in modo più approfondito lo studio del gruppo finlandese (Airaksinen et al del 2013), che rappresenta ad oggi, lo studio più grosso sull’argomento che ci interessa.

Si tratta di uno studio retrospettivo multicentrico che ha analizzato i dati relativi a 7660 cardioversioni consecutive in 3143 pazienti trattati in Pronto Soccorso per FA insorta entro le 48 h, con un *follow up* a 1 mese.

Di queste, 5116 cardioversioni sono state eseguite in assenza di terapia anticoagulante (né pre, né peri, né post procedurale), nell'88% dei casi si trattava di cardioversioni elettriche.

Sono stati registrati 38 eventi embolici (31 stroke, 7 ischemie sistemiche) e 4 TIA, per un totale di 0.7-0.8% di incidenza di complicanze.

Airaksinen et al.
Stroke and Cardioversion of Atrial Fibrillation

JACC Vol. 62, No. 13, 2013
September 24, 2013:1187-92

Table 2 Univariate and Multivariate Predictors of Definite Thromboembolism After Cardioversion for Atrial Fibrillation				
	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	p Value	OR (95% CI)	p Value
Age	1.07 (1.04–1.10)	<0.001	1.05 (1.02–1.08)	<0.001
Female	2.95 (1.54–5.65)	0.001	2.06 (1.06–3.98)	0.03
Heart failure	5.17 (2.02–13.20)	<0.001	2.85 (1.12–7.24)	0.03
Diabetes	3.11 (1.41–6.89)	0.005	2.28 (1.07–4.87)	0.03
Vascular disease	2.82 (1.48–5.40)	0.002	1.61 (0.82–3.15)	0.17
Aspirin or clopidogrel	2.07 (1.05–4.07)	0.04		

CI = confidence interval; OR = odds ratio.

All'analisi univariata e multivariata, i fattori che sono risultati essere associati in modo significativo al rischio tromboembolico sono l'età, il sesso femminile, la presenza di scompenso cardiaco e di diabete.

In particolare, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco e diabete contemporaneamente, il rischio tromboembolico sale al 9.8%. Al contrario, nei pazienti senza co-patologie e con età inferiore a 60 anni, il rischio scende allo 0.2%.

Un sottostudio del precedente (**Gronberg, Am J Cardiol 2016**) ha applicato gli *score* di rischio ai pazienti arruolati nello studio, con l'obiettivo di determinare l'utilità del CHADSVASC nel predire il rischio di complicanze tromboemboliche dopo una cardioversione di FA insorta acutamente.

	Eventi nei pz scoagulati (%)	Eventi nei pz non scoagulati (%)	p
Totali	3/2298 (0.1%)	38/5362 (0.7%)	0.001
CHA2DS2VASc 0-1	0/590 (0.0%)	10/2772 (0.4%)	0.23
CHA2DS2VASc ≥ 2	3/1708 (0.2%)	28/2590 (1.1%)	0.001

Da questi dati sembrerebbe pertanto che nei pazienti con CHADSVASC score 0-1 che non vengono anticoagulati dopo la cardioversione, il rischio tromboembolico ad 1 mese sia dello 0,4%, che non raggiunge una differenza statisticamente significativa rispetto al rischio dei pazienti con medesima classe di rischio, che vengono anticoagulati dopo la procedura.

Un ulteriore sottostudio (**Nuotio, JAMA 2014**) ha analizzato invece il rischio tromboembolico in base al tempo di insorgenza dell'FA, suddividendo i pazienti in: insorgenza entro le 12 h, tra le 12 e le 24 h e oltre le 24 h.

Table 1. Time to Cardioversion for Acute Atrial Fibrillation and Thromboembolic Complications^a

	Total No. of Patients	No. (%) of Patients by Time to Cardioversion ^b			P Value ^c
		<12 h	12-24 h	24-48 h	
Thromboembolic complications	38	8 (0.3) [0.1-0.6]	1 (1.1) [0.1-1.6]	9 (1.1) [0.4-1.8]	.004
By sex					
Female	22	3 (0.4) [0-0.8]	13 (2.4) [1.1-3.6]	6 (2.5) [0.5-4.6]	.001
Male	16	5 (0.3) [0-0.6]	8 (0.6) [0.2-1.0]	3 (0.5) [0-1.1]	.48
By CHADS ₂ score					
0-1	25	4 (0.2) [0-0.4]	15 (1.0) [0.5-1.5]	6 (0.9) [0.2-1.6]	.006
>1	13	4 (1.0) [0-2.0]	6 (2.0) [0.4-3.7]	3 (1.9) [0-4.1]	.50
By CHA ₂ DS ₂ -VASc score					
0-1	10	2 (0.2) [0-0.4]	4 (0.4) [0-0.8]	4 (0.9) [0-1.8]	.06
>1	28	6 (0.5) [0.1-0.9]	17 (2.0) [1.1-2.9]	5 (1.2) [0.2-2.3]	.008

Questi dati indicherebbero un rischio minore (0,3%) per i pazienti in cui l'FA sia insorta **entro le 12 ore** precedenti rispetto a quelli in cui è insorta tra le 12 e le 48 ore.

Dobbiamo poi considerare altri due elementi chiave nella nostra analisi. Il rischio emorragico a cui sottoponiamo il nostro paziente, anticoagulandolo per 4 settimane, che varierà ovviamente in base alle caratteristiche del paziente.

Inoltre dobbiamo tenere conto che anche nei pazienti anticoagulati sottoposti a cardioversione, persiste comunque un rischio tromboembolico, che nei vari studi randomizzati e controllati presenti in letteratura, varia dallo 0.3% allo 0.8% (Nagarakanti, Circulation 2017, Klein, NEJM 2001).

Tentiamo ora di concludere questa problema, davvero non di facile soluzione, e che resta comunque aperto al dibattito e, speriamo, a nuovi contributi da parte della letteratura.

Le evidenze della letteratura che ci aiutano a trovare una risposta alla nostra domanda sono scarse. Sarebbe necessario un grosso studio randomizzato controllato che, per raggiungere una sufficiente potenza statistica, dovrebbe arruolare diverse migliaia di pazienti. Uno studio di questo tipo difficilmente verrà realizzato, considerando i costi elevati e il fatto che le conclusioni dello studio potrebbero essere quelle di non anticoagulare questi pazienti, oppure di anticoagularli al massimo per 4 settimane.

Nei pazienti a basso rischio tromboembolico, appare ragionevole eseguire la cardioversione precoce di un'FA insorta entro 48 ore in assenza di terapia anticoagulante, dato che il rischio tromboembolico è simile ai pazienti che vengono anticoagulati. Non è però facile definire questo "basso rischio", anche se evidenze molto limitate sembrano indicare una buona correlazione con valori di CHA₂DS₂VASc compresi tra 0 e 1.

In assenza di evidenze certe diventa ancora più importante ritagliare la scelta sul paziente, eventualmente considerando anche altri fattori potenzialmente a rischio per eventi tromboembolici, che non rientrano nel CHADSVASC (es tabagismo, valori di pressione *border line*, dati ecocardiografici quali il diametro atriale ecc); valutare attentamente il rischio emorragico del paziente, anche in questo caso considerando non solo i fattori classici dell'HASBLED ma la complessità del paziente (trattandosi di pazienti giovani ad esempio se svolge un lavoro a rischio di traumi, se va in moto, ecc...).

Considerare infine anche il tempo di insorgenza dell'FA come fattore prognostico, positivo quanto più è precoce, in particolare entro le 12 ore, negativo quanto più si avvicina alle 48 ore.

Di fronte all'incertezza appare in ogni caso fondamentale la condivisione della scelta con il paziente, anche in base alle sue preferenze.

Nel caso clinico in questione (paziente di 51 anni, CHADSC score = 0, fibrillazione atriale insorta da circa 4 ore, senza evidenza di cardiopatia strutturale, né valvulopatia all'ecoscopia cardiaca), si è optato per una cardioversione farmacologica con Flecainide e.v.

Di fronte al dilemma se anticoagulare o no, considerando il rischio embolico molto basso e il fatto che l'aritmia era insorta da poche ore, si è deciso di non effettuare nessun trattamento anticoagulante peri e post-cardioversione.

Punti CHIAVE

E' indicata l'anticoagulazione peri-cardioversione e nelle settimane successive alla cardioversione nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, stabile e insorta entro le 48 ore?

Per quanto riguarda il rischio tromboembolico a lungo termine esistono degli score ben noti, per esempio il noto **CHADSVASC score**, che viene consigliato da tutte le linee guida per determinare il rischio tromboembolico ad 1 anno del nostro paziente.

Alcuni studi hanno utilizzato lo stesso score per predire il rischio di complicanze tromboemboliche dopo una cardioversione di FA insorta acutamente.

Pertanto, cosa fare se il nostro paziente con FA non valvolare insorta entro le 48 ore ha un CHADSVASC score nella categoria di rischio basso (punteggio 0-1)?

E' noto che nel momento del ripristino del ritmo sinusale e nei giorni successivi, a causa dello *stunning* atriale, vi sia un aumentato rischio tromboembolico.

Non esistono studi randomizzati e controllati a riguardo, pertanto le raccomandazioni delle linee guide sono alquanto confondenti. Analizziamone le ultime linee guide europee e americane:

- **Linee guida ESC 2016:** "Nei pazienti senza fattori di rischio per *stroke* l'anticoagulazione è raccomandata per 4 settimane dopo la cardioversione", **classe I** (raccomandato perché efficace), livello di evidenza B (dati da singolo RCT o grossi studi RCT)
- **Linee guida AHA/ACC/HRS del 2014:** "Con FA o flutter atriale insorti da meno di 48 ore e basso rischio tromboembolico, eparina e.v., eparina a basso peso molecolare o un nuovo anticoagulante orale o nessuna terapia antitrombotica possono essere considerate per la cardioversione", **classe IIb** (può essere considerato, il beneficio è superiore al rischio), **livello C** (opinione di esperti, *case studies*, *standard of care*)

Gli studi più importanti sull'argomento (uno studio retrospettivo multicentrico, Airaksinen 2013 e due suoi sottostudi) hanno documentato un'incidenza di eventi embolici pari al 0.7-0.8% in pazienti sottoposti a cardioversione in assenza di anticoagulazione. Inoltre, pazienti con CHADSVASC score basso (0-1) che non vengono anticoagulati dopo la cardioversione, il rischio tromboembolico ad 1 mese è dello 0,4%, senza differenza statisticamente significativa rispetto ai pazienti con medesima classe di rischio, che vengono anticoagulati dopo la procedura.

I fattori associati in modo significativo al rischio tromboembolico sono l'età, il Sesso femminile, la presenza di scompenso cardiaco e di diabete.

Inoltre, il rischio di complicanze è minore per i pazienti in cui l'FA sia insorta **entro le 12 ore**, rispetto a quelli in cui è insorta tra le 12 e le 48 ore.

Bibliografia consigliata:

- **Linee guida ESC 2016** 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.
- **Linee guida AHA/ACC/HRS 2014** '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(21):e1-76.
- **Time to Cardioversion for Acute Atrial Fibrillation and Thromboembolic Complications**, Nuotio et al, JAMA 2014
- **Safety of cardioversion in atrial fibrillation lasting less than 48 h without postprocedural anticoagulation in patients at low cardioembolic risk**. Tampieri A, et al. , Intern Emerg Med. 2018;13(1):87-93.
- **Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study**, Airaksinen KE et al, J Am Coll Cardiol. 2013;62(13):1187-92
- **Anticoagulation, CHA2DS2VASc Score, and Thromboembolic Risk of Cardioversion of Acute Atrial Fibrillation (from the FinCV Study)**. Grönberg T et al. Am J Cardiol. 2016;117(8):1294-8.

Link per scaricare gli articoli:

<https://drive.google.com/open?id=11gFB0TcOsimDaS1c8k-2wqzhWgwUq6iF>