

LA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Allegato A

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. 06 del 13/03/2025



Regione Toscana



Articolazione funzionale dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell'art. 49 ter della l.r. 40/2005:

- a) Coordinatore;
- b) Ufficio di coordinamento;
- c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell'OTGC
Prof. Stefano Grifoni

Supporto amministrativo:
Roberta Bottai
Stefania Della Luna
Giuseppina Agata Stella

Il presente documento è stato prodotto da un gruppo multidisciplinare di esperti su mandato dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico (istituito con Legge regionale 24 febbraio 2005 n. 40, modificata con Legge regionale 25 luglio 2017 n. 36).
L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Regione Toscana al seguente indirizzo: <http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>
Chiunque è autorizzato, per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché ne citi la fonte.

Organismo Toscano per il Governo Clinico
Via T. Alderotti, 26/n
50139 Firenze (FI)
segreteriaotgc@regione.toscana.it

Task force che ha partecipato alla redazione del progetto:

Giulio Zucchelli (coordinatore), Elisabetta Alti (revisore), Marisa Carluccio, Raffaele De Caterina, Raffaele De Lucia, Andrea Di Cori, Paolo Francesconi, Marzia Giaccardi, Gino Grifoni, Giacinta Guarini (revisore), Domenica Mamone, Pasquale Notarstefano, Emilio Pasanisi, Marcello Piacenti, Paolo Pieragnoli, Luca Segreti, Stefano Viani, Valerio Zacà, Matteo Parollo (revisore).

SOMMARIO

DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE _____	4
EPIDEMIOLOGIA: DATI DI LETTERATURA E REGIONALI _____	8
CARATTERISTICHE CLINICHE E SCALE DI VALUTAZIONE DEI SINTOMI _____	10
SCREENING E VALUTAZIONE DIAGNOSTICA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE _____	16
L'APPROCCIO SISTEMATICO NEL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE _____	28
LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE E LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO ED EMORRAGICO _____	39
IL CONTROLLO DELLA FREQUENZA CARDIACA: DAI FARMACI ALL'ABLATE AND PACE _____	57
IL CONTROLLO DEL RITMO: RUOLO DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA ANTIARITMICA NELLA PROFILASSI _____	63
IL CONTROLLO DEL RITMO: RUOLO DELLA CARDIOVERSIONE FARMACOLOGICA ED ELETTRICA _____	72
ABLAZIONE TRANSCATETERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE _____	82
APPLICAZIONE DI VALUE-BASED MEDICINE NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE _____	93
INDICATORI DI QUALITÀ PER LA DIAGNOSI E GESTIONE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE _____	96

DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più comune al mondo ed è responsabile di una significativa morbilità e mortalità. La FA è una aritmia sopraventricolare con una attività atriale rapida (300-500 bpm) non coordinata, che fa perdere la capacità contrattile atriale.

Caratteristiche elettrocardiografiche della FA sono:

- Intervallo R-R irregolare (quando è presente una conduzione atrioventricolare)
- Assenza di onde P
- Attività elettrica atriale irregolare e non riproducibile

La FA subclinica è diagnosticata in soggetti che non riferiscono sintomi compatibili con la fibrillazione atriale e senza storia personale di fibrillazione atriale e l'aritmia è generalmente documentata da dispositivi impiantati (pacemaker, ICD o loop recorder) o dispositivi portatili per registrazione ECG a singolo o multiplo elettrodo. In caso la FA sia documentata da ECG a 12 derivazioni può essere definita clinica, ma le ultime linee guida americane ritengono che tale distinzione (clinica e non clinica) stia perdendo significato in quanto l'utilizzo di dispositivi portatili per la diagnosi di FA sta diventando sempre più capillare. La FA secondo le recenti linee guida viene suddivisa in "stadi" e tale classificazione mira a correggere le carenze della precedente, riconoscendola come una malattia progressiva, che richiede strategie diverse a seconda delle fasi, dalla prevenzione allo screening, al controllo del ritmo, fino al controllo della frequenza cardiaca (Figura 1).

- Stadio 1: A rischio di FA (presenza di fattori di rischio associati all'aritmia);
- Stadio 2: Pre-FA (evidenza di reperti strutturali o elettrici che rendono un paziente suscettibile alla FA);
- Stadio 3: FA (che comprende pazienti con FA parossistica, persistente e persistente di lunga data), suddivisa in 4 "sotto-stadi";
- Stadio 4: FA permanente.

Le diverse fasi definiscono meglio la FA come una malattia progressiva ed evidenziano la necessità di affrontarla sin dall'esordio, sottolineando soprattutto l'importanza della prevenzione, della gestione dei fattori di rischio e della tempistica per lo screening dei pazienti a più alto rischio. Da notare che le fasi non si escludono a vicenda.

In particolare, è bene suddividere le forme di fibrillazione atriale in:

- Primo episodio di FA (documentato, indipendentemente dai sintomi);
- FA parossistica (intermittente e che termina entro 7 giorni dall'insorgenza);
- FA persistente (che dura oltre 7 giorni e richiede l'intervento medico), quando una "persistente" diventa "parossistica" grazie all'intervento medico, deve essere definita persistente per una migliore stratificazione prognostica e definizione terapeutica;

- FA persistente “di lunga durata” è quella forma che dura oltre 12 mesi dall’insorgenza, compresa quella trattata con successo con l’ablazione transcatetere;
- FA permanente quando medico e paziente decidono consensualmente di abbandonare la strategia del controllo del ritmo (nel ripristino del ritmo sinusale) e proseguire con il controllo della risposta ventricolare. Tale condizione è quindi una situazione “terapeutica” piuttosto che forma fisiopatologicamente distinta.

È da considerarsi obsoleto il termine FA “cronica”, sostituito da persistente e permanente in base alla durata dell’aritmia e dalla scelta terapeutica. Non si usa distinguere le forme in “valvolare” e “non valvolare” (FANV), perché confondenti e ancora tema di dibattito in ambito clinico in quanto rimane complesso risalire con certezza alla patogenesi dell’aritmia. Allo stesso tempo la definizione FANV implica un’indicazione alla terapia con anticoagulanti diretti, attualmente controindicata solo per i pazienti con stenosi mitralica di grado almeno moderato e per i portatori di protesi valvolare meccanica.

Infine, andrebbe abbandonato anche il termine FA “isolata” (o “lone”), utilizzato per descrivere l’aritmia che insorge nel paziente giovane e senza cardiopatia organica, con un rischio tromboembolico basso, che spesso porta a sottovalutare la malattia e non consente il corretto inquadramento diagnostico e terapeutico.

La FA entra in diagnosi differenziale con altre aritmie sopraventricolari in cui gli intervalli RR possono essere rapidi ed irregolari, simulando così una FA:

- La Tachicardia atriale (TA): è un ritmo atriale regolare una frequenza costante >100 battiti al minuto (bpm) con onde P evidenti e sequenze di attivazione atriale che nascono al di fuori del nodo senoatriale. Le TA focali derivano da un unico sito distinto all’interno dell’atrio di sinistra o di destra, a differenza delle aritmie atriali da macrorientro e della FA, che coinvolgono più siti o circuiti più grandi. Nella TA multifocale, la sequenza di attivazione atriale e la morfologia dell’onda P variano;
- Il flutter atriale (FLA), noto anche come “tipico” o “istmo cavotricuspide (ICT)-dipendente”, coinvolge un circuito da macrorientro attorno all’anello della tricuspide che attraversa l’istmo CT. Questa è l’aritmia che presenta all’ECG il classico riscontro di onde di flutter “a dente di sega” nelle derivazioni inferiori quando il circuito va in senso antiorario (FLA tipico comune). Si definisce invece “tipico non comune” lo stesso circuito percorso in senso orario, mentre si parla di FLA “atipico”, noto anche come “non-cavotricuspide dipendente” quando non viene coinvolto l’istmo CT. Il Flutter atriale era precedentemente classificato come tipo I o tipo II ma quella terminologia non dovrebbe essere più utilizzata.

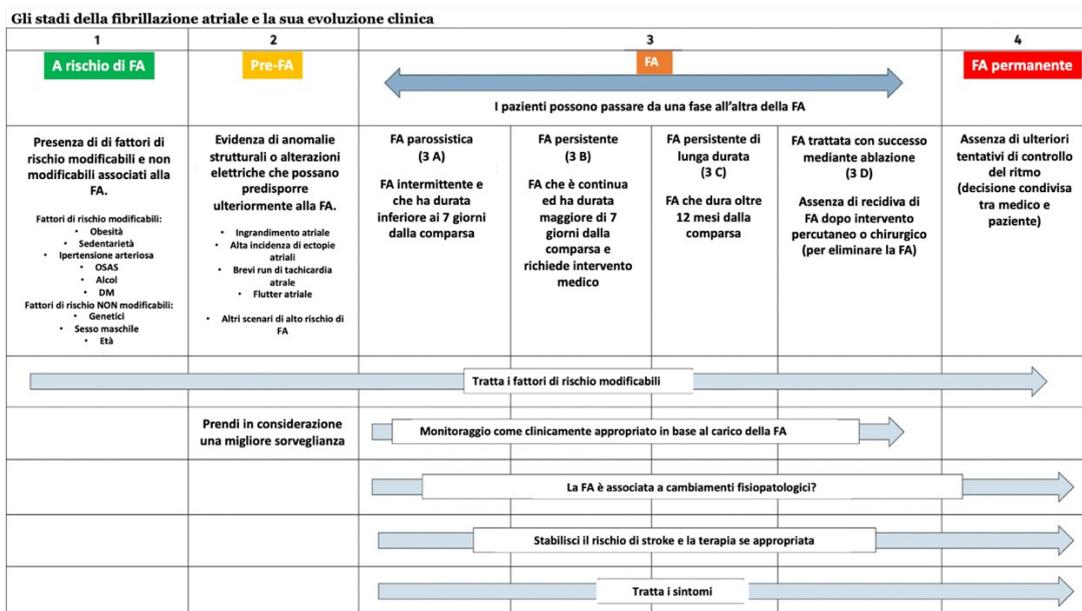


Figura 1: Gli stadi della fibrillazione atriale e la sua evoluzione clinica. Modificata da Joglar JA et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation

Formulazione del quesito

Quali sono gli stadi della fibrillazione atriale (FA)?

Formulazione dei criteri diagnostici/classificazione

- Stadio 1: *A rischio di FA* (presenza di fattori di rischio associati all'aritmia);
- Stadio 2: *Pre-FA* (evidenza di reperti strutturali o elettrici che rendono un paziente suscettibile alla FA);
- Stadio 3: *FA* (che comprende pazienti con *FA parossistica*, *persistente* e *persistente di lunga data*)

Confronto con le linee guida esistenti

1.1 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con i criteri diagnostici/la classificazione proposta?

Sì No

Se No, specificare:

I criteri diagnostici proposti sono in linea con le recenti linee guida americane (2023), mentre differiscono da quelle precedenti europee (ESC 2020)

1.2 Se le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti non sono in linea con i criteri diagnostici/la classificazione proposta, come si motivano le differenze?

La FA secondo le recenti linee guida americane viene suddivisa in “stadi” e tale classificazione mira a correggere le carenze della precedente, riconoscendola come una malattia progressiva, che richiede strategie diverse a seconda delle fasi, dalla prevenzione allo screening, al controllo del ritmo, fino al controllo della frequenza cardiaca.

Formulazione del quesito

Quali sono i termini da abbandonare nella definizione della fibrillazione atriale (FA)?

Formulazione dei criteri diagnostici/classificazione

- FA cronica
- FA non valvolare
- FA isolata

Confronto con le linee guida esistenti

1.1 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con i criteri diagnostici/la classificazione proposta?

Sì No

I criteri diagnostici proposti sono in linea con le recenti linee guida sia americane, che europee.

Bibliografia

1. Joglar JA et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156.

EPIDEMIOLOGIA: DATI DI LETTERATURA E REGIONALI

La fibrillazione atriale (FA) è una sfida cruciale per la salute pubblica del ventunesimo secolo considerati i numeri da vera e propria epidemia cardiovascolare, l'aumentato rischio di morbi-mortalità e l'impatto economico per i governi a livello globale associati a questo disturbo del ritmo cardiaco. Nonostante i progressi nella diagnosi e terapia di questa condizione cardiaca, la FA è ancora una delle maggiori cause di ictus ischemico, scompenso cardiaco e morbi-mortalità per cause cardiovascolari. Inoltre, la FA è indipendentemente associata con un aumentato rischio di deficit cognitivo, depressione, ridotta qualità della vita, frequenti ospedalizzazioni/accessi in Pronto Soccorso.

L'attuale prevalenza della FA nella popolazione generale è 1-3% ma aumenta con l'età (fino al 9% e al 17% nei soggetti di età ≥ 65 e ≥ 80 anni, rispettivamente), la presenza di fattori di rischio specifici e co-morbilità, il genere maschile, e varia in base all'etnia, l'area geografica e, sensibilmente, in base alla metodica di screening utilizzata. La reale prevalenza e incidenza di malattia è infatti confidentemente sottostimata considerati i molti casi asintomatici nei quali la diagnosi è, potenzialmente e tardivamente, possibile solo dopo l'occorrenza di complicanze. Lo sviluppo tecnologico e della salute digitale parallelamente ad un aumentata sensibilizzazione e consapevolezza del problema sanitario sta contribuendo e contribuirà sempre di più a produrre dati epidemiologici più accurati con significative ricadute cliniche. I dati dello studio Global Burden of Disease per l'anno 2019 indicavano 59.70 milioni (95% intervallo di incertezza 45.73-75.29 milioni) di pazienti a livello mondiale affetti da FA/flutter atriale, con 4.72 milioni (95% intervallo di incertezza 3.64-5.96 milioni) e 0.315 milioni di morti (95% intervallo di incertezza 0.268-0.361 milioni) e 8.39 milioni di anni corretti per disabilità (DALYs) (95% intervallo di incertezza 6.69-10.54 milioni). I principali fattori di rischio per morte e DALYs attribuibili a FA/flutter atriale nel 2019 sono stati l'ipertensione sistolica, un alto indice di massa corporea, l'uso di alcol, l'abitudine tabagica e una dieta ricca di sodio. Complessivamente i numeri della FA sono stati in costante crescita negli ultimi trenta anni come testimoniato da un aumento quasi esponenziale dei casi prevalenti dal 1990 al 2019: 19.1 milioni nel 1990, 37,6 milioni nel 2017. Studi di proiezione indicano che anche il rischio di sviluppare la FA nel corso di tutta la vita varia al variare di età, genere ed etnia, essendo del 36% e 30%, rispettivamente, negli uomini e nelle donne all'età di 40-45 anni ed essendo più alto nei caucasici che negli afroamericani. Inoltre, si stima che tra il 2030 ed il 2034, l'incidenza globale di FA/flutter atriale sarà di 16.08 milioni e 16.85 milioni nei pazienti di genere maschile e femminile, rispettivamente, con un numero di morti totali di 1.01 milioni e 1.49 milioni categorizzato per genere. A livello europeo, secondo una proiezione, il numero di soggetti affetti da FA nel 2030 raggiungerà i 14-17 milioni, più del doppio del 2010.

Nel 2016 uno studio su oltre 6000 pazienti ultrasessantacinquenni provenienti dalle cure primarie in 3 diverse aree geografiche italiane, di cui 2009 dalla Toscana, sottoposti a screening sistematico ed opportunistico per FA, ha riportato una prevalenza di malattia del 7.3% nella popolazione generale >65 anni, per una stima totale di circa 1.08 milioni di pazienti affetti da FA. Considerando una prevalenza stabile tale cifra è destinata a salire del 75% fino a circa 1.9 milioni di pazienti ultrasessantacinquenni affetti da FA nel 2060. Oltre la metà dei casi prevalenti di FA coinvolge pazienti >80 anni di età, il 53.5% nel 2016 stimati al 69.6% nel 2060.

Recentissimi dati relativi alla popolazione della Regione Toscana, elaborati dall'Agenzia Regionale di Sanità utilizzando dati sanitari correnti, riportano, all'01/01/2023, 84777 casi prevalenti di FA in soggetti di età >16 anni, 20304 casi in più rispetto al 2019 con una prevalenza standardizzata per età che è passata da 1.8% a 2.3% circa. I numeri toscani, identificati attraverso i dati prescrittivi della terapia anticoagulante orale (antagonisti della vitamina K e anticoagulanti orali diretti) escludendo diagnosi amministrative di patologie che non fossero FA, risultano pertanto in linea con la prevalenza globale di malattia della letteratura.

Il tasso di mortalità per tutte le cause dei pazienti con FA nell'anno di osservazione, standardizzato per età, è stato 7.4% nel 2023, in linea con il 7.2% circa del 2019, così come sostanzialmente stabili si sono mantenuti i tassi di mortalità prematura (in pazienti <75 anni di età), pari a 0.6% circa, sia nel 2023 che nel 2019. Parallelamente si è mantenuto stabile il tasso di ospedalizzazione per ictus ischemico (0.6%) mentre in lieve riduzione quello per ictus emorragico (0.3% vs. 0.4%) tra il 2023 e il 2019. Nel 2023, tra gli 84777 assistiti con FA sono stati molto frequenti il ricorso al Pronto Soccorso, con quasi 51788 accessi per tutte le cause, eccetto traumatismi ed avvelenamenti, registrati (più frequenti rispetto alle circa 19278 visite/televisite cardiologiche erogate), e la necessità di ricovero non correlato a procedure terapeutiche interventistiche, con oltre 18383 ricoveri ospedalieri con DRG medici per una spesa di oltre 57 milioni di euro che rappresenta poco meno della metà dei 118 milioni di euro di spesa complessiva annuale sostenuta per l'assistenza ospedaliera in questi pazienti.

Bibliografia

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014;129:837–847.
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):946-52.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(25): 2982–3021.
4. Freedman B, et al. World Heart Federation Roadmap on Atrial Fibrillation – A 2020 Update. *Global Heart*. 2021; 16(1): 41.
5. Kalarus Z, Mairesse GH, Sokal A, Boriani G, Średniawa B, Casado-Arroyo R, Wachter R, Frommeyer G, Traykov V, Dargès N, Lip GYH, Boersma L, Peichl P, Dobrev D, Bulava A, Blomström-Lundqvist C, de Groot NMS, Schnabel R, Heinzel F, Van Gelder IC, Carbuccichio C, Shah D, Eckardt L. Searching for atrial fibrillation: looking harder, looking longer, and in increasingly sophisticated ways. An EHRA position paper. *Europace*. 2023 Feb 8;25(1):185-198.
6. Linz D, Gawalko M, Betz K, Hendriks JM, Lip GYH, Vinter N, Guo Y, Johnsen S. Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health. *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Feb 1;37:100786.
7. Li, H., Song, X., Liang, Y. et al. Global, regional, and national burden of disease study of atrial fibrillation/flutter, 1990–2019: results from a global burden of disease study, 2019. *BMC Public Health* 22, 2015 (2022).
8. Wang L, Ze F, Li J, Mi L, Han B, Niu H, et al. Trends of global burden of atrial fibrillation/flutter from global burden of disease study 2017. *Heart*. 2021;107(11):881–7.
9. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013; 34(35): 2746–51.
10. Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, Zaninelli A, Baldereschi M, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: The FAI Project. *Europace*. 2019; 21(10): 1468–75.
11. PROTer-MaCro – Fibrillazione Atriale Non Ventricolare, disponibile su https://visual.ars.toscana.it/proter_macro/?_inputs_&sidebar=%22c_7%22&liv=%225AFT%22&asl=%220%22&guida_differenza=0&differenza=%2201%2F01%2F2023-01%2F01%2F2022%22&evidenzia=%220%22&plotly_afterplot-S=%22%5C%22graf_sintesi%5C%22%22

CARATTERISTICHE CLINICHE E SCALE DI VALUTAZIONE DEI SINTOMI

CARATTERISTICHE CLINICHE

I sintomi collegati alla FA sono il principale *driver* della richiesta di valutazione medica. Un gruppo di pazienti può rimanere asintomatico (fino al 30%) e l'aritmia può essere un riscontro accidentale in corso di complicanza (es. stroke).

Le manifestazioni cliniche della FA vanno da

- Comparsa di disordini con effetto rilevante sul *burden* di malattia ed *outcome* (infarto miocardico tipo 2, stroke, scompenso cardiaco e morte);
- A sintomi legati alla sola turba del ritmo con impatto variabile sulle attività quotidiane e la qualità della vita (QoL).

Pur essendo collegata ad un aumento della mortalità (di 2 volte circa nelle donne e 1.5 volte nell'uomo) la FA mostra il suo impatto prevalentemente sulla morbilità, in relazione ai sintomi ad essa correlati: palpitazioni, dispnea, costrizione toracica, turbe di coscienza, astenia ed intolleranza all'esercizio fisico. L'impatto dell'aritmia sulla QoL deriva da un lato dalle malattie strutturali coesistenti e dai fattori di rischio sottostanti spesso non sufficientemente trattati (es. ipertensione), dall'altro da caratteristiche individuali psicologiche del paziente. In ogni caso la severità dei sintomi influenza la prognosi cardiovascolare attraverso l'impatto sulle ospedalizzazioni.

I quadri sintomatologici generali e i principali outcome possono essere riassunti in:

- palpitazioni
- scompenso cardiaco
- ospedalizzazione
- stroke
- decadimento cognitivo-demenza
- morte

Palpitazioni: il cardiopalmo, associato o no a dispnea e intolleranza all'esercizio fisico rappresenta la manifestazione clinica più frequente dell'aritmia. I pazienti con forme parossistiche più frequentemente manifestano cardiopalmo (80%) mentre le forme permanenti sono sintomatiche nel 55-70% dei casi e nella metà di essi i sintomi prevalenti risultano la dispnea, astenia ed intolleranza allo sforzo. I sintomi, come già sottolineato, non di rado sono legati ad un inadeguato trattamento delle condizioni sottostanti (ipertensione arteriosa o scompenso cardiaco). In ogni caso il sintomo palpitazioni è collegato ad un minor rischio di mortalità mentre lo stato di asintomaticità appare collegato ad una prognosi peggiore. Nelle forme permanenti di FA la severità dei sintomi correla con prognosi peggiori e più che il trattamento intensivo nel controllo dell'aritmia è il controllo della malattia sottostante (es. scompenso cardiaco) che ha un impatto favorevole sui sintomi e la qualità della vita.

Stroke ed embolismo sistemico: in circa il 20-30% dei pazienti con stroke ischemico viene riconosciuta la presenza di FA. Peraltro, gli stroke collegati alla FA sono tipicamente gravi con elevata mortalità e costi socio-sanitari. La relazione temporale tra diagnosi di FA e lo stroke ischemico non è ben definita; benché recenti studi di coorte sembrino suggerire un clustering temporale tra lo stroke ischemico e l'epoca della

diagnosi clinica di FA, tale legame temporale è rilevabile solo in una minoranza di pazienti. Va riconosciuto che stroke e FA condividono numerosi fattori di rischio il cui trattamento intensivo in ogni caso migliora significativamente la prognosi. Per quanto riguarda l'embolismo arterioso periferico, la FA come causa riguarda il 12% di tutti gli eventi embolici; tuttavia, ad esso è legato un rischio di morte paragonabile all'ictus ischemico (60% degli emboli sistemici riguardano gli arti inferiori, 30% i vasi mesenterici, e solo l'1% le estremità superiori).

Disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco (HF): la prevalenza dello scompenso cardiaco è riportata tra il 30% e il 56%, rispettivamente nelle forme parossistiche e nelle forme permanenti di FA. L'incidenza di HF è circa due volte più alta nei pazienti con FA rispetto ai soggetti non-FA. L'aritmia è sia un marker che un fattore di rischio per lo scompenso cardiaco e può sia causarlo che peggiorarne la prognosi. Se nello scompenso a frazione di eiezione ridotta l'attivazione neuro-umorale e i meccanismi emodinamici perpetuano il circolo vizioso FA-HF, nello scompenso a frazione di eiezione preservata sono i comuni fattori di rischio (ipertensione, invecchiamento, obesità, sesso femminile) a intrecciare le due manifestazioni cliniche. L'incidenza di FA nei pazienti con HF aumenta progressivamente con il diminuire della frazione di eiezione, ne peggiora la prognosi e ne aumenta il rischio di ospedalizzazione.

Ospedalizzazione, QoL e stato funzionale: studi di coorte hanno dimostrato che gran parte dei pazienti (60%) sono sintomatici e che la severità dei sintomi correla con il tasso di ospedalizzazione ma non con la mortalità. Allo stesso modo, una compromissione dello stato funzionale e una peggiore qualità della vita influenzano il tasso di ospedalizzazione. I sintomi che maggiormente impattano sulla qualità della vita sono la dispnea, l'intolleranza all'esercizio e l'oppressione toracica; essi richiedono conseguentemente un trattamento aggressivo. L'ospedalizzazione riguarda circa il 30% dei pazienti (una volta all'anno), mentre il 10% dei pazienti può richiedere due o più accessi ospedalieri all'anno. Il costo dell'assistenza è legato alla durata della ospedalizzazione e all'utilizzo di procedure legate al trattamento delle comorbidità.

Deterioramento cognitivo e demenza: dati osservazionali suggeriscono che la FA sia associata a deterioramento cognitivo e demenza indipendentemente dallo stroke e dalle comorbidità condivise, in particolare in soggetti con FA permanente. I meccanismi proposti includono infarti cerebrali silenti, ipoperfusione cerebrale, microemorragie e fattori genetici. L'associazione tra volumi atriali e deterioramento cognitivo supporterebbe il ruolo dei microinfarti silenti. Se il trattamento con anticoagulanti diretti sia in grado di ridurre il rischio di demenza è attualmente oggetto di studio.

Morte: in studi di comunità è dimostrato che, rispetto a individui dello stesso sesso ed età, l'occorrenza di FA aumenta il rischio di morte a 30 e 90 giorni, sebbene si annulli ad 1 anno dalla diagnosi; i dati inoltre dimostrano che tale eccesso di rischio non si è ridotto nel tempo (anni 2000 verso 2010). Il rischio di morte collegato alla fibrillazione atriale è maggiore per bassi livelli di istruzione, nei soggetti maschi non sposati o divorziati e in alcuni gruppi etnici. Sembra cruciale il ruolo della precoce identificazione e trattamento delle co-morbidità (in particolare dello scompenso cardiaco) che sottendono all'eccesso di rischio.

LE SCALE DI VALUTAZIONE DEI SINTOMI

I sintomi legati alla FA variano da nessuno a sintomi disabilitanti e le decisioni di controllo del ritmo (inclusa la terapia ablativa) sono influenzate prevalentemente dalla severità dei sintomi. La relazione tra aritmia e sintomi (soprattutto se non specifici come fiato corto, fatica, toracalgia, etc.) deve essere attentamente verificata poiché i sintomi possono più spesso essere collegati a problematiche cardiovascolari sottostanti

non adeguatamente trattate. In alcuni pazienti una registrazione ECG prolungata è raccomandabile al fine di verificare un adeguato controllo della frequenza cardiaca o per correlare la sintomatologia con l'insorgenza degli episodi di FA. Talora, tale associazione può essere verificata solo retrospettivamente dopo un efficace ripristino del ritmo sinusale.

Le scale di valutazione dei sintomi possono essere di ausilio per standardizzarne la valutazione e studiarne l'impatto sulle attività quotidiane. Esse costituiscono uno strumento per una medicina centrata sul paziente, e rappresentano un mezzo utile alla corretta allocazione delle risorse da indirizzare a gruppi di pazienti di gestione più complessa e con prognosi peggiore.

Quantizzare la QoL e includere la percezione psicologica soggettiva del paziente impatta sul ricorso all'ospedalizzazione e sul costo delle cure. Nelle scale di valutazione dei sintomi, è stato dimostrato che la personalità D (*distressed type personality*) presenti QoL peggiori, un eccesso di *arousal*, di recidive ed un eccesso di utilizzo di risorse sanitarie.

Le misure accettate di QoL sono:

- Malattia-specifiche (**AFEQT, EHRA**) oppure;
- Generali (**EQ-5D, SF-36**).

Le prime sono molto sensibili alle variazioni del *burden* di sintomi, mentre le seconde rappresentano un indice dello stato di salute ovvero rappresentano indici di "health utility" per il calcolo degli "adjusted years of life" (QALYs) nelle valutazioni di impatto economico e correlano con la prognosi del paziente.

Tra le scale generali, utilizzate nella validazione delle scale specifiche riportiamo:

- **EQ-5D-3L (EuroQoL)**: questionario che misura lo stato di salute in 5 dimensioni: mobilità, cura della persona, attività ordinarie, dolore/discomfort, ansietà/depressione. Ogni dimensione ha 3 livelli di risposta: 1) nessun problema, 2) qualche problema, 3) problemi gravi. Tale strumento fornisce una semplice valutazione generale dello stato di salute utilizzabile per finalità cliniche ed economiche. (<https://euroqol.org/information-and-support/euroqol-instruments/eq-5d-3l/>). Dalle 5 domande viene calcolato un indice finale di "health utility" basato su un set paese-correlato (versione per l'Italia: http://centrostudi.anmco.it/csweb/uploads/12-Questionario_EQ-5D-5L.pdf). Esiste poi una Visual Scale, analoga, in cui il paziente individua il punto di una scala lineare da 1 a 100 quale rappresentativo del proprio stato soggettivo di malattia in quel dato tempo.
- **SF-36 (Short Form Health Survey) QoL**: questionario che indaga la componente sia fisica che mentale di malattia fino a fornire 8 score di 8 scale di uguale peso (0-100) nei seguenti domini: vitalità, performance fisica, dolore, benessere generale, funzionamento nel ruolo fisico, emotivo, sociale, mentale (https://globeweb.org/documenti/pdf/generici_sf36.pdf).

Ci sono poi questionari specifici tra cui:

- **University of Toronto Atrial Fibrillation Severity Scale (AFSS)**: questionario malattia-specifico con severità da 1 a 19, utilizzato per verificare i sintomi correlati alla FA, utilizzo delle risorse sanitarie e la frequenza e la durata degli episodi di FA.
- **EHRA (European Heart Rhythm Association) scale**:

I = nessun sintomo

II = sintomi lievi che non influenzano le attività quotidiane

III = sintomi severi che compromettono le attività quotidiane

IV = sintomi disabilitanti che impediscono lo svolgimento delle attività quotidiane

- **La Scala funzionale canadese (SAF)** similmente alla scala EHRA:

O = asintomatico,

I = sintomi da FA con impatto minimo su QoL

II = sintomi da FA con impatto lieve su QoL

III = sintomi da FA con impatto moderato su QoL

IV = sintomi da FA con impatto severo su QoL

Nella SAF mediamente le donne hanno score medi più alti degli uomini (2.25 vs 1.7). A valori di scala più elevati corrispondono maggior utilizzo di risorse sanitarie (cardioversioni elettriche, visite in DEU, visite specialistiche, ospedalizzazioni a un anno). La scala correla con la QoL mentale e fisica, la severità percepita di malattia, ma non con il *burden* di aritmia; pertanto, la SAF Scale può rappresentare una valutazione sintetica dello stato percepito. La SAF incorpora la severità soggettiva percepita dei sintomi con gli effetti sul benessere fisico, sociale ed emozionale. È validata sulla scala generale SF-36 e mostra un andamento lineare nella variazione di severità, ovvero ogni aumento di classe SAF corrisponde ad un aumento sovrapponibile di delta di deviazione standard della scala SF-36. Essa è semplice e costituisce una scala specifica per la severità dell'aritmia.

La scala EHRA fu proposta nel 2007, per standardizzare la valutazione dei sintomi nei trial sulla FA ovvero l'impatto dei sintomi su attività quotidiane durante gli episodi di aritmia con un format simile alla classe NYHA dello scompenso cardiaco e alla classe Canadian dell'angina.

Essa è di semplice utilizzo, non richiede training, appare correlare con la EQ-5D-5L; tuttavia, è parzialmente validata sulle scale generali che di fatto hanno il maggiore potere predittivo di *outcome* ed utilizzo di risorse sanitarie.

La scala EHRA sembra meglio predire la prognosi quando venga usata nella forma EHRA modificata con inserimento di una classe IIb (sintomi lievi ma con impatto riportato dal paziente come preoccupante). I pazienti classificati come 2b, pur non avendo un condizionamento fisico rilevante mostrano uno stato soggettivo di preoccupazione che riduce in modo significativo la QoL collegata allo stato di salute. In questa forma la scala sembra correlare con l'andamento clinico, l'accesso alle risorse ospedaliere e potrebbe contribuire a individuare una soglia per terapie a maggior impatto assistenziale.

Dal punto di vista assistenziale possiamo quindi distinguere una manifestazione clinica acuta dell'aritmia, in presenza di cardiopatia strutturale sottostante o patologia elettrica preesistente, che richiede un'assistenza in urgenza, da manifestazioni cliniche stabili a gestione non urgente.

Quadri sintomatologici acuti con gestione in Urgenza ed accesso diretto in Pronto Soccorso includono

- FA in presenza di pre-eccitazione;
- FA in gravidanza;

- FA in presenza di cardiomiopatie o cardiopatia strutturale sottostante associate a sintomi di dispnea a riposo o sforzi lievi;
- Turba di coscienza;
- Dolore toracico;
- Ipotensione sintomatica.

Quadri sintomatologici a gestione non urgente includono tutti i sintomi precedentemente descritti con valori di scala EHRA inferiore a 3.

Formulazione del quesito

Quali sono i quadri clinico-sintomatologici generali legati all'aritmia da Fibrillazione Atriale (FA)?

Formulazione dei criteri diagnostici/classificazione

FA silente
 Palpitazioni e/o dispnea e/o dolore toracico e/o ridotta tolleranza allo sforzo
 Scompenso cardiaco
 Stroke ed embolismo arterioso sistemico
 Decadimento cognitivo – demenza
 Morte

Confronto con le linee guida esistenti

1.1 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con i criteri diagnostici/la classificazione proposta?

Sì No

Formulazione del quesito

Qual è il valore di un'adeguata valutazione dei sintomi e quantizzazione mediante scale standardizzate nei pazienti affetti da FA?

Formulazione dei criteri diagnostici/classificazione

I sintomi legati all'aritmia influenzano la capacità funzionale, la qualità della vita e l'utilizzo di risorse sanitarie. L'utilizzo delle scale prospetta un maggiore rigore valutativo e può indirizzare alla corretta allocazione delle risorse economiche

Confronto con le linee guida esistenti

2.1 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con i criteri diagnostici/la classificazione proposta?

Sì No

Formulazione del quesito

Quali scale possiamo utilizzare?

Formulazione dei criteri diagnostici/classificazione

- Scale Malattia-Specifiche (AFEQT/SAF, EHRA): misure di QoL legate ai sintomi da FA; gli score correlano con l'utilizzo di risorse sanitarie
- Scale Generali (EQ-5D, SF-36): indici dello stato di salute globale del paziente; correlano con la prognosi

Confronto con le linee guida esistenti

3.1 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con i criteri diagnostici/la classificazione proposta?

Sì No

Le Linee Guida Europee suggeriscono l'utilizzo della Scala EHRA per la valutazione dei sintomi pur riconoscendo che il vantaggio delle scale specifiche andrebbe validato in trial clinici controllati. Le Linee Guida Americane non hanno una posizione specifica su tale aspetto.

Bibliografia

1. Luc J H J Theunissen et al. *The prognostic value of quality of life in atrial fibrillation on patient value. Health Qual Life Outcomes* 2023; Apr 5;21(1):33- 41.
2. James V Freeman et al. *Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; Jul;8(4):393-402.
3. Roopinder K. Sandhu et al *Temporal Trends in Population Rates of Incident Atrial Fibrillation and Atrial Flutter Hospitalizations, Stroke Risk, and Mortality Show Decline in Hospitalization Canadian Journal of Cardiology.* 2021; feb(37): Pages 310-318.
4. Wynn GJ et al. *The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. Europace* 2014 Jul;16(7):965-72.
5. Gerhard Hindricks et al *ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal* 2020; 42, 373-498
6. José A. Joglar et al *2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation.* 2024; 149:e1–e156 .

7. Ulrik Sartipy et al Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* . 2017; Aug 5(8):565-574.
8. Tomos E Walters et al Symptom severity and quality of life in patients with atrial fibrillation: Psychological function outweighs clinical predictors *International Journal of Cardiology* 2019; Volume 279, Pages 84-89. *ACC Clin Electrophysiol*.
9. Charitakis E et al Factors Predicting Arrhythmia-Related Symptoms and Health-Related Quality of Life in Patients Referred for Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation: An Observational Study (the SMURF Study). *J Clin Electroph* 2017; May; 3(5):494-502.
10. Mark DB et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial [published online March 15, 2019, Supplementary Online Content]. 2019 *JAMA* doi:10.1001/jama.2019.0692.
11. Healey JS et al Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial.; *JAMA Neurol*. 2019;76:764773.
12. Van Gelder IC et al.: 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); *European Heart Journal* (2024) 45, 3314–3414.

SCREENING E VALUTAZIONE DIAGNOSTICA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Negli ultimi anni vi sono state numerose iniziative a livello internazionale finalizzate ad implementare lo screening per la fibrillazione atriale (FA) nella pratica clinica. A giustificare questa implementazione vi sono fattori come l'aumento della prevalenza della FA, il nuovo riscontro di FA in circa il 10% di tutti gli ictus ischemici, la possibilità di prevenire gli ictus cardioembolici FA correlati mediante un adeguato trattamento terapeutico oltre alla crescente disponibilità di strumenti per il rilevamento della FA stessa. Peraltro, studi recenti hanno dimostrato come non solo sia alta la prevalenza di FA asintomatica, ma come questa sia associata ad un aumento del rischio di ictus e mortalità rispetto a quella sintomatica e come, quando documentata mediante screening, la FA asintomatica risponda al trattamento in modo comunque simile alla FA rilevata attraverso approcci standard, sostenendo in questo modo le azioni di screening.

Per meglio identificare la popolazione da sottoporre a screening, ovvero quella nella quale è maggiore la probabilità di rilevare una FA di nuova diagnosi, sono stati sviluppati e testati nel corso degli ultimi anni diversi score (ad oggi ne esistono più di 20). Il risk score più comunemente utilizzato nel tentativo di diagnosticare una FA incidentale (quella quindi che avviene durante una operazione di screening) è il CHARGE-AF Risk Score. Questo score prende in considerazione fattori come l'età, l'etnia bianca, l'altezza, il peso, la pressione sanguigna sistolica e diastolica, il fumo, il diabete, e l'infarto del miocardio (Tabella 1).

Variabile	Coefficiente β stimato	HR (95% CI)
Età	0.508 (0.022)	1.66 (1.59-1.74)
Etnia bianca	0.465 (0.093)	1.59 (1.33-1.91)
Altezza	0.248 (0.036)	1.28 (1.19-1.38)
Peso	0.115 (0.033)	1.12 (1.05-1.20)
Pressione sanguigna sistolica	0.197 (0.033)	1.22 (1.14-1.30)
Pressione sanguigna diastolica	-0.101 (0.032)	0.90 (0.85-0.96)
Fumo	0.359 (0.063)	1.42 (1.25-1.60)
Diabete	0.237 (0.073)	1.27 (1.64-2.48) 1.64 (1.38-1.96)
Infarto del Miocardio	0.496 (0.089)	1.66 (1.59-1.74)

Tabella 1: CHARGE-AF Risk Score

L'uso dei risk score per guidare lo screening della FA è utile. È molto diverso infatti effettuare uno screening guidato dagli score e quindi dal medico (il cosiddetto “physician-led AF screening”) oppure non guidato, ovvero effettuato sulla popolazione di massa mediante app o device personali (il cosiddetto “consumer-led AF screening”). Infatti, gli studi di screening guidati dagli score hanno consentito la diagnosi di FA in maggior misura rispetto a quelli effettuati sulla popolazione di massa, mediante ad esempio una app per smartwatch. Ciononostante, i dati relativi al reale beneficio clinico di tali screening per le nuove diagnosi di fibrillazione atriale, derivanti da studi controllati randomizzati, e su quale sia la metodica migliore per effettuarlo, sono al momento limitati.

I progressi nella tecnologia indossabile probabilmente offriranno opzioni sempre più economiche e pratiche per il rilevamento della FA, permettendoci di comprendere meglio il reale burden della FA nel prossimo futuro.

DISPOSITIVI UTILI ALLO SCREENING DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Le tecnologie o i metodi ad oggi utilizzati maggiormente per lo screening della FA sono illustrati nella Tabella 2 e nella Figura 1. Alcuni di questi permettono di effettuare una diagnosi diretta di FA che può avvenire mediante una registrazione ECG a singola derivazione della durata > di 30 secondi che deve essere visionata da un medico che certifichi la presenza di FA (C, E). Altri invece sono in grado solamente di documentare una irregolarità del battito cardiaco (A, B, D) ponendo il sospetto di FA, sospetto che deve essere quindi confermato successivamente mediante o ECG a singola derivazione della durata > di 30 secondi oppure un ECG standard a 12 derivazioni che deve essere visionato da un medico che certifichi la presenza di FA.

	Sensibilità	Specificità
(A) Palpazione del polso	87-97%	70-81%
(B) Monitor automatico della pressione arteriosa	93-100%	86-92%
(C) ECG a singola derivazione	94-98%	76-95%
(D) App per smartphone	91.5-98.5%	91.4-100%
(E) Smartwatches	97-99%	83-94%

Tabella 2: Sensibilità e specificità dei vari strumenti di screening per la FA considerando l'ECG a 12 derivazioni come standard di riferimento. Questi dati devono essere interpretati con cautela, poiché la valutazione di sensibilità e specificità in molti studi si basava su piccole coorti osservazionali, con un notevole rischio di bias dovuto alla selezione dei segnali.

Tools for AF screening

- (i) Pulse palpation
- (ii) Use of artificial intelligence algorithms to identify patients at risk
- (iii) ECG-based devices
 - (a) Conventional ECG devices
 - (1) Classic 12-lead ECG
 - (2) Holter monitoring (from 24 h to a week or more)
 - (3) Mobile cardiac telemetry (during hospitalization)
 - (4) Handheld devices
 - (5) Wearable patches (up to 14 days)
 - (6) Biotextiles (up to 30 days)
 - (7) Smart devices (30 s)
 - (b) Implantable loop recorders (3–5 years)
- (iv) Non-ECG-based devices
 - (a) Photoplethysmography and automatic algorithms: contact (fingertip, smart device, band) and contactless (video)
 - (b) Oscillometry (blood pressure monitors that derive heart rhythm regularity algorithmically)
 - (c) Mechanocardiography (accelerometers and gyroscopes to sense the mechanical activity of the heart)
 - (d) Contactless video plethysmography (through video monitoring)
 - (e) Smart speakers (through the identification of abnormal heart rate patterns)

Figura 1: Sistemi utilizzati per lo screening della FA. Modificato da 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); *European Heart Journal* (2024) 45, 3314–3414.

Le tecnologie “mobile” dedicate alla salute hanno avuto un rapido sviluppo negli ultimi anni e tra queste anche quelle dedicate al rilevamento della FA, con oltre 100.000 app e più di 400 dispositivi indossabili attualmente disponibili in commercio. Tuttavia, alcune di queste app e dispositivi non sono state clinicamente validate per tale scopo: è necessaria quindi una certa cautela nella loro selezione ed utilizzo.

Quando la FA viene rilevata tramite uno strumento di screening, inclusi dispositivi mobili o indossabili, è sempre necessaria una registrazione ECG di almeno 30 secondi o un ECG a 12 derivazioni, refertato da un medico esperto, per poter fare diagnosi definitiva di FA. In alternativa, è necessario ottenere una conferma diagnostica tramite, ad esempio, il monitoraggio Holter ECG.

Sorprendentemente, due recenti metanalisi hanno documentato che lo screening per la FA tramite “mobile” ECG non documenti più casi di FA rispetto allo screening mediante palpazione del polso. Tuttavia, è ipotizzabile che la continua evoluzione degli algoritmi e delle tecnologie disponibili potrebbe rendere in un futuro prossimo tali dispositivi ancora più performanti ed affidabili.

STRATEGIE PER LO SCREENING DELLA FA

Nelle precedenti Linee Guida del 2020 sulla FA, si è differenziato lo screening in due tipi: opportunistico e sistematico. Lo screening opportunistico per la FA tramite la semplice palpazione del polso o un ECG, era raccomandato in pazienti di età ≥ 65 anni (Classe I B). Nei pazienti invece di età superiore ai 75 anni o in quelli ad alto rischio di ictus veniva suggerito uno screening ECG di tipo sistematico (Classe IIa B). Gli Autori sottolineavano però come in una metanalisi pubblicata nel 2019 non fosse stata riscontrata una differenza significativa tra lo screening sistematico e quello opportunistico, o tra la pratica clinica generale e lo screening comunitario, sebbene il monitoraggio ripetuto del ritmo cardiaco fosse associato a una maggiore efficacia rispetto a una singola valutazione nel documentare la FA.

È su questo ultimo concetto che si sono concentrate le nuove Linee Guida 2024 sulla FA, non differenziando più lo screening in opportunistico e sistematico ma in “snapshot” e “prolungato”. Resta inteso che il metodo di screening più idoneo varierà a seconda della popolazione che si vuole studiare (Figura 2) e sarà legato

all'età dei soggetti che si vogliono sottoporre a screening (generalmente > 65 anni) ed al rischio di ictus che essi hanno, in relazione alle eventuali comorbidità di cui sono affetti.

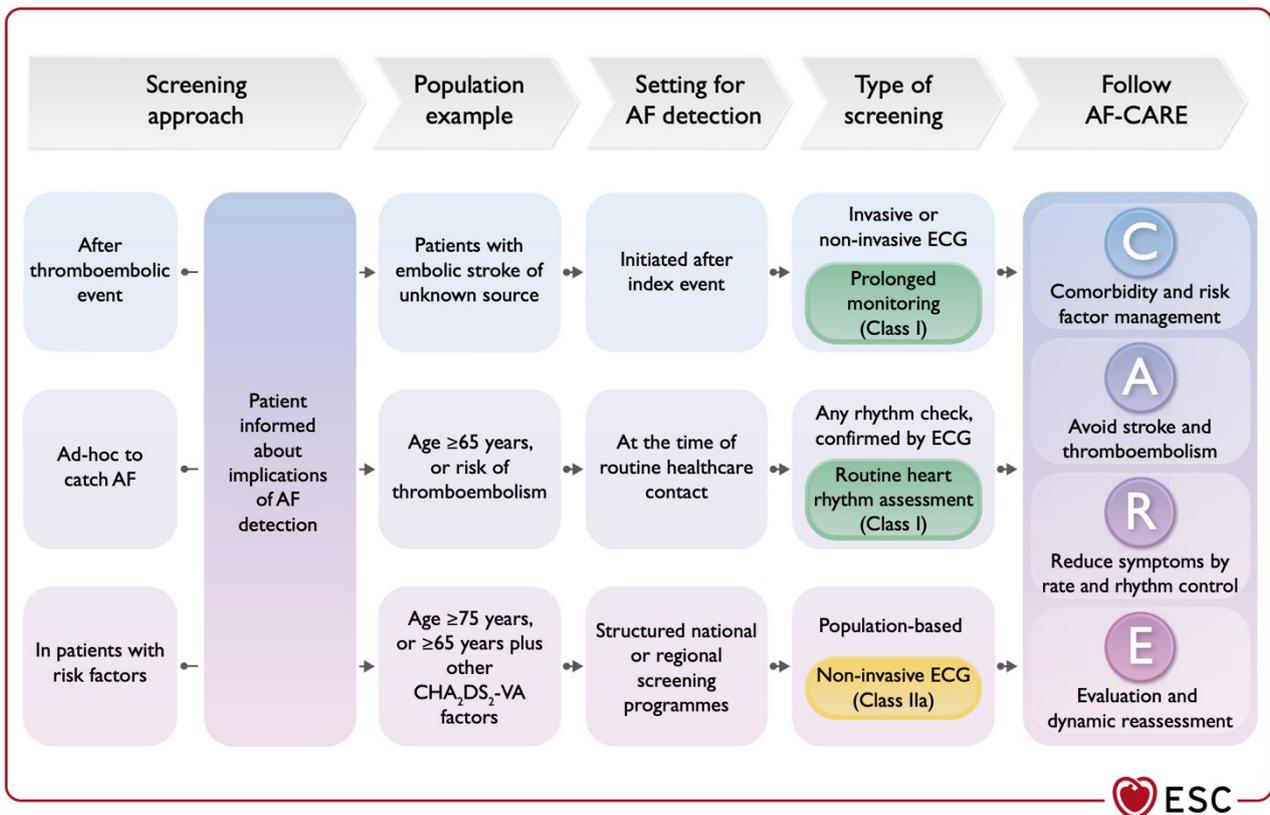


Figura 2: Approcci allo screening per la FA. FA, fibrillazione atriale; AF-CARE, fibrillazione atriale—[C] Gestione delle comorbidità e dei fattori di rischio, [A] Prevenzione dell'ictus e del tromboembolismo, [R] Riduzione dei sintomi tramite controllo della frequenza e del ritmo, [E] Valutazione e rivalutazione dinamica; CHA₂DS₂-VA, scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥75 anni (2 punti), diabete mellito, ictus/TIA/tromboembolismo arterioso progressi (2 punti), malattia vascolare, età 65–74 anni; ECG, elettrocardiogramma.

I metodi di screening più sensibili rileveranno ovviamente più casi di FA, ma potrebbero portare a un aumento del rischio di falsi positivi e alla rilevazione di FA a bassa incidenza, mentre i metodi più specifici ridurranno i falsi positivi, con il rischio di non rilevare la FA.

Screening “snapshot”

Il primo tipo di screening ovvero quello “snapshot” è uno screening che viene effettuato registrando un singolo l'ECG di almeno 30 secondi. In studi clinici randomizzati, questo tipo di screening non si è dimostrato ad oggi superiore nella capacità di diagnosticare più FA rispetto all' approccio standard. È importante notare però che questi studi sono stati condotti in contesti sanitari dove è più probabile rilevare FA: i risultati potrebbero quindi non essere gli stessi in contesti diversi dove la rilevazione spontanea di FA è più bassa.

Screening prolungato

Gli studi che hanno utilizzato lo screening prolungato hanno mostrato un aumento della rilevazione di FA con un conseguente inizio della terapia anticoagulante orale. Due studi clinici in particolare (entrambi randomizzati) hanno indagato per l'appunto l'effetto degli esiti clinici dello screening prolungato per la FA. Questi due studi sono lo STROKESTOP study ed il LOOP study.

Nel trial STROKESTOP, individui di 75 e 76 anni sono stati randomizzati a uno screening prolungato per la FA usando elettrocardiogrammi a derivazione singola due volte al giorno per 2 settimane, oppure a ricevere la cura standard. Dopo un follow-up mediano di 6,9 anni, c'è stata una lieve riduzione dell'endpoint composito primario di mortalità per tutte le cause, ictus, embolia sistemica e sanguinamento grave a favore dello screening prolungato (HR, 0,96; IC 95%, 0,92–1,00; P = 0,045).

Nel trial LOOP (Atrial Fibrillation Detected by Continuous ECG Monitoring), individui a maggior rischio di ictus sono stati invece randomizzati all'impianto di un loop recorder che ha monitorato il ritmo cardiaco per una media di 3,3 anni, oppure a un gruppo di controllo con cura standard. Sebbene ci sia stata una maggiore rilevazione di FA (31,8%) con conseguente inizio di terapia anticoagulante orale nel gruppo con il loop recorder rispetto alla cura standard (12,2%), ciò non è stato accompagnato da una differenza nell'outcome primario di ictus o embolia sistemica.

Recentemente però, una metanalisi di studi randomizzati controllati (RCT) sull'outcome di ictus, ha osservato un piccolo ma significativo beneficio a favore dello screening prolungato (RR, 0,91; IC 95%, 0,84–0,99). Questo risultato non è stato invece confermato in una seconda metanalisi che includeva RCT più datati, dove non è stata osservata una riduzione del rischio di mortalità o ictus. È importante notare che entrambe queste meta-analisi potrebbero non avere però una potenza sufficiente per valutare gli esiti clinici.

Vantaggi e rischi dello screening della FA

I vantaggi e gli svantaggi potenziali del rilevamento di un caso non precedentemente diagnosticato di FA attraverso lo screening sono illustrati nella Tabella 3.

Rischi	Risultati anormali generano ansia
	Una errata interpretazione degli ECG può provocare una diagnosi inappropriata e generare quindi un “over treatment”
	L' ECG eseguito in un contesto di screening per la FA potrebbe documentare altri tipi di anomalie (vere o anche false) che potrebbero far sì che il paziente venga sottoposto ad ulteriori accertamenti o trattamenti invasivi con il rischio di potenziali effetti avversi o complicanze correlate al tipo di trattamento suggerito.
Benefici	Prevenzione di ictus/embolia sistemica grazie all'inizio della terapia anticoagulante orale
	Prevenzione del rimodellamento atriale (meccanico ed elettrico)
	Prevenzione della comparsa di tachicardiomiopatia FA correlata
	Prevenzione/riduzione di comorbidità FA correlate, ospedalizzazione e mortalità

Tabella 3: Vantaggi potenziali e rischi dello screening per la FA.

Al netto dei rischi e dei benefici sopra esposti, la registrazione intermittente dell'ECG in contesti di screening ha comunque incrementato la rilevazione di nuovi casi di FA di quasi quattro volte. Nello studio controllato REHEARSE-AF, l'uso a scopo di screening di un sistema ECG a singola derivazione basato su

smartphone/tablet due volte a settimana per 12 mesi rispetto ad approcci standard è risultato in un aumento di 3,9 volte nella rilevazione della FA in pazienti di età superiore ai 65 anni.

Ulteriori vantaggi all'uso dello screening provengono dai dati di costo-efficacia. I costi medici legati in generale alla FA giustificano le strategie di screening per identificare e trattare la FA non nota.

Screening nelle popolazioni ad alto rischio

Il rischio di avere una FA (spesso asintomatica) e di avere un ictus FA correlato aumenta con l'età. Ciò giustifica questo tipo di screening che peraltro sembra essere economicamente vantaggioso se eseguito nella popolazione anziana (ovvero di età superiore ai 65 anni). La palpazione del polso e/o un ECG di breve durata tra soggetti di età superiore ai 65 anni hanno già dimostrato di esser capaci di rilevare una FA precedentemente non diagnosticata nell'1,4% dei casi, suggerendo per questa popolazione, un NNS (numero necessario di soggetti da sottoporre a screening) di 7025. Registrosioni ECG portatili ripetute su un periodo di 2 settimane in una popolazione non selezionata di 75-76 anni hanno portato al rilevamento di FA asintomatica fino al 7,4% nei soggetti con almeno 2 fattori di rischio per ictus (Tabella 4).

Raccomandazioni	Classe	Livello
Si raccomanda la revisione di un ECG (a 12 derivazioni, singola o multipla) da parte di un medico per fornire una diagnosi definitiva di fibrillazione atriale (FA) e avviare la gestione appropriata.	I	B
Si raccomanda una valutazione di routine del ritmo cardiaco durante i contatti sanitari in tutti gli individui di età ≥ 65 anni per una rilevazione precoce della fibrillazione atriale (FA).	I	C
Si dovrebbe considerare lo screening della popolazione per la fibrillazione atriale (FA) utilizzando un approccio prolungato e non invasivo basato sull'ECG in individui di età ≥ 75 anni, o ≥ 65 anni con ulteriori fattori di rischio CHA ₂ DS ₂ -VA, per garantire una rilevazione precoce della FA.	Ila	B

Tabella 4: Raccomandazioni per lo screening della fibrillazione atriale (FA)

Formulazione del quesito

Nelle persone di età > 65 anni o, meglio ancora, se > 75 anni con uno o più fattori di rischio, è opportuno effettuare uno screening per la diagnosi di fibrillazione atriale, e con quale procedura?

Valutazione preliminare

1.1 Suggerimento per procedura di screening o di diagnosi?

Screening Diagnosi

1.2 La condizione in esame ha una fase preclinica rilevante?

Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi Singolo studio Parere esperti

Specificare:

Hindricks et al. Linee guida ESC 2020 per la diagnosi e la gestione della fibrillazione atriale, sviluppate in collaborazione con l'Associazione Europea per la Chirurgia Cardio-Toracica (EACTS). European Heart Journal (2020) 42, 373-498

1.3 Esistono possibilità terapeutiche in fase preclinica?

Sì No

1.4 Esiste almeno un esame di screening sufficientemente sensibile?

Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi Singoli studi Parere esperti

Specificare:

Numerosi studi hanno valutato la sensibilità e la specificità di varie modalità di screening mettendole a paragone con l'ECG a 12 derivazioni (gold standard). Tra queste modalità vi sono la palpazione del polso, gli apparecchi di misurazione della pressione arteriosa, i device con ECG a singola derivazione, App per smartphone e gli smartwatches. Queste modalità hanno mostrato valori di sensibilità compresi tra 87-100%.

2.1 La diagnosi modifica la terapia, la modalità di follow-up o la prognosi?

Sì No

Specificare:

Il riscontro di FA durante screening in persone di età > 65 anni o > 75 anni con uno o più fattori di rischio, pone indicazione alla terapia anticoagulante con una indicazione di classe rispettivamente di tipo IIa ed IA. Ad oggi in letteratura gli unici 2 studi randomizzati di screening della FA sono stati eseguiti mediante device con singola traccia ECG (STROKESTOP Study) e mediante l'internal loop recorder (LOOP Study). Nel primo studio lo screening per la FA ha mostrato un piccolo beneficio netto rispetto alla cura standard in termini di endpoint composito come ictus ischemico o emorragico, embolia sistemica, sanguinamento che porta al ricovero ospedaliero e morte per qualsiasi causa. Nel secondo studio invece, condotto in persone a rischio di ictus, lo screening con ILR ha triplicato la rilevazione della FA e l'inizio del trattamento anticoagulante, ma non ha ridotto significativamente il rischio di ictus o embolia arteriosa.

2.2 Esiste una procedura diagnostica sufficientemente accurata?

Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi Singoli studi Parere esperti

Specificare:

Tra le modalità valutate per lo screening della FA, già menzionate prima, vi sono la palpazione del polso, gli apparecchi di misurazione della pressione arteriosa, i device con ECG a singola derivazione, App per smartphone e gli smartwatches. Queste modalità hanno mostrato valori di specificità compresi tra 70-100%.

Valutazione delle procedure alternative

3.1 Esistono procedure alternative possibili?

Sì No

Se "No", passare al punto 4.1

Valutazione di impatto della procedura

4.1 La procedura proposta è costo-efficace?

Sì No

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Documentazione esistente:

Metanalisi Singoli studi Parere esperti

Specificare:

I costi medici legati in generale alla FA giustificano le strategie di screening per identificare e trattare la FA non nota. Entrambi gli screening (opportunistico e sistematico) presentano inoltre un maggior costo efficacia quando paragonati agli approcci standard in pazienti con più di 65 anni. Lo screening opportunistico peraltro è associato a costi inferiori rispetto allo screening sistematico soprattutto quando basato sulla palpazione del polso, sull' uso di dispositivi ECG portatili o smartphone con algoritmi PPG

4.2 La procedura proposta è più costo-efficace di eventuali procedure alternative?

Sì No

(solo nel caso che esistano procedure alternative)

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Documentazione esistente:

Metanalisi Singolo studio Parere esperti

Specificare:

Entrambi gli screening (opportunistico e sistematico) presentano un maggior costo efficacia quando paragonati agli approcci standard in pazienti con più di 65 anni.

4.3 L'impatto organizzativo della procedura proposta è sostenibile?

Sì No

Formulazione del consiglio clinico

È preferibile applicare una procedura di screening della fibrillazione atriale (screening opportunistico) mediante la semplice palpazione del polso, l'uso di apparecchi per la misurazione della pressione arteriosa o in alternativa un ECG nei pazienti di età ≥ 65 anni soprattutto se presentano fattori di rischio quali il fumo, il diabete, il pregresso infarto del miocardio etc. (vedi CHARGE-AF Risk Score).
È consigliabile applicare una procedura di screening della fibrillazione atriale (screening sistematico) mediante un ECG nei pazienti di età ≥ 75 anni soprattutto se, oltre all'età avanzata, presentano fattori di rischio quali il fumo, il diabete, il pregresso infarto del miocardio etc. (vedi CHARGE-AF Risk Score).
Lo scopo è la documentazione di FA di nuova diagnosi e l'inizio di cure atte a prevenire patologie come ictus/embolia sistemica grazie all'inizio della terapia anticoagulante orale, il rimodellamento atriale (meccanico ed elettrico), la tachicardiomiopatia e le comorbidità FA correlate tentando quindi di ridurre le ospedalizzazioni e la mortalità FA correlata.

Confronto con le linee guida esistenti

5.1 Le principali linee guida internazionali esistenti riportano raccomandazioni sulla procedura?

Sì No

Se Sì, specificare:

Nello specifico, riportano le raccomandazioni sulla procedura sia le Linee guida ESC 2020 sia Linee Guida ESC 2024. Di seguito l'insieme delle raccomandazioni presenti nelle Linee Guida di cui sopra.

Raccomandazioni	Classe	Livello
Lo screening opportunistico per la FA tramite la semplice palpazione del polso o un ECG, è raccomandato in pazienti di età ≥ 65 anni.	I	B
Si raccomanda di interrogare regolarmente i pacemaker ed i defibrillatori impiantabili alla ricerca di AHRE (atrial high rate event)	I	B
Quando si effettua lo screening per la FA, si raccomanda che: <ul style="list-style-type: none"> • Gli individui sottoposti a screening siano informati sull'importanza e sulle eventuali implicazioni terapeutiche se si rileva la fibrillazione atriale. • Sia già organizzato un percorso di diagnosi e trattamento territoriale per i pazienti positivi allo screening, per la gestione delle successive ulteriori valutazioni cliniche atte a confermare la diagnosi di FA e a fornire una gestione ottimale dei pazienti ai quali verrà confermata la diagnosi. • La diagnosi definitiva di FA nei casi positivi allo screening sia stabilita solo dopo che il medico ha esaminato una registrazione ECG a singola derivazione di durata > 30 secondi od un ECG a 12 derivazioni, e ha confermato la presenza di fibrillazione atriale. 	I	B
Nei pazienti di età superiore ai 75 anni o in quelli ad alto rischio di ictus andrebbe considerato uno screening ECG di tipo sistematico per rilevare la FA.	Ila	B

5.2 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con il consiglio sviluppato?

Sì No

Bibliografia

1. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, Albert CM, Anderson CS, Antoniou S, Benjamin EJ, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, . Chao TF, Conen D, Engdahl J, Fauchier L, Fitzmaurice DA, Friberg L, Gersh BJ, . Gladstone DJ, Glotzer TV, Gwynne K, Hankey GJ, Harbison J, Hillis GS, Hills . MT, Kamel H, Kirchhof P, Kowey PR, Krieger D, Lee VWY, Levin LA, Lip GYH, . Lobban T, Lowres N, Mairesse GH, Martinez C, Neubeck L, Orchard J, Piccini . JP, Poppe K, Potpara TS, Puererfellner H, Rienstra M, Sandhu RK, Schnabel RB, . Siu CW, Steinhubl S, Svendsen JH, Svennberg E, Themistoclakis S, Tieleman . RG, Turakhia MP, Tveit A, Uittenbogaart SBVan Gelder IC, Verma A, Wachter . R, Yan BP, SCREEN CollaboratorsAF-. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREENInternational. *Circulation* 2017;135:18511867.
2. Hindricks et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2020) 42, 373-498.
3. Lubitz SA, Atlas SJ, Ashburner JM, Lipsanopoulos ATT, Borowsky LH, Guan W, et al. Screening for atrial fibrillation in older adults at primary care visits: VITAL-AF randomized controlled trial. *Circulation* 2022;145:946–54. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057014> 1139.
4. Kaasenbrood F, Hollander M, de Bruijn SH, Dolmans CP, Tieleman RG, Hoes AW, et al. Opportunistic screening versus usual care for diagnosing atrial fibrillation in general practice: a cluster randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2020;70:e427–33. <https://doi.org/10.3399/bjgp20X708161>.
5. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, Krieger DW, Graff C, Kronborg C, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021;398:1507–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01698-6).
6. Uittenbogaart SB, Verbiest-van Gulp N, Lucassen WAM, Winkens B, Nielsen M, Erkens PMG, et al. Opportunistic screening versus usual care for detection of atrial fibrillation in primary care: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2020;370: m3208. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3208> 1140.
7. Elbadawi A, Sedhom R, Gad M, Hamed M, Elwagdy A, Barakat AF, et al. Screening for atrial fibrillation in the elderly: a network meta-analysis of randomized trials. *Eur J Intern Med* 2022;105:38–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.07.015>.
8. McIntyre WF, Diederichsen SZ, Freedman B, Schnabel RB, Svennberg E, Healey JS. Screening for atrial fibrillation to prevent stroke: a meta-analysis. *Eur Heart J Open* 2022;2:oeac044. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeac044>.
9. Petryszyn P, Niewinski P, Staniak A, Piotrowski P, Well A, Well M, et al. Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0213198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213198>.
10. Elbadawi A, Sedhom R, Gad M, Hamed M, Elwagdy A, Barakat AF, et al. Screening for atrial fibrillation in the elderly: a network meta-analysis of randomized trials. *Eur J Intern Med* 2022;105:38–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.07.015>.
11. Whitfield R, Ascensão R, da Silva GL, Almeida AG, Pinto FJ, Caldeira D. Screening strategies for atrial fibrillation in the elderly population: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2023;112:705–15. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02117-9>.
12. Elbadawi A, Sedhom R, Gad M, Hamed M, Elwagdy A, Barakat AF, et al. Screening for atrial fibrillation in the elderly: a network meta-analysis of randomized trials. *Eur J Intern Med* 2022;105:38–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.07.015>.
13. Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, Healey JS, Kirchhof P, Potpara TS. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:701714.
14. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet* 2016; 388: 806-817.
15. Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GY. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Int J Cardiol* 2013;168:47444749.
16. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med* 2015;128:509518.e2.
17. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA, Roger VL, Chamberlain AM. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm* 2016;13:14181424.
18. Martinez C, Katholing A, Freedman SB. Adverse prognosis of incidentally detected ambulatory atrial fibrillation. A cohort study. *Thromb Haemost* . 2014;112:276286.

19. Himmelreich JCL, Veelers L, Lucassen WAM, et al. Prediction models for atrial fibrillation applicable in the community: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2020;22:684–694.
20. Lin JY, Larson J, Schoenberg J, et al. Serial 7-day electrocardiogram patch screening for AF in high-risk older women by the CHARGE-AF score. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8:1523–1534.
21. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al. Large-scale assessment of a smart- watch to identify atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;381:1909–1917.
22. Welton NJ, McAleenan A, Thom HH, Davies P, Hollingworth W, Higgins JP, Okoli G, Sterne JA, Feder G, Eaton D, Hingorani A, Fawsitt C, Lobban T, Bryden P, Richards A, Sofat R. Screening strategies for atrial fibrillation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017;21:1236.
23. Steinhubl SR, Waalen J, Edwards AM, Ariniello LM, Mehta RR, Ebner GS, Carter C, Baca-Motes K, Felicione E, Sarich T, Topol EJ. Effect of a home-based wearable continuous ECG monitoring patch on detection of undiagnosed at
24. Li KHC, White FA, Tipoe T, Liu T, Wong MC, Jesuthasan A, Baranchuk A, Tse G, Yan BP. The current state of mobile phone apps for monitoring heart rate, heart rate variability, and atrial fibrillation: narrative review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;7:e11606.
25. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, Lindsay BD, Wazni OM, Tarakji KG. Smartwatch algorithm for automated detection of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:23812388.
26. Wasserlauf J, You C, Patel R, Valys A, Albert D, Passman R. Smartwatch performance for the detection and quantification of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006834.
27. Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, Rajmane A, Talati N, Ferris T, Desai S, Nag D, Patel M, Kowey P, Rumsfeld JS, Russo AM, Hills MT, Granger CB, Mahaffey KW, Perez MV. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: the Apple Heart Study. *Am Heart J* 2019;207:6675.
28. GuoY,WangH,ZhangH,LiuT,LiangZ,XiaY,YanL,XingY,ShiH,LiS,Liu Y, Liu F, Feng M, Chen Y, Lip GYH; MAFA II Investigators. Mobile photoplethysmographic technology to detect atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:23652375.
29. Petryszyn P, Niewinski P, Staniak A, Piotrowski P, Well A, Well M, Jeskowiak I, . Lip G, Ponikowski P. Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0213198.
30. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass screening for untreated atrial fibrillation: the STROKESTOP Study. *Circulation* 2015;131:21762184.
31. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C, Gravenor . MB. Assessment of remote heart rhythm sampling using the AliveCor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study. *Circulation* 2017;136:17841794.
32. Turakhia MP, Shafrin J, Bogner K, Goldman DP, Mendys PM, Abdulsattar Y, . Wiederkehr D, Trocio J. Economic burden of undiagnosed nonvalvular atrial . fibrillation in the United States. *Am J Cardiol* 2015;116:733739.
33. Nielsen JC, Lin YJ, de Oliveira Figueiredo MJ et al. Expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. *Europace* 2020;22:11471148.
34. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine . practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005;9:iii-iv, ix-x, 174.
35. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost* 2013;110:213222.
36. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. . *Circulation* 2013;127:930937.
37. Van Gelder IC et al.: 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); *European Heart Journal* (2024) 45, 3314–3414.

L'APPROCCIO SISTEMATICO NEL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE

Le Linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla diagnosi e gestione della fibrillazione atriale del 2020 sottolineano l'importanza di una gestione olistica del paziente con fibrillazione atriale basata sul "percorso ABC" ("ABC pathway", A = Anticoagulation/Avoid stroke, B = better symptoms management, C = Cardiovascular and Comorbidity optimization) (Figura 1). Rispetto agli standard di cura, l'attuazione del percorso ABC è stata associata a una riduzione significativa del rischio di morte per tutte le cause, al composito di ictus/emorragia grave/morte cardiovascolare e di primo ricovero ospedaliero, a una minore incidenza di eventi cardiovascolari, e a una riduzione della spesa sanitaria. L'efficacia del percorso ABC e la sua superiorità rispetto allo standard di cura è stato dimostrato anche nel trial randomizzato, prospettico mAFA-II.

A = Anticoagulation/avoid stroke (Anticoagulazione/evitare l'ictus)

Com'è noto i pazienti con fibrillazione atriale hanno un'incidenza di ictus maggiore rispetto alla popolazione generale. Il rischio di evento trombo-embolico però non è omogeneo e dipende dalla presenza di specifici fattori di rischio di ictus/modificatori: il CHA₂DS₂-VA rappresenta uno score di rischio semplice e pratico per stratificare il rischio tromboembolico del paziente. I pazienti con fibrillazione atriale non parossistica potrebbero essere associati a un rischio di trombo-embolismo maggiore rispetto ai pazienti con fibrillazione atriale parossistica; nonostante ciò, il quadro clinico di presentazione della fibrillazione atriale (primo riscontro, parossistica, persistente, persistente di lunga durata, permanente) non deve condizionare l'indicazione alla tromboprofilassi.

Una volta determinato il rischio di evento trombo-embolico è necessario valutare l'introduzione di una terapia anticoagulante, che tuttavia non è scevra da rischi. Infatti, molti dei fattori di rischio correlati a incremento degli eventi trombo-embolici sono allo stesso tempo fattori di rischio emorragici. Un elevato rischio emorragico stimato con gli score di rischio (ABC-bleeding risk score, HAS-BLED) non rappresenta da solo una controindicazione all'anticoagulazione, visto che il beneficio clinico alla terapia anticoagulante è superiore nella maggior parte di questi pazienti. È necessario quindi riconoscere quei pazienti con fattori di rischio emorragico modificabili e programmare rivalutazioni più frequenti in coloro che presentano elevato rischio emorragico (HAS-BLED ≥ 3) e/o fattori di rischio emorragico non modificabili. Controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante includono forme attive gravi di sanguinamento potenzialmente correggibile, comorbidità associate (es. trombocitopenia grave, grave anemia in corso di indagine), recente emorragia ad alto rischio (es. emorragia intracranica).

Per determinare il rischio di ictus, le linee guida ESC suggeriscono l'utilizzo dello score di rischio CHA₂DS₂-VA (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A). In pazienti con score di rischio basso (CHA₂DS₂-VA = 0) non è necessario trattamento antitrombotico (I, A). In pazienti con CHA₂DS₂-VA = 1, la terapia anticoagulante dovrebbe essere presa in considerazione (IIa, B) valutando l'introduzione di tale terapia sulla base delle preferenze del paziente e del beneficio clinico atteso; in pazienti con CHA₂DS₂-VA ≥ 2 , la terapia anticoagulante è raccomandata (I, A). In merito al farmaco da impiegare, i nuovi anticoagulanti orali (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban e Edoxaban) hanno dimostrato in trial randomizzati la non inferiorità in termini di prevenzione degli eventi trombo-embolici rispetto a Warfarin, riducendo l'incidenza di eventi

emorragici; pertanto, sono preferiti rispetto alla terapia con Warfarin se non controindicati (I, A). Laddove venga impiegata terapia con Warfarin, è importante mantenere l'INR in range terapeutico per garantire efficacia terapeutica (TTR=time in therapeutic range). Per valori di TTR>70%, l'efficacia della terapia con Warfarin è paragonabile a quella dei nuovi anticoagulanti orali. Infine, la chiusura percutanea dell'auricola può essere presa in considerazione per prevenire l'ictus in quei pazienti con controindicazione a lungo termine alla terapia anticoagulante orale (IIb, B).

B = Better symptom control (Miglior controllo dei sintomi)

Rate control: il controllo della frequenza è parte integrante della gestione della fibrillazione atriale ed è spesso sufficiente a migliorare i sintomi. Il target ottimale della frequenza cardiaca nei pazienti con fibrillazione atriale suggerito nelle linee guida ESC si basa sui risultati del trial RACE II (Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) che dimostrava come in pazienti con fibrillazione atriale permanente un target di frequenza cardiaca restrittivo (<80 bpm a riposo e <110 bpm durante l'esercizio) non portasse a un miglioramento dell'outcome rispetto a un target più "permissivo" (<110 bpm). In merito alla strategia farmacologica da utilizzare per il controllo della frequenza, possono essere impiegati da soli o in combinazione beta-bloccanti (controindicati nello scompenso acuto o in caso di anamnesi positiva per broncospasmo severo), digossina (di seconda linea se FEVSn \geq 40%) e calcio antagonisti non diidropiridinici (controindicati nell'HFrEF); nei pazienti con instabilità emodinamica o FEVSn gravemente depressa, l'amiodarone per via endovenosa può essere preso in considerazione per il controllo in acuto della frequenza cardiaca (IIb, B). L'ablazione del nodo atrioventricolare dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti che non rispondono o sono intolleranti alla terapia farmacologica e che non sono idonei al controllo del ritmo mediante ablazione (IIa, B).

Rhythm control: la strategia di controllo del ritmo si riferisce ai tentativi di ripristinare e mantenere il ritmo sinusale e può prevedere una combinazione di approcci terapeutici, tra cui cardioversione elettrica, farmaci antiaritmici e ablazione transcateretere; questa strategia dev'essere sempre accompagnata da un adeguato controllo della frequenza, dalla terapia anticoagulante e da una profilassi cardiovascolare completa (es. gestione dello stile di vita e delle apnee notturne). Il controllo del ritmo è raccomandato per il miglioramento dei sintomi e della qualità di vita nei pazienti sintomatici con fibrillazione atriale. La cardioversione (elettrica o farmacologica) è raccomandata nei pazienti sintomatici con fibrillazione atriale persistente (I, B). In merito ai farmaci utilizzabili, la flecainide e il propafenone sono da preferire nei pazienti senza cardiopatia strutturale (I, A) mentre l'amiodarone dev'essere usato nei pazienti con scompenso cardiaco o cardiopatia strutturale (I, A). Il pretrattamento con farmaco antiaritmico può essere preso in considerazione prima della cardioversione elettrica (IIa, B). La strategia "pill in the pocket" con flecainide e propafenone può essere valutata in pazienti con fibrillazione parossistica senza cardiopatia strutturale (IIa, B).

L'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale si realizza mirando all'isolamento elettrico delle vene polmonari (I, A), cui possono associarsi linee di lesione aggiuntive (es. aree di basso voltaggio, linee, aree con attività frammentata, IIb, B) o, in pazienti con storia di flutter atriale tipico, all'ablazione dell'istmo cavo-tricuspidalico (IIb, B). Nelle ultime linee guida ESC l'ablazione è raccomandata nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica e persistente che sono intolleranti o che non hanno avuto beneficio dalla terapia antiaritmica farmacologica (I, A). Nei pazienti con fibrillazione atriale persistente e presenza di fattori di

rischio per recidive deve essere proposta dopo fallimento della terapia antiaritmica (I, B). L'ablazione transcateretere può anche essere presa in considerazione come terapia di prima linea per migliorare il controllo dei sintomi in pazienti selezionati con episodi parossistici (IIa, B) e fibrillazione persistente senza fattori di rischio maggiori di ricorrenza (IIa, B) come alternativa alla terapia antiaritmica. L'ablazione transcateretere è inoltre raccomandata nei pazienti con tachicardiomiopatia (I, B) e deve essere presa in considerazione in pazienti selezionati con scompenso cardiaco e FEVSn ridotta (IIa, B) o in pazienti con malattia bradicardia-tachicardia, dove la fibrillazione atriale determina pause post-cardioversione (IIa, C).

I più recenti trial randomizzati sull'argomento sono stati recepiti dalle ultime linee guida americane sulla fibrillazione atriale, che, oltre a ribadire la superiorità dell'approccio interventistico rispetto a quello farmacologico, sottolineano come una gestione precoce del ritmo con la ablazione porti a riduzione dei sintomi e a riduzione della progressione della malattia.

C = Cardiovascular risk factors and concomitant diseases: detection and management

Uno stile di vita non salutare, la presenza concomitante di fattori di rischio e di malattie cardiovascolari, possono contribuire in maniera significativa al rimodellamento atriale e allo sviluppo di una "cardiomiopatia atriale", favorendo quindi la fibrillazione atriale, come risultato di un effetto combinato di multipli fattori interagenti.

Un buon controllo della pressione arteriosa è raccomandato nei pazienti con fibrillazione atriale per ridurre le recidive e il rischio di ictus e sanguinamento (I, B); inoltre lo screening della fibrillazione atriale è raccomandato nei pazienti con nota ipertensione arteriosa (I, B).

- La perdita di peso nei pazienti obesi deve essere presa in considerazione per ridurre l'incidenza, la progressione e i sintomi della fibrillazione atriale (IIa, B).
- L'abuso di alcool è un fattore di rischio per insorgenza di fibrillazione atriale, mentre l'astinenza in consumatori abituali è associata a significativa riduzione del rischio di recidive aritmiche (IIa, B).
- La relazione tra attività fisica e rischio di fibrillazione ha un andamento "U shape". Uno stile di vita sedentario è associato ad aumentato rischio di fibrillazione atriale, mentre un'attività fisica moderata, aerobica, riduce significativamente il rischio. L'incidenza di fibrillazione atriale appare invece aumentata tra gli atleti che effettuano vigorosa attività fisica, in particolare in sport di endurance.
- Lo screening della fibrillazione atriale deve essere considerato nei pazienti affetti da sindrome delle apnee ostruttive del sonno (IIa, C); al contempo in pazienti con fibrillazione atriale la gestione ottimale delle apnee ostruttive può essere valutata per ridurre l'incidenza, la progressione, la ricorrenza e i sintomi correlati alla fibrillazione atriale (IIb, C).

In conclusione, la componente "C" del percorso indirizza verso una gestione multiparametrica e multidisciplinare del paziente, includendo l'identificazione e la gestione di comorbidità e di fattori di rischio cardiometabolici, e modificando uno stile di vita non adeguato.

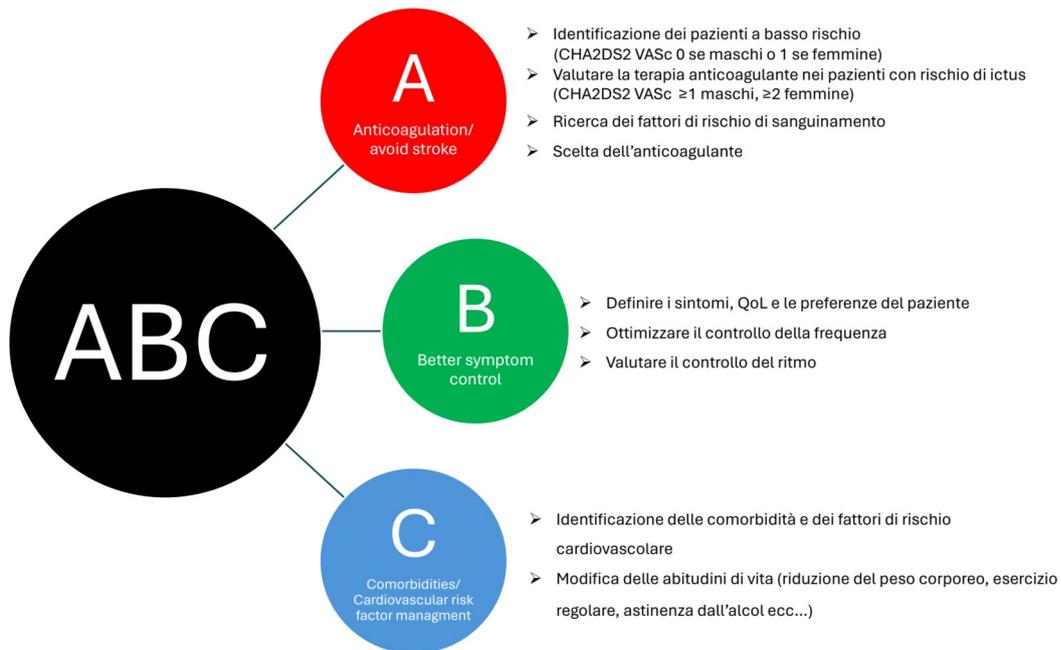


Figura 1: Il percorso "ABC" nel paziente con fibrillazione atriale

In occasione delle più recenti linee guida americane (2023) ed europee (2024) sono stati proposti due nuovi modelli per l'approccio sistematico alla fibrillazione atriale, rispettivamente denominati SOS e AF-CARE, in cui viene enfatizzato il ruolo delle comorbidità e della gestione dei fattori di rischio per la prevenzione secondaria. Tali approcci, recentemente introdotti, necessitano, ad oggi, ancora di una adeguata adozione e della conseguente validazione scientifica.

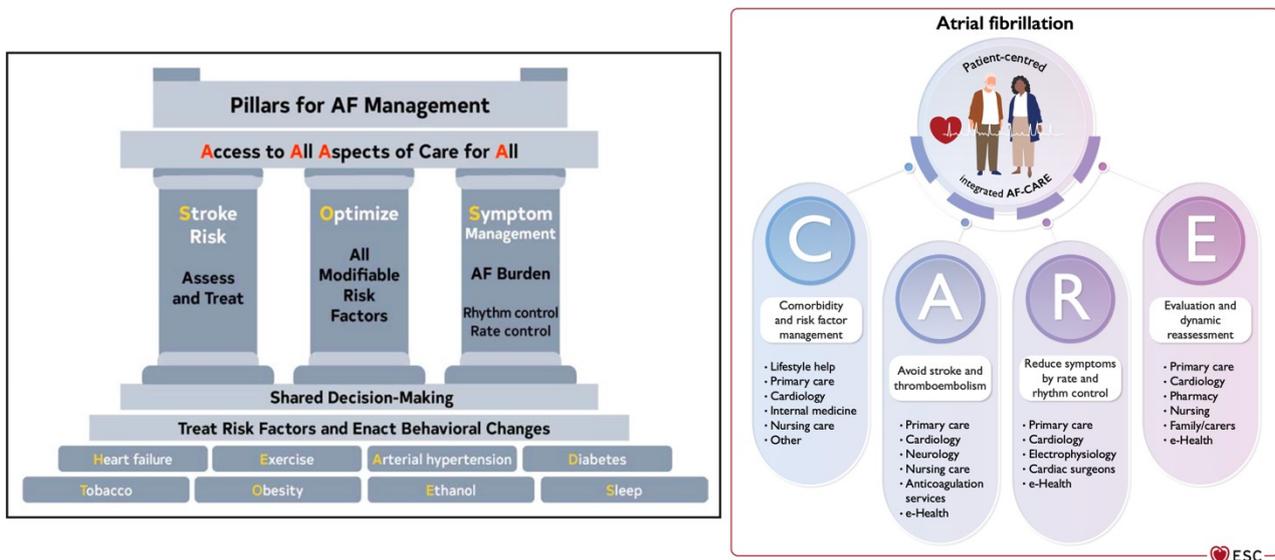


Figura 2: I nuovi percorsi SOS e AF-CARE per l'approccio sistematico alla fibrillazione atriale.

Formulazione del quesito

È opportuno seguire il percorso ABC” (“ABC pathway”, A = Anticoagulation/Avoid stroke, B = better symptoms management, C = Cardiovascular and Comorbidity optimization) in tutti i pazienti con diagnosi di fibrillazione atriale?

Valutazione del profilo clinico

1.1 L'intervento terapeutico è efficace? Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Rispetto a un percorso non strutturato, l'attuazione del percorso ABC è stata associata a una riduzione significativa del rischio di morte per tutte le cause, del rischio composito di ictus, emorragia grave, morte cardiovascolare e di primo ricovero ospedaliero, a una minore incidenza di eventi cardiovascolari e a una riduzione della spesa sanitaria. L'efficacia del percorso ABC e la sua superiorità rispetto allo standard di cura è stato dimostrato anche nel trial randomizzato, prospettico mAFA-II.

Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2019;19:1695-1703.

Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med* 2018;131:1359-1366.e6.

Guo Y, Lane DA, Wang L, Zhang H, Wang H, Zhang W, Wen J, Xing Y, Wu F, Xia Y, Liu T, Wu F, Liang Z, Liu F, Zhao Y, Li R, Li X, Zhang L, Guo J, Burnside G, Chen Y, Lip GYH; mAF-App II Trial Investigators. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* . 2020;75:1523-1534.

Guo Y, Lane DA, Wang L, Zhang H, Wang H, Zhang W, Wen J, Xing Y, Wu F, Xia Y, Liu T, Wu F, Liang Z, Liu F, Zhao Y, Li R, Li X, Zhang L, Guo J, Burnside G, Chen Y, Lip GYH; mAF-App II Trial Investigators. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* . 2020; 75:1523-1534.

1.2 L'intervento terapeutico è sicuro e ben tollerato?

Sì No

Se “No”, sospendere la stesura del suggerimento

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

L'approccio multifattoriale del percorso ABC è un intervento multiplo e parallelo sui tre versanti cardine della usuale gestione del paziente con fibrillazione atriale, è sicuro e non comporta alcun rischio aggiuntivo per il paziente

- 1.3 L'intervento terapeutico presenta benefici aggiuntivi oltre al proprio obiettivo terapeutico principale?
 Sì No

Documentazione esistente:

- Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali
 Singolo studio osservazionale
 Nessuna (parere di esperti)

Confronto con gli interventi terapeutici alternativi

- 2.1 Esistono interventi terapeutici alternativi possibili?

Sì No

Se "No", passare al punto 3.1

Se "Sì", specificare:

Valutazione di impatto dell'intervento terapeutico

- 3.1 L'intervento terapeutico proposto è costo-efficace?

Sì No

Metanalisi Singolo studio osservazionale Parere esperti

Specificare:

In uno studio prospettico, che ha incluso 907 pazienti, la gestione della fibrillazione atriale in accordo al percorso ABC è stata associata a riduzione della spesa sanitaria.

Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHERO- AF study. Am J Med 2019; 132:856-861.

- 3.3 L'impatto organizzativo dell'intervento terapeutico proposto è sostenibile? Sì No

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Il percorso ABC è un percorso sostenibile che indirizza verso una gestione multiparametrica e multidisciplinare del paziente, includendo l'identificazione e la gestione di comorbidità e di fattori di rischio cardiometabolici, e prevede una partecipazione attiva del paziente stesso per l'adeguamento dello stile di vita.

Formulazione del consiglio clinico

Il percorso ABC è da consigliare a tutti i pazienti con fibrillazione atriale, in quanto efficace, sicuro e costo-efficace

Confronto con le linee guida esistenti

5.1 Le principali linee guida internazionali esistenti riportano raccomandazioni sull'intervento terapeutico?

Sì No

Se No, termine dell'esame.

Se Sì, specificare:

Nelle ultime linee guida americane (2023) e nelle ultime linee guida europee pubblicate in settembre 2024 sono riportate le raccomandazioni sulla gestione dei pazienti con fibrillazione atriale.

5.2 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con il consiglio sviluppato?

Sì No

Le linee guida americane del 2023 hanno introdotto un percorso terapeutico, definito con l'acronimo **SOS**, simile al percorso ABC proposto dalle linee guida europee del 2020: **S**: stroke risk assessment and treatment; **O**: Optimizing all modifiable risk factors; **S**: Symptom management.

Le ultime linee guida ESC 2024 hanno introdotto un nuovo modello di gestione del paziente a integrazione del modello ABC. Il nuovo modello, denominato **AF-CARE**, prevede la gestione di comorbidità e fattori di rischio (C), la gestione del rischio di tromboembolismo (A) e la riduzione di sintomi mediante strategia di controllo del ritmo o della frequenza cardiaca (R), come nel modello ABC; la novità introdotta consiste nella standardizzazione anche del follow up dei pazienti affetti da fibrillazione atriale (E, evaluation and dynamic reassessment) (1). Viene raccomandata una strategia adattativa che non solo consenta di reagire a cambiamenti nello stato clinico notati dal paziente, ma anche di ricercare proattivamente qualsiasi problema che possa avere impatto sul benessere del paziente.

2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149:e1–e156. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001193

2024 ESC Guidelines for the management of Atrial Fibrillation. *European Heart Journal*, Volume 45, Issue 36, 21 September 2024 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>

Considerazioni finali

Il percorso ABC introdotto nelle linee guida europee del 2020 focalizza l'attenzione sulla gestione parallela dei tre cardini della terapia dei pazienti con fibrillazione atriale: riduzione del rischio tromboembolico, controllo dei sintomi, trattamento delle comorbidità e correzione dei fattori di rischio. Questo target terapeutico è stato successivamente ripreso nella sua sostanza dalle linee guida americane del 2023 e dalle ultime linee guida europee appena pubblicate, nel modello AF-CARE, in via di validazione. L'attuazione del percorso ABC è associata a riduzione del rischio di morte e di eventi cardiovascolari.

Bibliografia

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 21;42(40):4194.
2. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:627-628.
3. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med* 2018;131:1359-1366.e6.
4. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2019;19:1695-1703
5. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1261-1267.
6. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHERO-AF study. *Am J Med* 2019;132:856-861.
7. Guo Y, Lane DA, Wang L, Zhang H, Wang H, Zhang W, Wen J, Xing Y, Wu F, Xia Y, Liu T, Wu F, Liang Z, Liu F, Zhao Y, Li R, Li X, Zhang L, Guo J, Burnside G, Chen Y, Lip GYH; mAF-App II Trial Investigators. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1523-1534.
8. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
9. Killu AM, Granger CB, Gersh BJ. Risk stratification for stroke in atrial fibrillation: a critique. *Eur Heart J* 2019;40:1294-1302.
10. Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Esteve-Pastor MA, Valdes M, Vicente V, Lip GYH, Marin F. Long-term stroke risk prediction in patients with atrial fibrillation: comparison of the ABC-Stroke and CHA2DS2-VASc scores. *2017 Jul* 20;6(7):e006490.
11. Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3050-3065.
12. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, McGavigan AD. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:1591-1602.
13. 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;35:183-187.
14. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost* 2017;117:837-850.
15. 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; RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
16. 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; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
17. 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, Geraldes 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; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
18. 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; ENGAGE AF-TIMI Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
 19. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
 20. Sjalander S, Sjogren V, Renlund H, Norrving B, Sjalander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res* 2018;167:113118.
 21. Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, Graham J. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis* 2014;38:150-159
 22. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:760-773.
 23. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;22:35-45.
 24. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J* 2009;85:303-312.
 25. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillege HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Ranchor AV, Van Gelder IC; RACE II Investigators. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1795-1803.
 26. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-1373.
 27. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnolda L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* 2007;9:498-505.
 28. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138-1144.
 29. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Heddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1697-1702.
 30. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A. Atrioventricular node ablation and His bundle pacing. *Europace* 2017;19:iv10-iv16.
 31. Ecker V, Knoery C, Rushworth G, Rudd I, Ortner A, Begley D, Leslie SJ. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2018;41:862-870.
 32. Gilbert KA, Hogarth AJ, MacDonald W, Lewis NT, Tan LB, Tayebjee MH. Restoration of sinus rhythm results in early and late improvements in the functional reserve of the heart following direct current cardioversion of persistent AF: FRESH-AF. *Int J Cardiol* 2015;199:121-125.
 33. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Raisch DW, Ezekowitz MD; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-1872.
 34. Shiga T, Yoshioka K, Watanabe E, Omori H, Yagi M, Okumura Y, Matsumoto N, Kusano K, Oshiro C, Ikeda T, Takahashi N, Komatsu T, Suzuki A, Suzuki T, Sato Y, Yamashita T; AF-QOL study investigators. Paroxysmal atrial fibrillation recurrences and quality of life in symptomatic patients: a crossover study of flecainide and pilsicainide. *J Arrhythm* 2017;33:310-317.
 35. Capucci A, Piangerelli L, Ricciotti J, Gabrielli D, Guerra F. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation. *Europace* 2016;18:1698-1704.
 36. Shi LZ, Heng R, Liu SM, Leng FY. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* 2015;10:816-822.
 37. Kim YG, Shim J, Choi JI, Kim YH. Radiofrequency catheter ablation improves the quality of life measured with a short form-36 questionnaire in atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0163755.

38. Sethi NJ, Feinberg J, Nielsen EE, Safi S, Gluud C, Jakobsen JC. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *PLoS One* 2017;12:e0186856.
39. Bulkova V, Fiala M, Havranek S, Simek J, Sknouril L, Januska J, Spinar J, Wichterle D. Improvement in quality of life after catheter ablation for paroxysmal versus long-standing persistent atrial fibrillation: a prospective study with 3-year follow-up. *J Am Heart Assoc.* 2014 Aug; 3(4): e000881.
40. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498-2505.
41. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-941.
42. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, Arribas F, Fernandez-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matia R, Perez- Villacastin J, Guerra JM, Avila P, Lopez-Gil M, Castro V, Arana JI, Brugada J; SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014;35:501-507.
43. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, De Sanctis V, Pappalardo A, Laurenzi F, Avella A, Casella M, Dello Russo A, Romeo F, Pelargonio G, Tondo C. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:22-28.
44. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019.
45. Krittayaphong R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, Sriratanasathavorn C, Pooranawattanakul S, Punlee K, Kangkagate C. A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai* 2003;86 Suppl 1:S8-16.
46. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;27:216-221.
47. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2340-2347.
48. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, Dubuc M, Reddy V, Nelson L, Holcomb RG, Lehmann JW, Ruskin JN; STOP AF Cryoablation Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1713-1723.
49. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pockock SJ, Albenque JP, Tondo C; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2016;374:2235-2245.
50. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS; MANTRA-PAF Investigators. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart* 2017;103:368-376.
51. Chen C, Zhou X, Zhu M, Chen S, Chen J, Cai H, Dai J, Xu X, Mao W. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol* 2018;52:9-18.
52. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1261-1274.
53. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, Shah D, Michaud G, Wharton M, Harari D, Mahapatra S, Lambert H, Mansour M. Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact force-sensing irrigated

- catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) Study. *Circulation* 2015;132:907-915.
54. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbüchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns HJGM, Breithardt G; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1305-1316.
 55. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, Roux JF, Yung D, Skanes A, Khaykin Y, Morillo C, Jolly U, Novak P, Lockwood E, Amit G, Angaran P, Sapp J, Wardell S, Lauck S, Macle L, Verma A; EARLY-AF Investigators. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021 Jan 28;384(4):305-315.
 56. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, Deswal A, Eckhardt LL, Goldberger ZD, Gopinathannair R, Gorenek B, Hess PL, Hlatky M, Hogan G, Ibeh C, Indik JH, Kido K, Kusumoto F, Link MS, Linta KT, Marcus GM, McCarthy PM, Patel N, Patton KK, Perez MV, Piccini JP, Russo AM, Sanders P, Streur MM, Thomas KL, Times S, Tisdale JE, Valente AM, Van Wagener DR; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. Erratum in: *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e167. Erratum in: *Circulation*. 2024 Feb 27;149(9):e936.
 57. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara . TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang . CE, Williams B, Reviewers, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, . van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. . Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the . European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, . endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm . Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y . Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;19:891-911.
 58. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310 (19):2050-60.
 59. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, Prabhu S, Stub D, Azzopardi S, Vizi D, Wong G, Nalliah C, Sugumar H, Wong M, Kotschet E, Kaye D, Taylor AJ, Kistler PM. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;382(1):20-28.
 60. Mont L. Arrhythmias and sport practice. *Heart* 2010;96:398-405.
 61. Molina L, Mont L, Marrugat J, Berruezo A, Brugada J, Bruguera J, Rebato C, Elosua R. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace* 2008;10:618-623.
 62. Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol* 2017;230:293-300.
 63. Van Gelder IC et al.: 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); *European Heart Journal* (2024) 45, 3314–3414.

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE E LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO ED EMORRAGICO

PREMESSA

La terapia anticoagulante orale rappresenta una pietra miliare nella gestione della fibrillazione atriale (FA), mirando principalmente alla prevenzione degli eventi tromboembolici, come gli ictus. Con l'evolversi continuo delle evidenze cliniche, la selezione e la gestione degli anticoagulanti orali devono essere attentamente personalizzate per massimizzare i benefici e minimizzare i rischi.

Dal 1950 i farmaci anti-vitamina K (tra cui warfarin e acenocumarolo) sono stati utilizzati come terapia anticoagulante di prima linea fino all'introduzione degli anticoagulanti orali diretti (DOAC). Una finestra terapeutica ristretta basata sui valori dell'INR, la necessità di un loro monitoraggio frequente, le frequenti interazioni farmacologiche (principalmente tramite CYP2C9), le restrizioni dietetiche e un basso profilo di sicurezza clinica hanno influenzato il basso uso routinario degli anti-vitamina K nella pratica clinica e la sua sostituzione con i DOAC. Tuttora i farmaci anti-vitamina K rimangono la terapia di prima linea nei pazienti con FA e stenosi mitralica reumatica moderata-severa o valvole cardiache meccaniche. Gli studi clinici mostrano che il valore target di INR è tra 2 e 3, mentre il rischio di sanguinamento diventa particolarmente evidente quando l'INR supera 4.

GLI ANTICOAGULANTI ORALI

La recente evidenza suggerisce che gli Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC) sono associati a un rischio inferiore di ictus e sanguinamenti gravi rispetto agli antagonisti della vitamina K, oltre a richiedere meno monitoraggio e avere meno interazioni farmacologiche.

Tutti e quattro gli studi clinici registrativi di confronto tra DOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban e rivaroxaban) e warfarin hanno mostrato la non inferiorità rispetto al warfarin per la prevenzione di ictus o embolia sistemica in pazienti con FA e ridotto rischio di sanguinamenti maggiori nei gruppi di apixaban, dabigatran 110 mg due volte al giorno, ed edoxaban rispetto al gruppo warfarin. Differenze non significative rispetto al warfarin per i sanguinamenti maggiori sono state riscontrate nel gruppo di pazienti trattati con dabigatran 150 mg due volte al giorno o rivaroxaban. Tutti i gruppi DOAC hanno mostrato rischi significativamente inferiori di emorragia intracranica (ICH) rispetto al warfarin. I rischi di sanguinamento gastrointestinale erano significativamente più alti nei gruppi dabigatran 150 mg due volte al giorno, edoxaban 60 mg una volta al giorno, e rivaroxaban rispetto al gruppo warfarin. Tuttavia, il gruppo apixaban non ha aumentato significativamente il rischio di sanguinamento gastrointestinale rispetto al gruppo warfarin.

I FATTORI DI RISCHIO TROMBOEMBOLICO

I pazienti affetti da FA presentano un rischio aumentato di ictus, che però varia significativamente tra gli individui. Sono stati sviluppati diversi punteggi di rischio basati su fattori clinici. Il rischio assoluto di ictus di un paziente è fondamentale nelle indicazioni riguardo l'anticoagulazione e può essere caratterizzato come basso (circa 1%/anno), intermedio (circa 1 a circa 2%/anno) e alto (circa >2%/anno). Attualmente, i punteggi di rischio usati discriminano moderatamente bene tra pazienti a rischio più alto e più basso, ma possono sovrastimare o sottostimare notevolmente i livelli di rischio assoluto in diverse popolazioni.

Sono stati sviluppati diversi punteggi di rischio basati su fattori clinici; in generale, la discriminazione del rischio migliora includendo più predittori (ad esempio, CHA₂DS₂-VASc ha migliorato il punteggio originale CHADS₂ [scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età >75 anni, diabete, ictus/ischemia transitoria/tromboembolismo] aggiungendo ulteriori fattori di rischio e categorie di età). Il punteggio CHA₂DS₂-VASc è il punteggio più validato, la maggior parte delle terapie ha utilizzato quel punteggio per dimostrare l'efficacia della terapia anticoagulante, e quindi generalmente CHA₂DS₂-VASc è stato il punteggio preferito. Le linee guida europee del 2024 hanno semplificato il punteggio CHA₂DS₂-VASc rimuovendo la variabile del sesso del paziente, proponendo lo score CHA₂DS₂-VA.

Fattore di rischio		Punteggio
C	Scompenso cardiaco cronico: sintomi e segni di scompenso cardiaco (indipendentemente dalla frazione di eiezione ventricolare sinistra - LVEF), includendo quindi HFpEF, HFmrEF e HFrEF, o presenza di LVEF asintomatica ≤40%.	1
H	Ipertensione: Pressione sanguigna a riposo >140/90 mmHg in almeno due occasioni, o trattamento antiipertensivo in corso. Il target ottimale di pressione arteriosa associato al rischio più basso di eventi cardiovascolari maggiori è 120–129/70–79 mmHg (o mantenerla il più bassa possibile ragionevolmente).	1
A₂	Età ≥ 75 anni: L'età è un determinante indipendente del rischio di ictus ischemico. Il rischio aumenta con l'età, ma per ragioni pratiche, vengono assegnati due punti per età ≥75 anni.	2
D	Diabete mellito: Diabete mellito (tipo 1 o tipo 2), secondo i criteri attualmente accettati, o trattamento con terapia ipoglicemizzante.	1
S₂	Ictus, TIA o tromboembolismo arterioso progressi: Un precedente tromboembolismo è associato a un rischio molto elevato di recidiva e pertanto vengono assegnati 2 punti.	2
V	Malattia vascolare: Malattia coronarica, incluso infarto del miocardio precedente, angina, storia di rivascolarizzazione coronarica (chirurgica o percutanea), e CAD significativa all'angiografia o imaging cardiaco. Oppure Malattia vascolare periferica, inclusi: claudicatio intermittente, rivascolarizzazione precedente per malattia vascolare periferica (PVD), intervento percutaneo o chirurgico sull'aorta addominale, e placca aortica complessa all'imaging (definita da caratteristiche di mobilità, ulcerazione, pedunculazione, o spessore ≥4 mm).	1
A	Età 65-74 anni: 1 punto è assegnato per età compresa tra 65 e 74 anni.	1

Tabella 1: Lo score CHA₂DS₂-VA

In tutta Europa, il punteggio di rischio più utilizzato è il CHA₂DS₂-VASc, che assegna punti per insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥75 anni (2 punti), diabete mellito, precedente ictus/TIA/tromboembolismo (2 punti), malattia vascolare, età 65–74 anni e sesso femminile. Tuttavia, l'implementazione è variata in termini di genere. Il sesso femminile è un modificatore del rischio di ictus dipendente dall'età piuttosto che un fattore di rischio di per sé. L'inclusione del genere complica la pratica clinica sia per i professionisti sanitari che per i pazienti. Inoltre, esclude individui che si identificano come non binari, transgender o che stanno seguendo una terapia ormonale sessuale. Le precedenti linee guida ESC (e globali) non hanno effettivamente utilizzato il CHA₂DS₂-VASc, ma hanno invece fornito diversi livelli di punteggio per uomini e donne con FA per qualificarsi alla terapia anticoagulante orale (OAC). Pertanto, il CHA₂DS₂-VA (escludendo il genere) è stato di fatto già in uso (Tabella 1). Questo gruppo di lavoro propone,

in assenza di altre alternative localmente validate, che i clinici e i pazienti utilizzino il punteggio CHA₂DS₂-VA per supportare le decisioni sulla terapia OAC (cioè senza un criterio basato sul sesso di nascita o sul genere). In attesa di ulteriori studi clinici su pazienti a rischio più basso (NCT04700826, NCT02387229), la terapia OAC è raccomandata per chi ha un punteggio CHA₂DS₂-VA di 2 o superiore e dovrebbe essere considerata per chi ha un punteggio CHA₂DS₂-VA di 1, seguendo un approccio di cura condivisa e centrato sul paziente. I professionisti sanitari dovrebbero prestare attenzione a valutare altri fattori di rischio tromboembolico che potrebbero indicare la necessità di prescrivere una terapia OAC.

Sulla base del punteggio CHA₂DS₂-VA i pazienti possono essere definiti a basso rischio (score 0), a rischio intermedio (score 1) e a rischio alto (score ≥ 2).

I punteggi di rischio possono essere inaccurati perché omettono altri fattori che modificano il rischio di ictus, in particolare le caratteristiche della FA; di conseguenza, i punteggi di rischio dovrebbero essere tarati contro i tassi annuali reali di ictus nella popolazione target per garantire una previsione del rischio accurata e imparziale. Altri punteggi di rischio possono migliorare modestamente la discriminazione del rischio rispetto al CHA₂DS₂-VA e possono offrire vantaggi potenziali in popolazioni specifiche, ma non sono stati validati rigorosamente. Sono disponibili calcolatori online per i punteggi di rischio ATRIA (Anticoagulazione e Fattori di Rischio in Fibrillazione Atriale) e GARFIELD-AF (Registro Globale degli Anticoagulanti nel Campo della Fibrillazione Atriale). Quando esiste incertezza, il punteggio GARFIELD-AF aggiunge variabili aggiuntive da considerare, come lo stato di fumatore, la malattia renale e la demenza. Inoltre, includendo il rischio di mortalità e di sanguinamento, esso può facilitare la discussione con i pazienti in modo più completo.

I FATTORI DI RISCHIO EMORRAGICO

Le decisioni cliniche riguardanti la terapia di prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA devono bilanciare i rischi di ictus ischemico, i rischi di sanguinamento con il trattamento, il beneficio clinico netto e le preferenze del paziente. Attualmente i punteggi di rischio di sanguinamento utilizzati—HAS-BLED (ipertensione, funzione renale/epatica anormale, ictus, storia di sanguinamento o predisposizione, rapporto internazionale normalizzato [INR] labile, anzianità [età ≥ 65 anni], uso concomitante di farmaci/alcol), HEMORR₂HAGES (malattia epatica o renale, abuso di alcol, malignità, età avanzata [≥ 75 anni], ridotto conteggio o funzione piastrinica, rischio di ri-sanguinamento, ipertensione [non controllata], anemia, fattori genetici, rischio eccessivo di cadute, ictus) e ATRIA (anemia, malattia renale, anzianità [età ≥ 75 anni], pregressi episodi di sanguinamento, ipertensione)—discriminano scarsamente tra pazienti con e senza sanguinamento e includono molti fattori non specifici che predicono un aumento del rischio di ictus così come un aumento del rischio di sanguinamento. La valutazione dei fattori che predicono specificamente un aumento del rischio di sanguinamento senza predire un aumento del rischio di ictus è più utile nel bilanciare i rischi e i benefici dell'anticoagulazione. La valutazione dei fattori di rischio specifici per il sanguinamento può suggerire interventi per ridurre il rischio di sanguinamento, come interrompere i farmaci antiaggreganti o i farmaci antinfiammatori non steroidei o l'uso di dispositivi di occlusione dell'auricola.

Lo score HAS-BLED (Tabella 2) è generalmente suggerito per valutare il rischio emorragico. Il punteggio di rischio emorragico considera fattori quali l'ipertensione, la funzione renale ed epatica, precedenti sanguinamenti, e l'uso concomitante di farmaci o alcol.

Fattore di rischio		Punteggio
H	Iperensione	1
A	Anomala funzione renale e/o epatica (un punto ciascuno)	1 – 2
S	Stroke	1
B	Sanguinamento	1
L	Labilità dell'INR	1
E	Età avanzata (> 65 anni)	1
D	Farmaci e/o alcol (un punto ciascuno)	1 - 2

Tabella 2: Lo score HAS-BLED

IL TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE ORALE NEI PAZIENTI CON FA

È fortemente consigliabile di basare la decisione di iniziare la terapia anticoagulante su una valutazione dettagliata del rischio tromboembolico, utilizzando strumenti di stratificazione del rischio come il punteggio CHA₂DS₂-VA. Questo strumento valuta vari fattori, inclusi età, storia di diabete, ipertensione e precedenti eventi cardiovascolari, per stimare il rischio individuale di eventi tromboembolici.

Pazienti con FA (parossistica, persistente o permanente) e un rischio tromboembolico stimato $\geq 2\%$ per anno, indicato da un punteggio CHA₂DS₂-VA ≥ 2 sono generalmente candidati alla terapia anticoagulante.

Pazienti con punteggio più basso possono richiedere una valutazione personalizzata, basata su ulteriori valutazioni del rischio e preferenze del paziente.

Gli studi randomizzati pubblicati negli anni '90 hanno stabilito la superiorità dell'anticoagulazione, a quel tempo limitata al warfarin, per ridurre l'ictus. Da allora, la gestione è avanzata notevolmente e gli studi randomizzati che hanno confrontato i DOAC con il warfarin sono più rilevanti per l'attuale gestione antitrombotica. In questi studi e metanalisi, i DOAC sono stati favoriti per il minor rischio di ictus, embolia sistemica ed emorragia cerebrale intracranica (ICH). In tali studi sono però stati sistematicamente esclusi pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche e pazienti con stenosi mitralica (essenzialmente reumatica) moderata o severa.

In tutti i pazienti con FA che non hanno una stenosi mitralica reumatica moderata o severa e che non hanno una valvola cardiaca meccanica e che sono candidati alla terapia anticoagulante, i DOAC sono preferibili rispetto al warfarin per ridurre il rischio di mortalità, ictus, tromboembolismo sistemico, ed emorragia intracranica.

Nei pazienti con FA e che presentano un rischio tromboembolico stimato $\geq 1\%$ ma $< 2\%$, indicato da un punteggio di CHA₂DS₂-VA uguale ad 1, è comunque ragionevole praticare la terapia anticoagulante orale al fine di prevenire l'ictus e gli eventi tromboembolici, anche in ragione della disponibilità dei DOAC che rispetto al warfarin hanno un migliore profilo di sicurezza.

La decisione di trattare con anticoagulanti orali per la prevenzione dell'ictus pazienti con un punteggio CHA₂DS₂-VA di 1 può richiedere ulteriori discussioni con i pazienti poiché la forza della raccomandazione è inferiore, e spesso i pazienti sono più riluttanti a praticare la terapia anticoagulante orale. Come parte della discussione medica andrebbero condivisi con i pazienti altri fattori di rischio aggiuntivi e specifici non inclusi nello score di rischio CHA₂DS₂-VA, che tuttavia appaiono influenzare il rischio di ictus.

Fattori di rischio aggiuntivi che aumentano il rischio di ictus e non inclusi nel CHA₂DS₂-VA:

- Maggiore carico (burden) di FA/durata prolungata in caso di FA parossistica;

- FA persistente/permanente rispetto a parossistica;
- Obesità (BMI, ≥ 30 kg/m²);
- Cardiomiopatia Ipertrofica;
- Ipertensione arteriosa scarsamente controllata;
- Velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) (<45 mL/h);
- Proteinuria (>150 mg/24 h o equivalente);
- Volume atriale sinistro ingrandito (≥ 73 mL) o diametro (≥ 4.7 cm);
- Biomarcatori (ad esempio, NT-proBNP).

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE NELLA PRATICA QUOTIDIANA

Per selezionare l'anticoagulante orale più adatto in pazienti con FA è essenziale prendere in considerazione una serie di fattori critici quali efficacia, sicurezza, funzione renale ed epatica, potenziali interazioni farmacologiche, aderenza alla terapia e le preferenze del paziente. Nei pazienti a elevato rischio di eventi tromboembolici, non si dovrebbero usare isolatamente i punteggi di rischio emorragico per valutare l'idoneità alla terapia anticoagulante. Piuttosto, questi strumenti dovrebbero aiutare a identificare e, ove possibile, a modificare i fattori di rischio di sanguinamento per facilitare una scelta terapeutica informata.

Personalizzare il regime anticoagulante è fondamentale: ciò implica un monitoraggio scrupoloso di emocromo, funzionalità renale ed epatica, e una valutazione accurata delle interazioni farmacologiche, per gestire i rischi specifici del contesto clinico del paziente. La transizione da un anticoagulante all'altro e l'adeguamento delle dosi necessitano di una solida comprensione delle proprietà farmacologiche e delle condizioni cliniche del paziente.

Il monitoraggio periodico e l'adattamento del trattamento anticoagulante, che includono l'aggiustamento dei farmaci e la mitigazione delle interazioni farmacologiche, sono cruciali per assicurare l'efficacia e la sicurezza del trattamento. È altresì vitale condurre regolarmente valutazioni di emocromo e della funzionalità renale, in particolare nei pazienti a maggior rischio quali anziani o soggetti con preesistenti condizioni di fragilità.

Inizio della terapia: Prima di prescrivere un DOAC è necessario verificare la funzionalità renale e programmare controlli della clearance della creatinina stimata (eCrCl, con formula di Cockcroft-Gault) almeno una volta all'anno, o ogni sei mesi, specialmente nei pazienti fragili o di età superiore ai 75 anni. Se la eCrCl è inferiore o uguale a 60 mL/min, essa deve essere monitorata ogni N mesi, dove $N = eCrCl/10$ (ad esempio, ogni 3 mesi per un'eCrCl di 30 mL/min). È cruciale mantenere un controllo efficace dell'ipertensione, specialmente se la pressione arteriosa sistolica supera i 160 mmHg, e valutare attentamente l'associazione con farmaci che aumentano il rischio di sanguinamenti, come gli antiaggreganti. È inoltre vitale evitare l'abuso di alcol.

Dosaggio dei DOAC: Il dosaggio per i pazienti con FA dovrebbe essere determinato in base a età, funzione renale, peso e farmaci concomitanti. Di seguito alcuni esempi specifici:

- Dabigatran (Pradaxa): disponibile a dosaggi di 150 mg o 110 mg due volte al giorno. Il dosaggio basso è indicato per pazienti con un eGFR inferiore a 50 mL/min, età superiore agli 80 anni o in caso di uso concomitante di verapamil. Non è raccomandato per un'eCrCl inferiore a 30 mL/min.

- Rivaroxaban (Xarelto): prescritto a 20 mg al giorno, ridotto a 15 mg per eCrCl inferiore a 50 mL/min. È controindicato se l'eCrCl è inferiore a 15 mL/min.
- Apixaban (Eliquis): dosato a 5 mg due volte al giorno, ridotto a 2.5 mg in presenza di almeno due tra le seguenti condizioni: età superiore agli 80 anni, peso inferiore o uguale a 60 kg, e creatinina superiore o uguale a 1.5 mg/dl. È controindicato per eCrCl inferiori a 15 mL/min e/o creatinina sierica superiore a 2.5 mg/dl.
- Edoxaban (Lixiana): somministrato a 60 mg al giorno, ridotto a 30 mg per eCrCl inferiore a 50 mL/min, peso inferiore o uguale a 60 kg, o in caso di uso concomitante di farmaci come dronedarone, ciclosporina, eritromicina o ketoconazolo. È controindicato per eCrCl inferiore a 15 mL/min.

Farmacocinetica: tutti i DOAC sono assunti per via orale. È importante notare che il rivaroxaban deve essere assunto a stomaco pieno per ottimizzarne l'assorbimento (80-100% vs 66%). La maggior parte di questi farmaci è parzialmente dializzabile, ma non sono indicati per pazienti con insufficienza renale cronica in stadio avanzato al V stadio. L'emivita è intorno alle 12 ore per tutti i composti, con differenze che possono risultare marcate tra pazienti giovani ed anziani per rivaroxaban (5-9 ore vs 11-13 ore).

Gestione dell'insufficienza epatica e impatto sui parametri emocoagulativi: La gestione dei pazienti con insufficienza epatica varia in base alla classificazione Child-Pugh, con il rivaroxaban particolarmente controindicato anche in caso di Child-Pugh B. Child-Pugh A: non controindicazione; Child-Pugh B: vanno usati, ma con cautela, tranne il rivaroxaban che è controindicato; Child-Pugh C sono tutti controindicati. In questi pazienti è anche importante monitorare i parametri emocoagulativi, tenendo presente che il rivaroxaban può alterare il PT (gli altri hanno effetti minimi), mentre il dabigatran può influenzare l'aPTT e il tempo di trombina (TT) (gli altri hanno effetti minimi). Tutti i DOAC hanno effetti minimi sull'ACT.

La scelta tra DOAC e warfarin/acenocumarolo deve considerare non solo le caratteristiche farmacologiche dei farmaci, ma anche la capacità del paziente di aderire a un regime terapeutico specifico e di accedere regolarmente a controlli medici. Gli anti-vitamina K restano preferibili nei pazienti che assumono induttori di CYP3A4/p-glicoproteina, hanno stenosi mitralica moderata-grave o valvole cardiache meccaniche.

Un controllo ottimale dell'INR, mirando a un intervallo terapeutico tra 2 e 3, si ottiene attraverso una gestione accurata delle interazioni farmaco-farmaco, consigli sull'alimentazione riguardo la vitamina K, e un monitoraggio regolare dell'INR. Ottenere un tempo terapeutico prolungato nell'intervallo di INR (ad esempio, $\geq 70\%$), e valutare attentamente le interazioni farmacologiche, l'assunzione di cibi contenenti vitamina K, e l'educazione del paziente riguardo all'aderenza alle istruzioni di dosaggio, sono essenziali per minimizzare gli effetti avversi.

Transizioni terapeutiche tra anticoagulanti:

- Da warfarin/acenocumarolo a DOAC: per passare da warfarin a DOAC, è necessario sospendere il farmaco anti-vitamina K ed attendere che l'INR sia inferiore a 3. Se l'INR diventa ≤ 2 il DOAC deve essere somministrato immediatamente. Se l'INR è tra 2 e 2.5 si può somministrare il DOAC immediatamente o il giorno successivo.

- Da DOAC a warfarin/acenocumarolo: continuare il DOAC a dose piena (tranne l'edoxaban che va somministrato a dose ridotta) e iniziare ad assumere il farmaco anti-vitamina K. Sospendere il DOAC quando l'INR supera il valore di 2. L'INR dovrebbe poi continuare ad essere monitorato, e si considererà la posologia di warfarin adeguata in caso di valori di INR tra 2 e 3 per 3 giorni consecutivi.

Interazioni farmacologiche: I DOAC interagiscono con vari farmaci, ma solo alcune di queste interazioni sono clinicamente significative e richiedono modifiche al dosaggio o sospensione del trattamento. Sebbene le interazioni dei DOAC siano meno frequenti rispetto a quelle del warfarin, è fondamentale monitorare attentamente quelle mediate da CYP3A4 e/o p-glicoproteina. Gli inibitori forti di questi enzimi, come ketoconazolo, itraconazolo e ritonavir, possono aumentare notevolmente i livelli plasmatici dei DOAC e, di conseguenza, il rischio di sanguinamento. D'altra parte, gli induttori forti come rifampicina, fenitoina, fenobarbital, primidone, carbamazepina o ivermectina possono diminuire i livelli plasmatici dei DOAC, aumentando il rischio di ictus o embolia sistemica. Farmaci come dronedarone, vari azoli (itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo), inibitori della proteasi, ciclosporina e tacrolimus sono generalmente controindicati con i DOAC.

Tutte le informazioni sulle interazioni possono essere consultate sul sito web dedicato alla gestione degli anticoagulanti orali, www.NOACforAF.it. È importante ricordare che, fatta eccezione per i farmaci sopracitati, non è necessario modificare il dosaggio a meno che il paziente non assuma almeno due farmaci con interazioni note ed evidenziate nella tabella dedicata del sito. In alternativa, può essere opportuno selezionare un altro DOAC che presenti meno interazioni, mantenendo comunque la dose raccomandata.

PREVENZIONE DELL'ICTUS NON FARMACOLOGICA

Nonostante l'anticoagulazione orale sia lo standard per ridurre il rischio di ictus ischemico nei pazienti con FA, l'anticoagulazione può essere controindicata in alcuni pazienti per l'eccessivo rischio di sanguinamento. Tecniche chirurgiche e percutanee per occludere l'auricola sinistra (LAA) sono state sviluppate per ridurre il rischio di ictus ischemico. Queste tecniche possono eliminare o integrare la necessità di anticoagulazione a lungo termine in pazienti selezionati. L'occlusione chirurgica della LAA è particolarmente rilevante per i pazienti con FA che devono sottoporsi a chirurgia cardiaca.

L'occlusione della LAA può essere considerata nei pazienti con controindicazione alla anticoagulazione. Inoltre, può essere valutata nei pazienti sottoposti a intervento cardiocirurgico o a chirurgia toracoscopica. Nei pazienti a rischio di ictus che hanno eseguito un'esclusione/occlusione dell'auricola sinistra e possono tollerare l'anticoagulazione, è raccomandata la prosecuzione della terapia anticoagulante (Tabella 3).

Anticoagulazione a lungo termine controindicata	Anticoagulazione a lungo termine ancora ragionevole
Sanguinamento grave dovuto a cause non reversibili che coinvolgono i sistemi gastrointestinale, polmonare o genitourinario	Sanguinamento che coinvolge i sistemi gastrointestinale, polmonare o genitourinario e che è trattabile
Sanguinamento intracranico / intraspinale spontaneo dovuto a cause non reversibili	Sanguinamento legato a trauma isolato
Sanguinamento serio legato a cadute ricorrenti quando la causa delle cadute non è ritenuta trattabile	Sanguinamento legato a complicazioni procedurali

Tabella 3: Situazioni in cui l'anticoagulazione a lungo termine è controindicata e situazioni in cui rimane ancora ragionevole

Occlusione percutanea della LAA

Nei pazienti con rischio moderato-alto di ictus (punteggio CHA₂DS₂-VA ≥ 2) e una controindicazione non reversibile alla terapia anticoagulante a lungo termine, l'occlusione percutanea della LAA è ragionevole. Studi come ASAP e EWOLUTION hanno infatti dimostrato che l'uso del dispositivo Watchman nei pazienti con FA non idonei per la terapia anticoagulante ha ridotto il rischio di ictus ischemico rispetto alle aspettative basate sui punteggi CHADS₂ della coorte. Il successo procedurale è stato elevato con un basso rischio di ictus ischemico post-intervento.

Nei pazienti con FA, rischio moderato-alto di ictus e alto rischio di sanguinamento maggiore con terapia anticoagulante, l'occlusione percutanea della LAA può essere un'alternativa all'anticoagulazione orale, basata sulla preferenza del paziente e una valutazione attenta del rischio procedurale. Studi come PROTECT AF e PREVAIL hanno confrontato la chiusura percutanea della LAAO con il dispositivo Watchman con il warfarin in pazienti con FA ad alto rischio di ictus. La chiusura percutanea della LAAO ha dimostrato una non inferiorità rispetto al warfarin per la prevenzione di ictus, embolia sistemica e mortalità cardiovascolare, con tassi ridotti di sanguinamenti maggiori. Tuttavia, l'evidenza a favore dell'anticoagulazione orale rimane più solida.

Esclusione/Escissione chirurgica della LAA

L'evidenza suggerisce che l'esclusione chirurgica della LAA nei pazienti con FA sottoposti a interventi chirurgici come CABG o chirurgia delle valvole è associata a una riduzione significativa del rischio di ictus o tromboembolia e mortalità a due anni.

Nei pazienti con FA sottoposti a chirurgia cardiaca con un punteggio CHA₂DS₂-VA ≥ 2 , l'esclusione chirurgica della LAA, oltre alla continuazione della terapia anticoagulante, è indicata per ridurre il rischio di ictus e tromboembolia sistemica. Si raccomanda che, in questi pazienti, venga utilizzata una tecnica chirurgica che elimini il flusso attraverso la linea di sutura e garantisca un moncone <1 cm, confermato tramite ecocardiografia transesofagea intraoperatoria. Tuttavia, il beneficio dell'esclusione chirurgica della LAA in assenza di terapia anticoagulante continua per la riduzione del rischio di ictus e tromboembolia rimane ancora incerto.

CONSIDERAZIONI FINALI

La gestione dei pazienti con fibrillazione atriale che necessitano di terapia anticoagulante richiede un approccio olistico che consideri tutte le variabili cliniche e personali (Figura 1). La scelta del farmaco appropriato, il monitoraggio continuo e l'aggiustamento del trattamento sono cruciali per ottimizzare i risultati e minimizzare i rischi associati alla terapia. L'educazione del paziente riguardo alla gestione della propria condizione e l'aderenza alla terapia prescritta sono altrettanto importanti per il successo del trattamento. L'avvento dei DOAC ha ampliato le opzioni disponibili, promettendo una gestione più semplice e sicura, ma richiede comunque un'attenzione scrupolosa alle specificità individuali e alle dinamiche di trattamento.

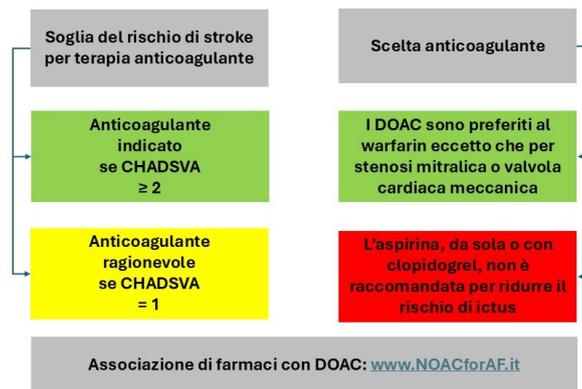


Figura 1: Approccio olistico alla terapia anticoagulante

Quesito 1

Formulazione del quesito

Qual è l'approccio raccomandato per la valutazione del rischio pretrattamento anticoagulante nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare?

Raccomandazione su Valutazione del Rischio

Prima dell'inizio della terapia anticoagulante, è essenziale una valutazione accurata del rischio tromboembolico ed emorragico del paziente, utilizzando strumenti validati come il punteggio CHA₂DS₂-VA per il rischio tromboembolico e il punteggio HAS-BLED per il rischio emorragico. Nei pazienti considerati ad alto rischio di ictus, i punteggi di rischio di sanguinamento non dovrebbero essere utilizzati isolatamente per determinare l'idoneità alla terapia anticoagulante orale, ma piuttosto per identificare e modificare i fattori di rischio di sanguinamento e per informare il processo decisionale medico.

Confronto con le linee guida esistenti

1.1 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con la valutazione del rischio proposta? Sì No

Quesito 2

Formulazione del quesito

È opportuno scegliere un DOAC al momento in cui viene iniziata una terapia anticoagulante nei pazienti con FA non valvolare?

Valutazione del profilo clinico:

2.1 L'intervento terapeutico è efficace: Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Sono disponibili diverse metanalisi dei trial clinici che indicano che il trattamento con DOAC sia efficace in pazienti con fibrillazione atriale (parossistica, persistente o permanente) ed un rischio tromboembolico stimato $\geq 2\%$ per anno.

2.2 L'intervento terapeutico è sicuro e ben tollerato: Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Sono disponibili diverse metanalisi dei trial clinici che indicano che il trattamento con DOAC sia sicuro e ben tollerato, anche in confronto con warfarin.

2.3 L'intervento terapeutico presenta benefici aggiuntivi oltre al proprio obiettivo terapeutico principale?

Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Metanalisi dei trial clinici hanno mostrato una riduzione del tasso di emorragia intracerebrale con l'utilizzo dei DOAC rispetto all'utilizzo di warfarin.

Confronto con gli interventi terapeutici alternativi:

3.1 Esistono interventi terapeutici alternativi possibili: Sì No = Warfarin, Acenocumarolo

L'intervento terapeutico è più efficace degli interventi terapeutici alternativi? Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

I DOAC sono più efficaci nella prevenzione dell'ictus e degli eventi tromboembolici rispetto a warfarin/acenocumarolo nei pazienti con FA non valvolare.

3.2 L'intervento terapeutico è più sicuro e ben tollerato degli interventi terapeutici alternativi? Sì

Documentazione esistente: Trail, Metanalisi trial, Metanalisi di studi osservazionali

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Il trattamento con DOAC è associato a un minor tasso di sanguinamenti fatali e a livello intracranico.

3.3 L'intervento terapeutico presenta benefici aggiuntivi maggiori, oltre al proprio obiettivo terapeutico principale, rispetto agli interventi terapeutici alternativi? Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Il trattamento con DOAC è associato a un minor tasso di sanguinamenti fatali e a livello intracranico.

Valutazione di impatto dell'intervento terapeutico:

4.1 L'intervento terapeutico proposto è costo-efficace? Sì No

L'intervento terapeutico proposto è più costo-efficace di eventuali interventi terapeutici alternativi?

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

I DOAC sono risultati cost-effective nei confronti di warfarin.

4.2 L'impatto organizzativo dell'intervento terapeutico è sostenibile:

Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Formulazione del consiglio clinico

In assenza di controindicazioni specifiche come valvole cardiache meccaniche o stenosi mitralica moderata a severa, i DOAC sono preferibili agli antagonisti della vitamina K per la maggior parte dei pazienti con FA non valvolare, data la loro efficacia nel ridurre il rischio di ictus e la minore incidenza di sanguinamenti maggiori. Pazienti con fibrillazione atriale (parossistica, persistente o permanente) ed un rischio tromboembolico stimato $\geq 2\%$ per anno, indicato da un punteggio CHA2DS2-VA ≥ 2 sono generalmente candidati alla terapia anticoagulante.

Quesito 3:

È opportuno trattare i pazienti con FA e rischio tromboembolico intermedio con un DOAC?

Valutazione del profilo clinico:

5.1 L'intervento terapeutico è efficace: Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

- Singolo studio osservazionale
- Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Sono disponibili dei trial clinici che indicano che il trattamento con DOAC sia efficace in pazienti con fibrillazione atriale (parossistica, persistente o permanente) ed un rischio tromboembolico stimato compreso tra 1% e 2% per anno.

5.2 L'intervento terapeutico è sicuro e ben tollerato: Sì No

Documentazione esistente:

- Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali
- Singolo studio osservazionale
- Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Sono disponibili diversi trial clinici che indicano che il trattamento con DOAC sia sicura e ben tollerata.

5.3 L'intervento terapeutico presenta benefici aggiuntivi oltre al proprio obiettivo terapeutico principale?

- Sì No

Confronto con gli interventi terapeutici alternativi:

6.1 Esistono interventi terapeutici alternativi possibili: Sì No = Warfarin, Acenocumarolo

L'intervento terapeutico è più efficace degli interventi terapeutici alternativi? Sì No

Documentazione esistente:

- Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali
- Singolo studio osservazionale
- Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

I DOAC sono risultati più efficaci nella prevenzione dell'ictus e degli eventi tromboembolici rispetto a warfarin e acenocumarolo nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Le metanalisi di trial clinici hanno dimostrato una maggiore riduzione degli eventi tromboembolici nei pazienti trattati con DOAC.

7.1 L'intervento terapeutico è più sicuro e ben tollerato degli interventi terapeutici alternativi?

Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Il trattamento con DOAC è associato a un minor tasso di sanguinamenti fatali e intracranici rispetto a warfarin e acenocumarolo. Le evidenze derivanti da trial clinici e metanalisi supportano una migliore tollerabilità e sicurezza dei DOAC, con un profilo di rischio emorragico inferiore.

7.2 L'intervento terapeutico presenta benefici aggiuntivi maggiori, oltre al proprio obiettivo terapeutico principale, rispetto agli interventi terapeutici alternativi? Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Oltre alla prevenzione dell'ictus e degli eventi tromboembolici, il trattamento con DOAC presenta il vantaggio aggiuntivo di un minor tasso di sanguinamenti fatali e intracranici. Questi benefici aggiuntivi sono stati documentati in varie metanalisi e studi osservazionali, rendendo i DOAC una scelta terapeutica complessivamente superiore.

Valutazione di impatto dell'intervento terapeutico:

8.1 L'intervento terapeutico proposto è costo-efficace? Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

I DOAC sono risultati cost-effective nei confronti di warfarin.

8.2 L'impatto organizzativo dell'intervento terapeutico è sostenibile: Sì No

Documentazione esistente:

- Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali
- Singolo studio osservazionale
- Nessuna (parere di esperti)

Raccomandazione su terapia anticoagulante in pazienti a rischio tromboembolico intermedio

Per i pazienti con FA e un punteggio CHA₂DS₂-VA di 1 (rischio tromboembolico stimato $\geq 1\%$ ma $< 2\%$), si raccomanda l'inizio della terapia anticoagulante orale. I DOAC sono preferiti per il loro profilo di sicurezza e minori requisiti di monitoraggio. Prima di iniziare il trattamento, discutere i benefici e i rischi con il paziente, valutare la funzione renale, e pianificare follow-up regolari per monitorare efficacia e sicurezza della terapia.

Quesito 4

Formulazione del quesito:

È opportuno controllare periodicamente il paziente in trattamento con DOAC mediante analisi ematochimiche e revisione delle potenziali interazioni farmacologiche?

Valutazione di impatto clinico

9.1 Il risultato del monitoraggio dei parametri in questione modifica l'approccio diagnostico o terapeutico e/o la prognosi? Sì No

Specificare:

Il monitoraggio periodico dei parametri ematochimici e delle potenziali interazioni farmacologiche consente di identificare tempestivamente eventuali anomalie o effetti avversi, permettendo un adattamento del dosaggio o una modifica della terapia per migliorare la sicurezza e l'efficacia del trattamento, riducendo il rischio di complicanze come sanguinamenti o eventi trombotici.

9.2 Su quali basi si fonda la scelta della frequenza di monitoraggio proposta? Linee Guida

Specificare:

La frequenza di monitoraggio è basata su linee guida internazionali e studi clinici che evidenziano l'importanza del controllo regolare della funzione renale ed epatica nei pazienti in trattamento con DOAC. La frequenza può variare in base a fattori come l'età del paziente, la presenza di comorbidità e la durata del trattamento, con controlli più frequenti nei pazienti a maggior rischio di complicanze.

Documentazione esistente: Linee Guida

Specificare:

La documentazione esistente include linee guida internazionali e studi clinici pubblicati che supportano la necessità di un monitoraggio regolare nei pazienti in trattamento con DOAC. Queste fonti forniscono raccomandazioni dettagliate sulla frequenza e sui parametri da monitorare per ottimizzare la gestione del trattamento e minimizzare i rischi.

Valutazione delle procedure alternative

10.1 Esistono procedure alternative possibili? Sì No

Confronto con le linee guida esistenti

11.1 Le principali linee guida internazionali esistenti riportano raccomandazioni sulla procedura?

Sì No

Specificare:

Le linee guida internazionali raccomandano un monitoraggio regolare della funzione renale ed epatica nei pazienti trattati con DOAC, oltre alla revisione delle possibili interazioni farmacologiche per garantire la sicurezza del trattamento.

11.2 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con monitoraggio e adattamento proposti? Sì No

Raccomandazione su Monitoraggio e Adattamento

Anche se i DOAC richiedono meno monitoraggio rispetto al warfarin, rimane critico un controllo periodico della funzione renale ed epatica, oltre alla revisione delle potenziali interazioni farmacologiche.

Quesito 5

Formulazione del quesito

È possibile utilizzare un approccio non farmacologico per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA?

Raccomandazione

L'occlusione della LAA è un'opzione ragionevole per i pazienti con FA che hanno controindicazioni all'anticoagulazione a lungo termine o che sono sottoposti a interventi chirurgici cardiaci. Tuttavia, la decisione deve essere personalizzata, basata sul rischio individuale e sulla preferenza del paziente, con una valutazione attenta dei rischi e benefici associati alla procedura e alla terapia anticoagulante.

Confronto con le linee guida esistenti

- 5.1 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con la valutazione del rischio proposta? Sì No

Bibliografia

1. Hindricks, G., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 42, 373-498 (2021).
2. Connolly, S.J., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361, 1139-1151 (2009).
3. Giugliano, R.P., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 369, 2093-2104 (2013).
4. Granger, C.B., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365, 981-992 (2011).
5. Patel, M.R., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365, 883-891 (2011).
6. Singer, D.E., et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc* 2, e000250 (2013).
7. Lip, G.Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D.A. & Crijns, H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 137, 263-272 (2010).
8. Fox, K.A.A., et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open* 7, e017157 (2017).
9. Zhu, W., et al. Meta-analysis of ATRIA versus CHA(2)DS(2)-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 227, 436-442 (2017).
10. Van den Ham, H.A., Klungel, O.H., Singer, D.E., Leufkens, H.G. & van Staa, T.P. Comparative Performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a National Primary Care Database. *J Am Coll Cardiol* 66, 1851-1859 (2015).
11. Dalgaard, F., et al. GARFIELD-AF model for prediction of stroke and major bleeding in atrial fibrillation: a Danish nationwide validation study. *BMJ Open* 9, e033283 (2019).
12. Pisters, R., et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 138, 1093-1100 (2010).
13. Gage, B.F., et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 151, 713-719 (2006).
14. Fang, M.C., et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 58, 395-401 (2011).
15. Gao, X., Cai, X., Yang, Y., Zhou, Y. & Zhu, W. Diagnostic Accuracy of the HAS-BLED Bleeding Score in VKA- or DOAC-Treated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 8, 757087 (2021).
16. Lopez-Lopez, J.A., et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 359, j5058 (2017).
17. Ruff, C.T., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383, 955-962 (2014).
18. Carnicelli, A.P., et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation* 145, 242-255 (2022).
19. Hart R.G., Pearce, L.A. & Aguilar, M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 146, 857-867 (2007).
20. Eckman, M.H., Singer, D.E., Rosand, J. & Greenberg, S.M. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4, 14-21 (2011).
21. Wu, Y., Zhang, C. & Gu, Z.C. Cost-Effectiveness Analysis of Direct Oral Anticoagulants Vs. Vitamin K Antagonists in the Elderly With Atrial Fibrillation: Insights From the Evidence in a Real-World Setting. *Front Cardiovasc Med* 8, 675200 (2021).

22. Aspberg, S., et al. Comparison of the ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc stroke risk scores in predicting ischaemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 37, 3203-3210 (2016).
23. Zhu, J., Alexander, G.C., Nazarian, S., Segal, J.B. & Wu, A.W. Trends and Variation in Oral Anticoagulant Choice in Patients with Atrial Fibrillation, 2010-2017. *Pharmacotherapy* 38, 907-920 (2018).
24. Shah, S.J., Eckman, M.H., Aspberg, S., Go, A.S. & Singer, D.E. Effect of Variation in Published Stroke Rates on the Net Clinical Benefit of Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 169, 517-527 (2018).
Alkhoul, M. & Friedman, P.A. Ischemic Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 74, 3050-3065 (2019).
25. Takabayashi, K., et al. Incidence of Stroke or Systemic Embolism in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Stroke* 46, 3354-3361 (2015).
26. Steinberg, B.A., et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 36, 288-296 (2015).
27. Rao, M.P., et al. Blood Pressure Control and Risk of Stroke or Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: Results From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *J Am Heart Assoc* 4(2015).
28. Go, A.S., et al. Association of Burden of Atrial Fibrillation With Risk of Ischemic Stroke in Adults With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The KP-RHYTHM Study. *JAMA Cardiol* 3, 601-608 (2018).
29. Choi, J.H., et al. Cost-effectiveness of Direct Oral Anticoagulant vs. Warfarin Among Atrial Fibrillation Patients With Intermediate Stroke Risk. *Front Cardiovasc Med* 9, 849474 (2022).
30. Ommen, S.R., et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 76, e159-e240 (2020).
31. Friberg, L., Rosenqvist, M. & Lip, G.Y. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 125, 2298-2307 (2012).
32. Steinberg, B.A., et al. Ischemic and Bleeding Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Contraindications to Oral Anticoagulation. *JACC Clin Electrophysiol* 5, 1384-1392 (2019).
33. Chao, T.F., et al. Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors. *Thromb Haemost* 118, 768-777 (2018).
34. Wan, Y., et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 1, 84-91 (2008).
35. Joglar, J.A., et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 149, e1-e156 (2024).
36. Reddy, V.Y., et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 61, 2551-2556 (2013).
37. Boersma, L.V., et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm* 14, 1302-1308 (2017).
38. Reddy, V.Y., et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol* 70, 2964-2975 (2017).
39. Holmes, D.R., Jr., et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 64, 1-12 (2014).
40. Martin Gutierrez, E., et al. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 57, 252-262 (2020).
41. Whitlock, R.P., et al. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. *N Engl J Med* 384, 2081-2091 (2021).
42. Healey, J.S., et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 150, 288-293 (2005).

43. Nso, N., et al. *Outcomes of cardiac surgery with left atrial appendage occlusion versus no Occlusion, direct oral Anticoagulants, and vitamin K Antagonists: A systematic review with Meta-analysis. Int J Cardiol Heart Vasc* 40, 100998 (2022).
44. Van Gelder IC et al.: *2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Heart Journal* (2024) 45, 3314–3414.

IL CONTROLLO DELLA FREQUENZA CARDIACA: DAI FARMACI ALL'ABLATE AND PACE

Il controllo della frequenza cardiaca è una delle strategie terapeutiche nella fibrillazione atriale ed è spesso sufficiente per il controllo dei sintomi. La decisione di intraprendere questa forma terapeutica, che va sempre condivisa con il paziente, deve tenere in considerazione la presentazione clinica (sintomi), le malattie concomitanti, i farmaci assunti e le preferenze terapeutiche del paziente. Pertanto, questa strategia va presentata come alternativa al controllo del ritmo, inteso come mantenimento del ritmo sinusale, definendo con chiarezza i possibili vantaggi e i rischi a lungo termine. Uno dei primi studi randomizzati su pazienti di età superiore a 65 anni con episodi ripetuti di fibrillazione atriale parossistica e con altri fattori di rischio per ictus cerebrale hanno messo a confronto la strategia di trattamento con controllo del ritmo vs controllo della risposta ventricolare. Lo studio ha concluso che non vi era una differenza statisticamente significativa tra le due modalità di trattamento in termini di sopravvivenza. In una successiva metanalisi di studi randomizzati e osservazionali è stato raggiunto lo stesso risultato con sostanziale assenza di differenze tra le due strategie di trattamento per quanto riguardava la mortalità per tutte le cause, per quella cardiaca e per ictus cerebrale. Nella strategia di controllo della risposta ventricolare della fibrillazione atriale gli studi hanno rilevato che è sufficiente mantenere una frequenza ventricolare media a riposo sotto 100 bpm. Tre studi rilevanti che avevano definito nel protocollo di studio limiti diversi per definire un buon controllo della frequenza cardiaca hanno mostrato buoni risultati con limiti basali inferiori a 100 – 110 bpm. Da segnalare che questi limiti non possono essere applicati a categorie particolari di pazienti quali quelli con precedente tachicardiomiopia per ridurre la recidiva di scompenso, portatori di defibrillatori per ridurre il rischio di shock inappropriati, pazienti sottoposti a trattamento di risincronizzazione per incrementare la percentuale di stimolazione ventricolare e con malattia del nodo del seno con sindrome tachicardia-bradicardia per ridurre il rischio di ospedalizzazione.

I farmaci utilizzati per ridurre la frequenza ventricolare sono di tre categorie: i betabloccanti, i calcioantagonisti non diidropiridinici e la digitale. In casi particolari può essere anche utilizzato l'amiodarone. L'obiettivo del loro utilizzo è di ridurre la frequenza ventricolare, sia in acuto che come trattamento di mantenimento, per ridurre i sintomi e il rischio di sviluppare una disfunzione ventricolare sinistra.

I farmaci calcioantagonisti non-diidropiridinici (CNDIP) sono efficaci nel rallentare la conduzione atrioventricolare ma hanno anche un effetto inotropo negativo. Quest'ultima proprietà ne controindica l'uso nei pazienti con una frazione d'eiezione ventricolare sinistra uguale o inferiore a 40%. I beta-bloccanti rallentano la conduzione atrioventricolare mediante il blocco dei recettori beta-1. La digossina è un farmaco il cui utilizzo è consacrato dall'uso. Presenta effetti vagotonici ed ha un effetto inotropo positivo. Questi farmaci possono essere utilizzati singolarmente ma anche in associazione nei casi in cui è difficile ottenere un controllo della risposta ventricolare. Il controllo in acuto della frequenza cardiaca in pazienti con fibrillazione atriale tachicardica dipende dalla presentazione clinica. Se il paziente è instabile da un punto di vista emodinamico e presenta ipotensione arteriosa o scompenso cardiaco acuto è preferibile procedere direttamente a una cardioversione elettrica esterna.

D'altro canto, nei pazienti con emodinamica stabile è consigliato procedere a un controllo farmacologico della frequenza cardiaca per il controllo dei sintomi. L'infusione con Diltiazem ev per 24 ore si è dimostrata efficace nel ridurre la frequenza cardiaca in uno studio randomizzato paragonato agli effetti della digitale e

amiodarone in infusione e.v. sia in termini del tempo necessario per ottenere l'effetto sulla frequenza che in termini di entità della riduzione della frequenza cardiaca. In uno studio aperto con lo scopo di confrontare l'efficacia tra l'Esmololo e Verapamil nel controllo della frequenza cardiaca è stato rilevato che si otteneva nel 50% dei casi la cardioversione con Esmololo e solo nel 12% con Verapamil. In entrambi i casi veniva notata una lieve riduzione della pressione arteriosa. I beta-bloccanti, tra cui il Metoprololo, così come la digossina presentano comunque una loro specifica indicazioni nel controllo della frequenza cardiaca in caso di pazienti con fibrillazione atriale tachicardica e funzione sistolica ridotta del ventricolo sinistro. Il magnesio somministrato per via endovenosa rallenta la conduzione atrioventricolare per un blocco delle correnti lente d'ingresso del calcio delle cellule del nodo atrioventricolare. In una metanalisi di sei studi controllati e randomizzati è stata valutata l'efficacia della somministrazione endovenosa di magnesio in combinazione con uno dei farmaci utilizzati per il controllo della FC, tra cui il Diltiazem, beta-bloccanti o digossina. In tutti i casi l'aggiunta del magnesio potenziava l'effetto dei farmaci senza promuovere effetti collaterali. In caso di paziente con fibrillazione atriale tachicardica con situazione emodinamica instabile l'amiodarone somministrato per via endovenosa si è dimostrato efficace nel ridurre la frequenza senza incidere sulla pressione arteriosa; qualora non si raggiunga una frequenza cardiaca ottimale, le linee guida suggeriscono il possibile utilizzo di digitale, esmololo, landiololo. Nel controllo cronico della risposta ventricolare della fibrillazione atriale possono essere utilizzati sia i calcioantagonisti non-diidropiridinici che i betabloccanti. La digitale può essere utilizzata sia da sola in caso di intolleranza ai farmaci prima menzionati, per es. per ipotensione, che in aggiunta per rafforzare l'effetto di rallentamento sulla frequenza cardiaca.

Anche nel trattamento cronico bisogna fare un distinguo sull'utilizzo dei farmaci a seconda della funzione sistolica del ventricolo sinistro: ridotta ($FE \leq 40\%$) o conservata ($FE > 40\%$). Nei pazienti con ridotta funzione sistolica è preferibile l'utilizzo dei betabloccanti da soli o in associazione con la digitale. In questo caso l'utilizzo dei CNDIP è controindicato.

Nei casi di funzione sistolica conservata possono essere utilizzati indifferentemente betabloccanti o CNDIP con la digitale come seconda scelta o in aggiunta ai primi per rinforzare il rallentamento della conduzione atrioventricolare.

Il Dronedarone non è indicato per il controllo della risposta ventricolare nei pazienti con fibrillazione atriale (Classe III).

Un'altra strategia per il controllo della frequenza cardiaca va sotto il nome di "ablate and pace", ovvero ablare il nodo atrioventricolare e impiantare un pacemaker. Attualmente viene ritenuto più sicuro procedere all'impianto prima del pacemaker e procedere all'ablazione del nodo solo quando si è sicuri della buona riuscita della procedura. Alcuni autori consigliano di aspettare da uno a tre mesi prima di procedere all'ablazione. La strategia dell'ablate and pace viene consigliata quando non si riesce ad ottenere un controllo della frequenza cardiaca con i farmaci singoli o in associazione. Di contro questa strategia porta spesso ad una dipendenza dal pacemaker del paziente. Per evitare gli effetti negativi sulla funzione sistolica del ventricolo sinistro dalla stimolazione apicale del ventricolo destro viene consigliata o la stimolazione biventricolare o la stimolazione fisiologica dei ventricoli mediante la stimolazione del fascio di His o dell'area della branca sinistra (CSP: conduction system pacing).

Dopo aver effettuato l'ablazione, il pacemaker deve essere programmato in maniera da stimolare il ventricolo ad una elevata frequenza cardiaca tra 80 e 90 bpm per evitare il rischio di morte improvvisa. Documentata in circa il 3-7% dei pazienti sottoposti a tale procedura, nei giorni seguenti alla stessa, per effetto della

bradicardia, dell'eterogeneità della durata del potenziale d'azione e dell'allungamento dell'intervallo QT, può essere prevenuta con la programmazione del pacemaker a frequenza superiori alla norma.

Formulazione del quesito

È opportuno ricorrere al c.d. *ablate and pace* come strategia di controllo della frequenza in caso di insuccesso della terapia farmacologica?

Valutazione del profilo clinico

1.1 L'intervento terapeutico è efficace?

Sì No

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento
Documentazione esistente:

- Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali
- Singolo studio osservazionale
- Nessuna (parere di esperti)

Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Feb;5(1):68-76. doi: 10.1161/CIRCEP.111.967810. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22187425.

Specificare:

1.2 L'intervento terapeutico è sicuro e ben tollerato?

Sì No

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento
Documentazione esistente:

- Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali
- Singolo studio osservazionale
- Nessuna (parere di esperti)

Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Feb;5(1):68-76. doi: 10.1161/CIRCEP.111.967810. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22187425.

Specificare:

1.3 L'intervento terapeutico presenta benefici aggiuntivi oltre al proprio obiettivo terapeutico principale?

Sì No

Confronto con gli interventi terapeutici alternativi

2.1 Esistono interventi terapeutici alternativi possibili?

Sì No

Se "Sì", specificare:

Terapia farmacologica per il controllo della frequenza cardiaca

2.2 L'intervento terapeutico è più efficace degli interventi terapeutici alternativi?

Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale Nessuna (parere di esperti)

Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Feb;5(1):68-76. doi: 10.1161/CIRCEP.111.967810. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22187425.

Specificare:

2.3 L'intervento terapeutico è più sicuro e ben tollerato degli interventi terapeutici alternativi?

Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale Nessuna (parere di esperti) Singolo studio osservazionale

Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Feb;5(1):68-76. doi: 10.1161/CIRCEP.111.967810. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22187425.

Specificare:

2.4 L'intervento terapeutico presenta benefici aggiuntivi maggiori, oltre al proprio obiettivo terapeutico principale, rispetto agli interventi terapeutici alternativi?

Sì No

Valutazione di impatto dell'intervento terapeutico

3.1 L'intervento terapeutico proposto è costo-efficace?

Sì No

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale Nessuna (parere di esperti) Singolo studio osservazionale

Specificare:

In caso di insuccesso della terapia farmacologica per il controllo della frequenza cardiaca, una strategia di *ablate and pace* risulta costo-efficace, in virtù della riduzione dell'utilizzo delle risorse sanitarie correlata ad eventi di elevata frequenza ventricolare e alle relative conseguenze cliniche.

3.2 L'intervento terapeutico proposto è più costo-efficace di eventuali interventi terapeutici alternativi?
Sì No

(solo nel caso che esistano procedure alternative)
Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale Nessuna (parere di esperti) Singolo studio osservazionale

In caso di insuccesso della terapia farmacologica per il controllo della frequenza cardiaca, una strategia di *ablate and pace* risulta costo-efficace, quando comparata al mantenimento dello status quo, in virtù della riduzione dell'utilizzo delle risorse sanitarie correlata ad eventi di elevata frequenza ventricolare e alle relative conseguenze cliniche.

Specificare:

3.3 L'impatto organizzativo dell'intervento terapeutico proposto è sostenibile? Sì No
Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Formulazione del consiglio clinico

Quando la terapia di controllo del ritmo non è desiderata o non risulta raggiungibile, in caso di insuccesso della terapia farmacologica per il controllo della frequenza, è ragionevole ricorrere alla strategia di *ablate and pace*.

Confronto con le linee guida esistenti

5.1 Le principali linee guida internazionali esistenti riportano raccomandazioni sull'intervento terapeutico?

Sì No

Se No, termine dell'esame.
Se Sì, specificare:

Le linee guida ESC 2024 sulla gestione della fibrillazione atriale forniscono una raccomandazione di classe IIa (livello di evidenza B) sull'ablazione del nodo atrioventricolare con impianto di pacemaker (*ablate and pace*) nel caso in cui la terapia di controllo del ritmo sia inefficace o non possibile e la terapia farmacologica non sia sufficiente, accettando il fatto che il paziente sarà "pacemaker-dipendente" dopo la procedura. Nel caso in cui vi sia stata almeno una ospedalizzazione per scompenso cardiaco, le linee guida ritengono appropriato l'impianto di un dispositivo di risincronizzazione cardiaca allo scopo di ridurre sintomi, limitazioni fisiche, ospedalizzazioni per scompenso, e la mortalità.

Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, De Potter TJR, Dwight J, Guasti L, Hanke T, Jaarsma T, Lettino M, Løchen ML, Lumbers RT, Maesen B, Mølgaard I, Rosano GMC, Sanders P, Schnabel RB, Suwalski P, Svennberg E, Tamargo J, Tica O, Traykov V, Tzeis S, Kotecha D; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176. PMID: 39210723.

5.2 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con il consiglio sviluppato?

Sì No

Bibliografia

1. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825–1833.
2. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:760–773
3. Siu CW, Lau CP, Lee WL, et al. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. *Crit Care Med*. 2009; 37:2174–2179
4. Ramesh T, Lee PYK, Mitta M, et al. Intravenous magnesium in the management of rapid atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiol*. 2021;78:375–381
5. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med*. 2001;29:1149–1153
6. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2678–2687.
7. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial ibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268–2276.
8. Pillai A, Kolominsky J, Koneru JN, et al. Atrioventricular junction ablation in patients with conduction system pacing leads: a comparison of His-bundle vs left bundle branch area pacing leads. *Heart Rhythm*. 2022;19:1116–1123
9. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation APT Investigators. *J Interv Card Electrophysiol*. 1998;2:121–135.
10. Nowinski K, Gadler F, Jensen-Urstad M, et al. Transient proarrhythmic state following atrioventricular junctional radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25:291–299.
11. Van Gelder IC et al.: 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); *European Heart Journal* (2024) 45, 3314–3414.

IL CONTROLLO DEL RITMO: RUOLO DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA ANTIARITMICA NELLA PROFILASSI

Con il termine “*strategia di controllo del ritmo*” si intendono i trattamenti (farmacologici e non) atti a ripristinare e mantenere il ritmo sinusale (*profilassi delle recidive*), nei pazienti con anamnesi di fibrillazione atriale parossistica (FAP) o persistente (FAPs).

Le linee guida Europee del 2020 raccomandano (indicazione di classe I, livello di evidenza A) una strategia di controllo del ritmo per il *miglioramento dei sintomi e della Qualità di vita* nei pazienti con FAP o FAPs *sintomatica*.

Le più recenti linee guida Europee del 2024 stabiliscono che “*lo scopo della terapia antiaritmica a lungo termine è quello di mantenere il ritmo sinusale, migliorare la qualità di vita rallentare la progressione della FA e, potenzialmente, ridurre la morbilità correlata con gli episodi di FA*”.

In effetti i trials “storici” randomizzati di confronto tra una strategia di controllo della frequenza versus quella di controllo del ritmo con farmaci antiaritmici (AFFIRM, RACE) avevano dimostrato una sostanziale equivalenza dei due trattamenti relativamente alla sopravvivenza.

In realtà la correzione di alcune limitazioni metodologiche dei trials storici e l’impiego evidence-based delle terapie per il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale hanno recentemente modificato questa prospettiva, dimostrando la superiorità di una strategia di controllo (precoce) del ritmo cardiaco anche relativamente a “*end-points hard*” come complicanze cardiovascolari maggiori e stroke.

Nello studio prospettico EAST-AFNET 4 pazienti con diagnosi recente (entro 1 anno) di fibrillazione atriale e varie condizioni cardiovascolari associate venivano randomizzati 1:1 a una strategia di controllo del ritmo cardiaco (n=1395) o terapia standard (n=1394).

La strategia di controllo del ritmo prevedeva l’impiego, precoce dopo la randomizzazione, di farmaci antiaritmici (nella maggior parte dei casi) o l’ablazione trans-catetere, entrambi preceduti da una cardioversione elettrica in caso di FAPs; il braccio “terapia standard” veniva trattato, almeno all’inizio, con farmaci per il solo controllo della frequenza cardiaca.

Il trattamento secondo le linee guida delle condizioni cardiovascolari associate, delle comorbidità e l’anticoagulazione erano mandatori per entrambi i gruppi.

Quasi tutti i pazienti (94.8%) randomizzati al gruppo controllo del ritmo ricevevano effettivamente una profilassi con farmaci antiaritmici (la maggioranza: 86.8%) o venivano sottoposti ad ablazione trans-catetere (8%). A due anni di follow-up la quota di pazienti di questo gruppo trattati con ablazione era salita al 19.4% e la percentuale di mantenimento del ritmo sinusale (82.1%) era significativamente superiore a quella del gruppo trattato con controllo di frequenza.

Nel braccio controllo di frequenza, a due anni dalla randomizzazione, l’85.4% dei pazienti non riceveva alcuna terapia per il controllo del ritmo ma nel 7% dei pazienti inizialmente randomizzati a questa strategia di trattamento era stato necessario ricorrere a una procedura ablativa data la persistenza di sintomi.

La percentuale di mantenimento di ritmo sinusale a due anni era del 60.5%, significativamente inferiore rispetto a quella del gruppo mantenimento del ritmo.

Lo studio veniva prematuramente interrotto per dimostrata efficacia a un follow-up medio di 5.1 anni/paziente. Relativamente all’*end point* primario eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare, stroke, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o per sindrome coronarica acuta) questo

era significativamente meno frequente nel gruppo controllo del ritmo rispetto al gruppo controllo della frequenza (hazard ratio, 0.79; 96% CI, 0.66 to 0.94; P=0.005).

L'effetto della strategia di controllo precoce del ritmo cardiaco sull'end-point primario rimaneva invariato dopo l'aggiustamento per le covariate rilevanti (hazard ratio, 0.78; 95% CI, 0.66 to 0.92; P=0.004) ed era paragonabile nei vari sottogruppi di pazienti.

Sotto il profilo della sicurezza non c'erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi; ovviamente nel gruppo controllo del ritmo erano più frequenti gli effetti collaterali legati all'uso dei farmaci antiaritmici ma l'incidenza globale era bassa (4.9%) e non influiva sulla mortalità totale, non statisticamente differente nei due bracci di trattamento (9.9% vs 11.8%).

Le principali conclusioni che si possono trarre dallo studio EAST-AFNET 4 sono quindi le seguenti:

- Nei pazienti con FAP/FAPs una strategia precoce volta a ripristinare/mantenere il ritmo sinusale con farmaci antiaritmici o ablazione trans-catetere (nello studio meno utilizzata rispetto ai primi) è superiore nel ridurre significativamente gli eventi cardiovascolari maggiori e nell'effettivo mantenimento del ritmo sinusale rispetto a una strategia di solo controllo della frequenza.
- L'uso di farmaci antiaritmici per la profilassi delle recidive, secondo criteri evidence-based, dimostra un eccellente profilo di sicurezza e non incide negativamente sulla mortalità totale.
- L'impiego dell'anticoagulazione orale secondo quanto indicato dalle linee guida (CHA₂DS₂-VASc score) e il trattamento delle comorbidità rivestono un ruolo fondamentale nella terapia dei pazienti con FAP/FAPs.

Le già citate Linee Guida ESC del 2020 riassumono nella flow-chart allegata (Figura 1) le linee di indirizzo per la scelta della profilassi antiaritmica nelle singole categorie di pazienti al fine di raggiungere la massima efficacia con il minimo rischio di effetti collaterali/complicanze.

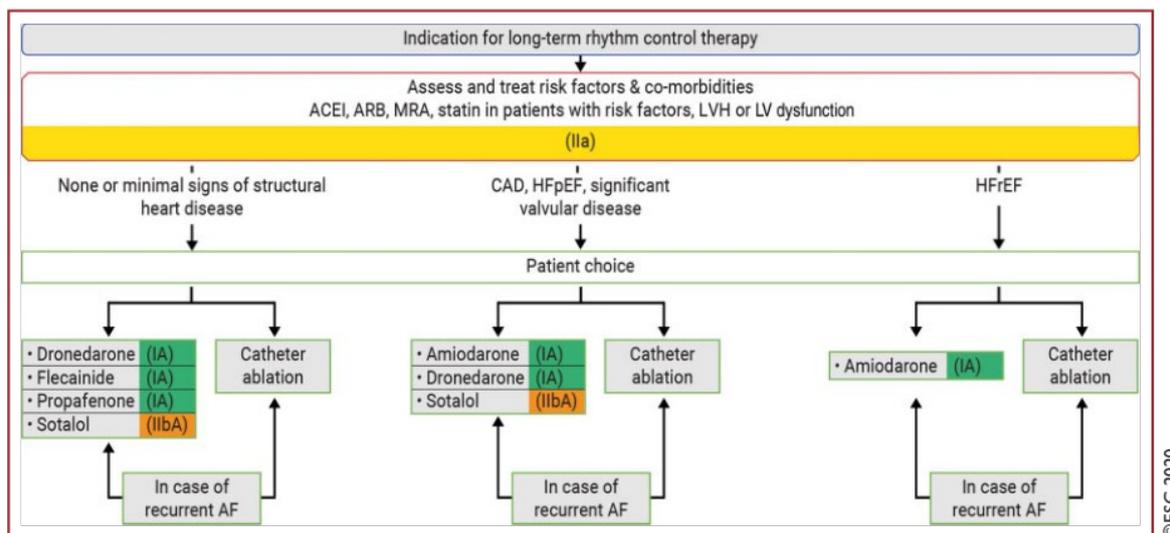


Figura 1: Modificato da 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. European Heart Journal (2020) 42, 373-498

Gli stessi livelli di raccomandazione per i farmaci antiaritmici sono stati mantenuti nelle linee guida Europee del 2024 che raccomandano (classe IIa, livello di evidenza B) "l'implementazione di una strategia di controllo

del ritmo entro 12 mesi dalla diagnosi in pazienti selezionati con FA a rischio di eventi tromboembolici per ridurre il rischio di mortalità cardiovascolare o di ospedalizzazione”.

Bisogna ricordare che i farmaci antiaritmici (classificazione di Vaughan Williams, Tabella 1), agendo tramite il blocco selettivo di alcuni dei canali ionici coinvolti nella depolarizzazione/ripolarizzazione del cardiomiocita, nei meccanismi di accoppiamento elettromeccanico o sui loro recettori, possono esprimere un effetto pro-aritmico o di depressione della funzione contrattile ventricolare potenzialmente pericoloso.

Classe	Meccanismo d'azione prevalente	Farmaci
I	Blocco dei canali del sodio	
IA	Prolungano la ripolarizzazione	Chinidina, procainamide, disopiramide
IB	Accorciano la ripolarizzazione	Lidocaina, mexiletina, tocainide, fenitoina
IC	Modesto effetto sulla ripolarizzazione	Flecainide, propafenone, encainide
II	Beta-bloccanti	Propranololo, nadololo, esmololo
III	Blocco dei canali del potassio: prolungano la ripolarizzazione	Amiodarone, dronedarone, sotalolo
IV	Blocco dei canali del calcio	Verapamil, diltiazem

Tabella 1: Classificazione di Vaughan-Williams dei farmaci antiaritmici

A questo proposito le linee guida sottolineano che:

- L'Amiodarone (classe III, bloccante del canale del potassio) è l'unico antiaritmico raccomandabile anche nei pazienti con frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistra ridotta; tuttavia, a causa della potenziale tossicità extra-cardiaca, questa molecola dovrebbe essere considerata, quando possibile, di seconda scelta (classe I).
- Il Dronedarone (classe III, analogo all'amiodarone ma senza atomi di iodio nella molecola e quindi privo di tireotossicità) dovrebbe essere utilizzato nei pazienti con FE normale o solo lievemente compromessa, pazienti con cardiopatia ischemica o cardiopatie valvolari (classe I) (soggetto a prescrizione con piano terapeutico in Italia).
- La Flecainide e il Propafenone (classe I C, bloccanti dei canali del sodio) dovrebbero essere utilizzati in assenza di cardiopatia strutturale, incluse una significativa ipertrofia ventricolare sinistra o un'ischemia miocardica documentata/inducibile (classe I).

Nei pazienti trattati con Flecainide o Propafenone dovrebbe essere considerato (classe IIa, livello C) l'impiego concomitante di un beta-bloccante o di un calcioantagonista non diidropiridinico (verapamil o diltiazem) per prevenire una conduzione 1:1 qualora la FA si converta in un flutter atriale.

- L'uso del Sotalolo (caratteristiche di classe II e III) dovrebbe essere limitato ai pazienti con FE normale o con cardiopatia ischemica sotto stretto monitoraggio dell'intervallo QT, dei valori di potassiemia e creatininemia (classe IIB).

Considerazioni conclusive sull'uso degli antiaritmici nella profilassi delle recidive di FAP/FAPs

Alla luce dei dati di letteratura e delle attuali linee guida, alcuni concetti devono essere tenuti in considerazione quando si prescrive un antiaritmico come profilassi delle recidive nei pazienti con anamnesi di FAP/FAPs.

- La profilassi delle recidive con farmaci antiaritmici è sicuramente indicata per migliorare i sintomi e la qualità di vita dei pazienti riducendo significativamente il numero degli episodi. Quando tale terapia sia istituita precocemente (prima di un possibile remodeling atriale), i risultati degli studi più recenti dimostrano un impatto favorevole anche sugli eventi cardiovascolari maggiori e sullo stroke;
- In considerazione degli effetti potenzialmente dannosi dei farmaci antiaritmici (peculiari del loro meccanismo d'azione) la scelta del farmaco *dovrebbe prevedere una consulenza specialistica cardiologica*. In generale, considerazioni di sicurezza, più ancora che di efficacia, dovrebbero guidare la scelta dell'antiaritmico da utilizzare in profilassi cronica nel singolo paziente;
- Il potenziale effetto pro-aritmico e di depressione della funzione cardiaca, nonché l'eventuale tossicità d'organo dei farmaci antiaritmici devono essere monitorati nel tempo;
- Valutazione parametri ECG basale e dopo l'istituzione della terapia;
- Valutazione della FE del ventricolo sinistro;
- Valutazione periodica dei parametri di funzionalità epatica/renale/tiroidea (amiodarone);
- Eventuale interferenza con altri farmaci assunti;
- Evitare la combinazione di farmaci antiaritmici;
- Nei pazienti con associato disturbo della formazione o della conduzione dell'impulso elettrico cardiaco considerare l'impianto profilattico di un pacemaker se la terapia con antiaritmici sia considerata necessaria/non sostituibile;
- È necessario valutare periodicamente la percentuale di recidive e la sintomaticità del paziente e, in caso di dimostrata inefficacia del farmaco antiaritmico, optare per un trattamento ablativo.

Formulazione del quesito

È indicata una profilassi farmacologica con farmaci antiaritmici nella prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale?

Valutazione del profilo clinico

1.1 L'intervento terapeutico è efficace? Sì No

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Van Gelder IC et al.: 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Heart Journal (2024) 45, 3314–3414

Kirchhof P et al.: Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation; N Engl J Med 2020;383:1305-1316

1.2 L'intervento terapeutico è sicuro e ben tollerato?

Sì No

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Van Gelder IC et al.: 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Heart Journal (2024) 45, 3314–3414

Kirchhof P et al.: Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation; N Engl J Med 2020;383:1305-1316

1.3 L'intervento terapeutico presenta benefici aggiuntivi oltre al proprio obiettivo terapeutico principale?

Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Una strategia di controllo precoce del ritmo sinusale con farmaci antiaritmici, oltre a ridurre le recidive di fibrillazione atriale (se confrontato con una strategia di controllo della frequenza) riduce significativamente i sintomi e migliora la qualità di vita e, quando attuata precocemente, riduce gli eventi cardiovascolari maggiori.

Confronto con gli interventi terapeutici alternativi

2.1 Esistono interventi terapeutici alternativi possibili?

Sì No

Se "No", passare al punto 3.1

Se "Sì", specificare:

Approccio ablativo alla fibrillazione atriale

2.2 L'intervento terapeutico è più efficace degli interventi terapeutici alternativi? Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Van Gelder IC et al.: 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Heart Journal (2024) 45, 3314–3414

Kirchhof P et al.: Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation; N Engl J Med 2020;383:1305-1316

Packer DL et al.: Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation. The CABANA Randomized Clinical Trial; JAMA. 2019;321(13):1261-1274

2.3 L'intervento terapeutico è più sicuro e ben tollerato degli interventi terapeutici alternativi?

Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Van Gelder IC et al.: 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Heart Journal (2024) 45, 3314–3414

Kirchhof P et al.: Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation; N Engl J Med 2020;383:1305-1316

Packer DL et al.: Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation. The CABANA Randomized Clinical Trial; JAMA. 2019;321(13):1261-1274

2.4 L'intervento terapeutico presenta benefici aggiuntivi maggiori, oltre al proprio obiettivo terapeutico principale, rispetto agli interventi terapeutici alternativi?

Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Kirchhof P et al.: Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation; N Engl J Med 2020; 383:1305-1316

Packer DL et al.: Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation. The CABANA Randomized Clinical Trial; JAMA. 2019;321(13):1261-1274

Valutazione di impatto dell'intervento terapeutico

3.1 L'intervento terapeutico proposto è costo-efficace?

Sì No

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Documentazione esistente:

Metanalisi Singolo studio Parere esperti

Specificare:

Van Gelder IC et al.: 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Heart Journal (2024) 45, 3314–3414

Kirchhof P et al.: Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation; N Engl J Med 2020;383:1305-1316

3.2 L'intervento terapeutico proposto è più costo-efficace di eventuali interventi terapeutici alternativi?

Sì No

(solo nel caso che esistano procedure alternative)

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Documentazione esistente:

Metanalisi Singolo studio Parere esperti

3.3 L'impatto organizzativo dell'intervento terapeutico proposto è sostenibile? Sì No

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Specificare:

La terapia profilattica antiaritmica delle recidive di fibrillazione atriale con farmaci antiaritmici è costo-efficace e sostenibile da un punto di vista economico per il SSN. Nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) ha una classe di indicazione IIa, livello di evidenza B quando attuata entro 12 mesi dalla diagnosi, per la riduzione della mortalità cardiovascolare o delle ospedalizzazioni.

Formulazione del consiglio clinico

Nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica o persistente, recidivante, una terapia profilattica di mantenimento del ritmo sinusale con farmaci antiaritmici (associata all'anticoagulazione secondo il profilo di rischio del CHA₂DS₂-VA score) è raccomandata per il controllo dei sintomi e il miglioramento della qualità di vita. Quando attuata precocemente, questa strategia di trattamento appare efficace anche nel ridurre la mortalità cardiovascolare o le ospedalizzazioni.

La terapia è costo-efficace per il SSN attuabile facendo conto sulle strutture assistenziali già esistenti.

La scelta del farmaco antiaritmico dovrebbe essere preceduta da una valutazione specialistica cardiologica.

L'efficacia e gli eventuali effetti collaterali del farmaco utilizzato devono essere monitorati nel tempo e, in caso di inefficacia, effetti collaterali o scelta del paziente, è opportuno optare per una strategia di trattamento alternativa che comprende anche l'ablazione transcateretere.

Confronto con le linee guida esistenti

5.1 Le principali linee guida internazionali esistenti riportano raccomandazioni sull'intervento terapeutico?

Sì No

Se No, termine dell'esame.

Se Sì, specificare:

Joglar JA et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156.

Van Gelder IC et al.: 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); *European Heart Journal* (2024) 45, 3314–3414

5.2 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con il consiglio sviluppato?

Sì No

Bibliografia

1. Hindricks G et al.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; *European Heart Journal* (2020) 42, 373-498.
2. Van Gelder IC et al.: 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); *European Heart Journal* (2024) 45, 3314–3414.
3. *The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation*; *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
4. Van Gelder IC et al.: *A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation*; *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840.
5. Kirchhof P et al.: *Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation*; *N Engl J Med* 2020;383:1305-1316
6. Vaughan Williams, EM (1970) "Classification of antiarrhythmic drugs". In *Symposium on Cardiac Arrhythmias* (Eds. Sandoe E; Flensted-Jensen E; Olsen KH). Astra, Elsinore. Denmark (1970).

IL CONTROLLO DEL RITMO: RUOLO DELLA CARDIOVERSIONE FARMACOLOGICA ED ELETTRICA

Il controllo del ritmo è da considerarsi l'approccio standard nei pazienti al primo episodio di fibrillazione atriale (FA) e nei pazienti con episodi ricorrenti sintomatici in cui la probabilità di mantenere il ritmo sinusale sia elevata o nei quali l'aritmia determini un deterioramento emodinamico. La cardioversione della FA, sia essa elettrica (CVE) che farmacologica (CVF), costituisce la strategia gold standard per il ripristino acuto del ritmo sinusale (Tabella 1).

Raccomandazioni per cardioversione		
Class e	Livello	RACCOMANDAZIONI
I	C	La CVE è raccomandata nei pazienti con FA e instabilità emodinamica acuta o in peggioramento.
I	A	I DOAC sono preferibili ai VKA nei pazienti candidati a CVE/CVF.
I	B	Una terapia anticoagulante orale di almeno 3 settimane è raccomandata prima di una cardioversione per prevenire il tromboembolismo.
I	B	Prima di una cardioversione, in assenza di anticoagulazione per almeno 3 settimane, è raccomandato un ecocardiogramma trans esofageo.
I	B	Una terapia anticoagulante orale per almeno 4 settimane è raccomandata in tutti i pazienti sottoposti a cardioversione.
Ila	B	La cardioversione (elettrica o farmacologica) dovrebbe essere valutata per i pazienti sintomatici con FA persistente come parte di una strategia di controllo del ritmo.
III	C	Una cardioversione precoce in assenza di anticoagulazione o ecocardiogramma trans esofageo non è raccomandata in caso di FA di durata maggiore di 24h.

Tabella 1: Principali raccomandazioni per la cardioversione elettrica o farmacologica. Modificato da 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.

CARDIOVERSIONE ELETTRICA

L'esecuzione della CVE prevede l'erogazione, attraverso un defibrillatore esterno, di una scarica elettrica sincronizzata sul QRS, in genere bifasica, ad una energia programmabile, attraverso due placche metalliche posizionate sul torace del paziente, in posizione sottoclaveare destra–apicale sinistra oppure antero–posteriore. È stato dimostrato che la posizione antero-posteriore è più efficace nel ripristino del ritmo sinusale. L'energia ottimale per ottenere una CVE efficace è la massima programmabile. Al fine di evitare la percezione dolorosa legata all'erogazione della scarica elettrica, la procedura deve essere effettuata in sedazione profonda ottenuta attraverso un bolo endovenoso di farmaci ipnoinduttori o anestetici (propofol, midazolam, etomidato). La CVE può essere eseguita in modalità elettiva o urgente a seconda del quadro clinico del paziente. Essendo più rapida ed efficace rispetto alla CVF, è il trattamento di scelta in quei pazienti che presentano FA non tollerata emodinamicamente per elevata risposta ventricolare o per ridotta compliance ventricolare, quando, cioè, la perdita del contributo atriale impatta maggiormente sul riempimento ventricolare. Nei pazienti emodinamicamente stabili, la CVE può essere programmata elettivamente sia come strategia di scelta iniziale o successiva ad una CVF non risultata efficace. Sia l'efficacia acuta in termini di ripristino del ritmo sinusale, sia il suo mantenimento in cronico dipendono da diversi fattori come la contemporanea presenza di patologie acute in corso, quali l'insufficienza renale e la broncopneumopatia cronica ostruttiva riacutizzata, nonché da problemi strutturali cardiaci quali le dimensioni elevate dell'atrio sinistro e la presenza di disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro ed infine l'età avanzata del paziente, il sesso femminile e la presenza in anamnesi di precedenti cardioversioni. Inoltre, la buona riuscita della CVE dipende da fattori tecnici quali l'ottimizzazione

dell'energia erogata, il vettore di defibrillazione e la riduzione dell'impedenza transtoracica che, nella fattispecie dei pazienti obesi, si ottiene mediante un incremento della pressione manuale sulle piastre da cardioversione. Le ultime linee guida americane contemplano, per i casi più refrattari, l'uso di due defibrillatori contemporaneamente al fine di raddoppiare l'energia erogata. CVE e CVF possono essere approcci alternativi o sinergici, entrambe sono metodiche contemplate dalle linee guida, sicure ed efficaci per il controllo acuto del ritmo. In casi selezionati, un pretrattamento con amiodarone, flecainide, propafenone e ibutilide potrebbe facilitare il successo di una CVE (indicazione classe IIA, livello di evidenza B).

CARDIOVERSIONE FARMACOLOGICA (INCLUSA LA TECNICA "PILL IN THE POCKET")

La CVF è indicata per i pazienti con FA di nuova insorgenza o con forme persistenti, purché emodinamicamente stabili, oppure quando la CVE è controindicata, come nel caso dell'impossibilità di utilizzare gli anestetici in quel dato paziente. Prevede essenzialmente l'utilizzo di diversi farmaci (Tabella 2). Vista la differente disponibilità di farmaci tra l'Europa e gli Stati Uniti le linee guida americane ed europee divergono per alcuni aspetti. Nelle linee guida americane viene contemplata la PROCAINAMIDE, antiaritmico di classe IA, per somministrazione endovena. L'efficacia del farmaco si manifesta rapidamente con il ripristino del ritmo sinusale entro 1 ora, dall'inizio dell'infusione, nel 69% dei pazienti trattati. Tale farmaco non è, invece, contemplato dalle linee guida europee in quanto di difficile reperibilità nei paesi dell'Unione. Al contrario il Vernakalant, antiaritmico di Classe III, è disponibile in Europa e non negli Stati Uniti. Viene utilizzato per la CVF mediante somministrazione endovenosa e presenta un rapido effetto, con il 50% delle cardioversioni entro 10 minuti dall'inizio dell'infusione. Tale farmaco può essere somministrato anche a pazienti con lieve riduzione della funzione sistolica e con cardiopatia ischemica. L'Amiodarone, antiaritmico di classe III, indicato per la CVF anche in pazienti con scompenso cardiaco, richiede tempi lunghi per estrinsecare il suo effetto, da 8 a 12 ore. L'ibutilide, antiaritmico di classe III, al contrario dell'amiodarone, presenta una rapida risposta in termini di cardioversione sia di FA che di flutter. Solitamente circa il 50% delle FA ed il 76% dei flutter vengono cardiovertiti entro un'ora dall'inizio della somministrazione. Può determinare allungamento dell'intervallo QTc e aritmie ventricolari tipo torsione di punta, soprattutto in pazienti con funzione sistolica ridotta e per tale motivo necessita di un monitoraggio attento dei pazienti dopo la sua somministrazione. Per quanto concerne flecainide e propafenone, antiaritmici di classe IC, vengono indicati dalle linee guida americane solo per la modalità di assunzione per os di una dose singola per le CVF extraospedaliere "pill in the pocket" (PITP). Tale modalità viene contemplata solo dopo opportuna valutazione in setting monitorato e previo pretrattamento con farmaci bloccanti il nodo atrioventricolare per evitare la conduzione 1:1, in caso di sincronizzazione della FA in flutter. Le linee guida europee ne prevedono, invece, anche la somministrazione endovenosa per la CVF. È controindicato/non raccomandato il loro utilizzo nei pazienti con cardiopatia strutturale, in particolari quelli con ipertrofia ventricolare sinistra significativa, con cardiopatia ischemica e con disfunzione sistolica. Presentano una rapida efficacia con ripristino del ritmo sinusale in più del 50% dei pazienti entro 3-5 ore. Perché il buon risultato della cardioversione, sia essa elettrica che farmacologica, si mantenga nel tempo, garantendo la persistenza del ritmo sinusale, occorre anche intervenire sui fattori di rischi modificabili.

AAD	VIA	Dose iniziale	Dose mantenimento	% successo Tempo per ripristino del RS
Flecainide	OS EV	200-300 mg 2 mg/Kg in 10'	-	59-78% (51% a 3h; 72% a 8h)
Propafenone	OS EV	450-600 mg 1.5-2 mg/Kg in 10'	-	OS: 45-55% a 3h; 69-78% a 8h EV:43-89% fino a 6h
Vernakalant	EV	3 mg/Kg in 10'	2 mg/kg in 10' (10-15' dopo dose iniziale)	<1h (50% entro 10')
Amiodarone	EV	5-7 mg/Kg in 1-2h	50 mg/h (massimo di 1.2 g in 24 h)	44% 8-12h fino a diversi giorni
Ibutilide	EV	1 mg in 10' 0,01 mg/kg se <60Kg	1 mg in 10' (10-20' dopo dose iniziale)	31-51% AF 63-73% AFL circa 1h
AAD	Controindicazioni/Precauzioni/Commenti			
Flecainide	1. No in caso di cardiopatia ischemica e/o malattia strutturale cardiaca 2. Può indurre ipotensione, AFL 1:1 (3.5-5% dei pazienti) 3. Può indurre slargamento del QRS 4. Non usare per CV di AFL.			
Propafenone				
Vernakalant	1. No in pazienti ipotesis (PAS<100 mmHg), in recente SCA (entro 1 mese), NYHA III-IV, QT lungo, stenosi aortica severa 2. Può causare ipotensione, QT lungo, slargamento del QRS, NSVT.			
Amiodarone	1. Può causare flebite (usa una vena periferica grossa, evita la somministrazione EV per > 12h, preferibilmente in pompa volumetrica 2. Può causare ipotensione, bradicardia/BAV, allungamento del QT 3. Nei pazienti con ipertiroidismo usare solo se non ci sono alternative per rischio tireotossicosi.			
Ibutilide	1. Efficace per CV del AFL 2. No nei pazienti con QT lungo, LVH severa o bassa FE 3. Usare sotto monitoraggio cardiologico per rischio di prolungamento del QT, TV polimorfa (torsione di punta) 4. Monitoraggio ECG per almeno 4 ore per tenere sotto controllo l'effetto proaritmico.			

Tabella 2: Uso dei farmaci antiaritmici per il ripristino del ritmo sinusale

GESTIONE DELL'ANTICOAGULAZIONE

La cardioversione elettrica o farmacologica non può prescindere da una adeguata gestione del rischio tromboembolico periprocedurale. La necessità di anticoagulazione a lungo termine nel paziente con FA è dettata dal rischio stimato dagli score disponibili (ad esempio CHA₂-DS₂-VA), mentre la gestione dell'anticoagulante nel periodo precedente e successivo alla cardioversione segue criteri standardizzati. Le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia del 2024 raccomandano una anticoagulazione di almeno 3 settimane prima della cardioversione e di 4 settimane dopo di essa, indipendentemente dal rischio tromboembolico specifico del paziente. In caso di aritmia ben databile, insorta da meno di 24 ore, è possibile eseguire la cardioversione anche in assenza di anticoagulazione preprocedurale. In caso di aritmia non databile o di durata superiore alle 24 ore, per procedere alla cardioversione è necessario eseguire un ecocardiogramma trans esofageo per l'esclusione della presenza di trombosi atriale sinistra o auricolare, o rimandare la procedura dopo un adeguato periodo di anticoagulazione di 3 settimane. Il limite convenzionale delle 24 ore è stato introdotto dalle ultime linee guida, più restrittive rispetto alle 48 ore precedentemente raccomandate.

CONCLUSIONI

La FA è l'aritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica. Presentando una prognosi a lungo termine maligna, sarebbe raccomandabile interromperla quanto prima possibile per evitare la sua progressione verso forme più resistenti sia alla cardioversione che all'ablazione del substrato aritmico. La cardioversione trova, quindi, indicazione per il ripristino acuto del ritmo sinusale purché inserita in un contesto più ampio di strategia di controllo del ritmo che preveda anche il controllo dei fattori di rischio per la comparsa e quindi l'eventuale recidiva dell'aritmia in questione.

Formulazione del quesito

È indicato eseguire una cardioversione elettrica nei pazienti in fibrillazione atriale (FA) che accedono al pronto soccorso che necessitano un controllo del ritmo?

Valutazione del profilo clinico

1.1 L'intervento terapeutico è efficace? Sì No

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Documentazione esistente:

Linee guida Singoli trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Hindricks G et al.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; European Heart Journal 2020;42:373-498

Joglar JA et al 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. JACC 2024;83 (1):109 – 279. doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.017.

Dankner R, Shahar A, Novikov I, et al. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. Cardiology. 2009;112:270–278

Crijns HJ et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: results from the multinational RHYTHM-AF study. Int J Cardiol. 2014;172:588–594.

1.2 L'intervento terapeutico è sicuro e ben tollerato?

Sì No

Se “No”, sospendere la stesura del suggerimento

Documentazione esistente:

- Linee guida Singoli trial Metanalisi di studi osservazionali
- Singolo studio osservazionale
- Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Hindricks G et al.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; European Heart Journal 2020;42:373-498

Joglar JA et al 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. JACC 2024;83 (1):109 – 279. doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.017.

Dankner R, Shahar A, Novikov I, et al. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. Cardiology. 2009;112:270–278

Crijns HJ et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: results from the multinational RHYTHM-AF study. Int J Cardiol. 2014;172:588–594.

1.3 L'intervento terapeutico presenta benefici aggiuntivi oltre al proprio obiettivo terapeutico principale?

- Sì No

Documentazione esistente:

- Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali
- Singolo studio osservazionale
- Nessuna (parere di esperti)

Il ripristino tempestivo del ritmo sinusale con cardioversione elettrica presenta diversi potenziali benefici oltre al controllo dei sintomi, cioè la potenziale prevenzione di episodi di scompenso qualora la frequenza sia troppo elevata e la riduzione di eventi cardiovascolari maggiori dovuti al mancato controllo del ritmo in particolare nei pazienti con fibrillazione atriale con tempo insorgenza inferiore a 1 anno rispetto alla procedura.

Kirchhof P et al.: Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation; N Engl J Med 2020;383:1305-1316

Confronto con gli interventi terapeutici alternativi

2.1 Esistono interventi terapeutici alternativi possibili?

Sì No

Se "No", passare al punto 3.1

Se "Sì", specificare:

Cardioversione farmacologica

2.2 L'intervento terapeutico è più efficace degli interventi terapeutici alternativi? Sì No

Documentazione esistente:

Linee guida Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Hindricks G et al.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; European Heart Journal (2020) 42, 373-498

Dankner R, Shahar A, Novikov I, et al. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. Cardiology. 2009;112:270-278

2.3 L'intervento terapeutico è più sicuro e ben tollerato degli interventi terapeutici alternativi? Sì No

Documentazione esistente:

Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Dankner R, Shahar A, Novikov I, et al. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. Cardiology. 2009;112:270-278

2.4 L'intervento terapeutico presenta benefici aggiuntivi maggiori, oltre al proprio obiettivo terapeutico principale, rispetto agli interventi terapeutici alternativi?

Sì No

Documentazione esistente:

Linee guida Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali

Singolo studio osservazionale

Nessuna (parere di esperti)

Specificare:

Hindricks G et al.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; European Heart Journal (2020) 42, 373-498

Dankner R, Shahar A, Novikov I, et al. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. Cardiology. 2009;112:270–278

Valutazione di impatto dell'intervento terapeutico

3.1 L'intervento terapeutico proposto è costo-efficace?

Sì No

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Documentazione esistente:

Metanalisi Singolo studio Parere esperti

Specificare:

Catherwood E, Fitzpatrick WD, Greenberg ML, Holzberger PT, Malenka DJ, Gerling BR, Birkmeyer JD. Cost-effectiveness of cardioversion and antiarrhythmic therapy in nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 1999 Apr 20;130(8):625-36. doi: 10.7326/0003-4819-130-8-199904200-00002. PMID: 10215558.

3.2 L'intervento terapeutico proposto è più costo-efficace di eventuali interventi terapeutici alternativi?

Sì No

(solo nel caso che esistano procedure alternative)

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Documentazione esistente:

Metanalisi Singolo studio Parere esperti

Specificare:

Catherwood E, Fitzpatrick WD, Greenberg ML, Holzberger PT, Malenka DJ, Gerling BR, Birkmeyer JD. Cost-effectiveness of cardioversion and antiarrhythmic therapy in nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 1999 Apr 20;130(8):625-36. doi: 10.7326/0003-4819-130-8-199904200-00002. PMID: 10215558.

3.3 L'impatto organizzativo dell'intervento terapeutico proposto è sostenibile? Sì No

Se "No", sospendere la stesura del suggerimento

Sia la CVE che la CVF, quando efficaci, presentano un profilo di costo/beneficio favorevole soprattutto nei pazienti candidati al mantenimento del ritmo sinusale nel lungo follow-up, legato a:

1. **il costo** della CVE prevede uso di apparecchiature specifiche, eventuale uso di piastre monouso, uso di farmaci per sedazione o anestesia, coinvolgimento di personale qualificato; il costo della CVF prevede l'uso di farmaci antiaritmici e coinvolgimento di personale specializzato.
2. **il beneficio** del ripristino del ritmo sinusale prevede una lunga serie di benefici sia clinici che economici che vanno calcolati caso-caso a seconda del paziente e delle sue comorbidità.

Formulazione del consiglio clinico

Nei pazienti in fibrillazione atriale che accedono al pronto soccorso e necessitano un controllo del ritmo l'esecuzione di una cardioversione elettrica è indicata e deve essere immediata in caso di instabilità. La cardioversione elettrica rispetto alla farmacologica è motivata dalla rapidità nell'esecuzione e dalla maggiore efficacia. Le linee guida, tuttavia, non escludono la possibilità di eseguire una cardioversione farmacologica, eccetto che in alcuni contesti come la gravidanza e in presenza di fibrillazione atriale preeccitata, in cui la cardioversione elettrica è prima scelta

Confronto con le linee guida esistenti

4.1 Le principali linee guida internazionali esistenti riportano raccomandazioni sull'intervento terapeutico?

Sì No

Se No, termine dell'esame.

Se Sì, specificare:

Hindricks G et al.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; European Heart Journal (2020) 42, 373-498

Joglar JA et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156.

4.2 Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti sono in linea con il consiglio sviluppato?

Sì No

Hindricks G et al.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; European Heart Journal (2020) 42, 373-498

Joglar JA et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156.

Bibliografia

1. Joglar JA, Chung MK, Armbuster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. JACC 2024;83 (1):109 – 279. doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.017.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 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(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: results from the multinational RHYTHM-AF study. Int J Cardiol. 2014;172:588–594.
4. Inacio JF, da Rosa Mdos S, Shah J, Rosario J, Vissoci JR, Manica AL, Rodrigues CG. Monophasic and biphasic shock for transthoracic conversion of atrial fibrillation: systematic review and network meta-analysis. Resuscitation 2016;100:66-75.
5. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bocker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggreffe M. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. Lancet 2002;360:1275-1279.
6. Schmidt AS, Lauridsen KG, Torp P, Bach LF, Rickers H, Lofgren B. Maximum fixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. Eur Heart J 2020;41:626-631.
7. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. Heart 2015;101:1526-1530.
8. Dankner R, Shahar A, Novikov I, et al. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct current versus pharmacological cardioversion or conservative management. Cardiology 2009;112:270– 278.
9. Stiell IG, Sivilotti MLA, Taljaard M, et al. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. Lancet 2020;395:339–349.
10. Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: results from the multinational RHYTHM-AF study. Int J Cardiol 2014;172:588–594.
11. Ecker V, Knoery C, Rushworth G, Rudd I, Ortner A, Begley D, Leslie SJ. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. Clin Cardiol 2018;41:862-870.
12. Baranchuk A, Yeung C. Advanced interatrial block predicts atrial fibrillation recurrence across different populations: learning Bayes syndrome. Int J Cardiol 2018;272:221-222.
13. Toufan M, Kazemi B, Molazadeh N. The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. J Cardiovasc Thorac Res 2017;9:54-59.
14. Voskoboinik A, Moskovitch J, Plunkett G, et al. Cardioversion of atrial fibrillation in obese patients: results from the Cardioversion-BMI randomized controlled trial. J Cardiovasc Electrophysiol 2019;30: 155–161. 11.
15. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm using acute intravenous procainamide infusion. Cardiovasc Drugs Ther. 1998;12:75–81.
16. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrback K, Phatak H, Avetisyan R, Mwamburi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. Cardiovasc Drugs Ther 2012;26:167-179.

17. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G; AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313-321.
18. Akel T, Lafferty J. Efficacy and safety of intravenous vernakalant for the rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2018;23:e12508.
19. Beatch GN, Mangal B. Safety and efficacy of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm; a phase 3b randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:113.
20. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:255–262.
21. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Circulation*. 1996;94:1613–1621.
22. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:130–136.
23. Kowey PR, VanderLugt JT, Luderer JR. Safety and risk/benefit analysis of ibutilide for acute conversion of atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol*. 1996;78: 46–52.
24. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*. 2004;351:2384–2391.
25. Alboni P, Botto GL, Boriani G, et al. Intravenous administration of flecainide or propafenone in patients with recent-onset atrial fibrillation does not predict adverse effects during 'pill-in-the-pocket' treatment. *Heart*. 2010;96:546–549.
26. Andrade JG, MacGillivray J, Macle L, et al. Clinical effectiveness of a systematic "pill-in-the-pocket" approach for the management of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018;15:9–16.
27. Markey GC, Salter N, Ryan J. Intravenous flecainide for emergency department management of acute atrial fibrillation. *J Emerg Med* 2018;54:320-327.
28. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brugemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkier R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC; RACE Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J* 2018;39:2987-2996.
29. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA* 2014;312:647-649.
30. Garg A, Khunger M, Seicean S, Chung MK, Tchou PJ. Incidence of thromboembolic complications within 30 days of electrical cardioversion performed within 48 hours of atrial fibrillation onset. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:487-494.
31. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411-1420.
32. Van Gelder IC et al.: 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); *European Heart Journal* (2024) 45, 3314–3414.

ABLAZIONE TRANSCATETERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Negli ultimi 30 anni, l'ablazione della Fibrillazione atriale è diventata un'evidence based therapy. Le diverse linee guida, americane ed europee, per la gestione dei pazienti affetti dall'aritmia pongono la terapia interventista al centro della gestione del paziente.

VALUTAZIONE DEL PROFILO CLINICO

Efficacia dell'ablazione transcaterere nella cura dei pazienti affetti da fibrillazione atriale

L'ablazione transcaterere rappresenta la terapia più efficace nel trattamento della Fibrillazione Atriale. Introdotta alla fine degli anni 90, il suo studio ha prodotto una grande quantità di lavori che hanno visto l'affermarsi della tecnica nella cura dell'aritmia.

La prima descrizione della procedura avvenne nel 1998 da parte di Michel Haissaguerre che per primo delineò la possibilità di un isolamento elettrico delle vene polmonari tramite l'applicazione di radiofrequenza mediante un catetere per via transcutanea. Nel tempo differenti approcci sono stati proposti che prevedono differenti targets anatomici e l'erogazione di differenti energie. In relazione ai targets anatomici l'attenzione si è rivolta alla parete posteriore dell'atrio sinistro, con la sua omogenizzazione o isolamento, all'isolamento della vena cava superiore e dell'auricola sinistra, all'istmo cavo tricuspidalico e mitralico. I targets sono raggiunti con diverse modalità di lesioni ma nei vari studi hanno dimostrato un vantaggio in termini di mantenimento di ritmo sinusale solo in associazione all'isolamento elettrico delle vene polmonari. Quest'ultimo rappresenta il momento cardine di qualsiasi procedura di ablazione transcaterere di fibrillazione atriale.

I primi trials sull'ablazione della Fibrillazione Atriale si focalizzarono sulla valutazione della tecnica dopo fallimento della terapia antiaritmica. Nella tabella 1 sono riportati gli studi principali. Metanalisi successive hanno riportato che la terapia ablativa risulta superiore alla terapia antiaritmica in termini di mantenimento del ritmo sinusale. Tuttavia, ad un'analisi più attenta, questi studi presentavano un bias di design. La tecnica dell'ablazione veniva confrontata con una terapia dopo il suo fallimento.

Nel 2012 il Mantra clinical trial descrive per la prima volta la superiorità dell'ablazione transcaterere rispetto alla terapia antiaritmica come first line therapy in caso di pazienti affetti da fibrillazione atriale a pattern parossistico. Sebbene in termini di recidiva di aritmia nessuna differenza statisticamente significativa veniva riportata nei primi 18 mesi di follow up, a 24 mesi, l'ablazione era associata a un burden di fibrillazione atriale inferiore rispetto ai pazienti curati con l'utilizzo di farmaci antiaritmici (ablazione, 9% versus farmaci antiaritmici, 18%; $P=0.004$). Questo risultato fu poi confermato da successivi studi e metanalisi che hanno sottolineato la superiorità dell'ablazione della fibrillazione atriale nel mantenimento del ritmo sinusale rispetto all'utilizzo dei farmaci antiaritmici, come first line therapy, migliorando scores di quality of life, la sintomatologia dei pazienti legata al disturbo aritmico e quindi le ospedalizzazioni. Un sommario dei principali studi clinici è riportato in tabella 2. In termini di outcomes clinici il vantaggio della fibrillazione atriale in assenza di cardiopatia strutturale risulta dibattuto. Il primo trial a portare l'attenzione sul tema fu l'Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) trial. Lo studio confrontando la strategia del controllo del ritmo rispetto alla strategia del controllo della frequenza non trovò in termini di mortalità, nessuna differenza statisticamente significativa. Tuttavia, una sotto-analisi dello studio riportava un

vantaggio in termini di mortalità nei pazienti in ritmo sinusale. Nel CABANA trial dopo un follow up medio di 49 mesi, l'endpoint primario composito di morte, stroke, sanguinamenti o arresto cardiaco fu raggiunto nell'8% dei pazienti trattati con ablazione e nel 9.2% dei pazienti trattati con terapia medica in assenza di una differenza statisticamente significativa.

Ma quali pazienti sono presenti in questi studi? Pazienti con età inferiore a 70 anni in assenza di comorbidità, dimensioni dell'atrio sinistro conservate, affetti da fibrillazione atriale a pattern principalmente parossistico. Pazienti con una probabilità minore di recidiva aritmica e quindi che esprimono il massimo rapporto rischio/beneficio della tecnica. Seppur meno rappresentati negli studi, i pazienti affetti da fibrillazione atriale persistente risultano beneficiare della terapia ablativa in termini qualitativi come i pazienti affetti da forme parossistiche sebbene la percentuale di successo procedurale, burden e miglioramento della qualità della vita sia tendenzialmente inferiore. Al fine di valutare al meglio i pazienti e il loro rischio di recidiva dopo procedura ablativa sono stati proposti diversi score che però necessitano di maggiori dati a sostegno.

Paragrafo separato meritano i pazienti affetti da fibrillazione atriale e Scompenso Cardiaco. Nel Framingham Heart Study lo scompenso cardiaco era associato a un rischio aumentato di sviluppare fibrillazione atriale. Inoltre, lo sviluppo di fibrillazione atriale era legato a una più alta mortalità per tutte le cause. Il trial Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device (AATAC) fu uno dei primi studi a riportare una superiorità dell'ablazione della fibrillazione atriale nei confronti dell'amiodarone nell'ottenimento e mantenimento del ritmo sinusale. Nello studio CAMERA-MRI, randomizzando 68 pazienti con fibrillazione atriale persistente e Scompenso Cardiaco con Frazione d'eiezione inferiore al 45% ad ablazione o terapia medica, gli autori riportarono un incremento della frazione d'eiezione con l'ablazione del 18% rispetto al 5% ottenuto con la terapia medica. Tuttavia, lo studio era under-powered per dimostrare outcomes clinici come la mortalità. Il Trial Catheter Ablation versus Standard Conventional Treatment in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation (CASTLE-AF) fu disegnato per testare se l'ablazione della fibrillazione atriale potesse migliorare outcomes come la mortalità nei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Dopo un follow up di 38 mesi l'endpoint composito di morte/ospedalizzazioni per Scompenso Cardiaco fu raggiunto nel 29% dei pazienti sottoposti ad ablazione e nel 45% dei pazienti trattati con terapia medica ($p < 0.05$). I pazienti che erano stati trattati con ablazione mostravano un incremento medio della frazione d'eiezione dell'8% rispetto allo 0.2% dei pazienti trattati con terapia medica, un burden di Fibrillazione atriale inferiore e un miglioramento dei test funzionali. Lo studio presentava dei limiti nella selezione dei pazienti e nel design; tuttavia, sottolineava come in un sottogruppo di pazienti una quota della disfunzione e quindi della sindrome clinica scompenso cardiaco fosse legata alla Fibrillazione Atriale. Al contrario il CABANA trial (Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation) non ha dimostrato una significativa differenza in termini di mortalità e morbilità in pazienti trattati con ablazione rispetto a quelli trattati con terapia medica. Risultato influenzato probabilmente dall'alto cross-over e dalla bassa incidenza di eventi. In conclusione, per stabilire l'effetto prognostico dell'ablazione della fibrillazione atriale sono necessari maggiori dati.

Studio	Design	Definizione di recidiva	Monitoring	Libertà da Recidive	Risultati
Stabile et al.	RFA con AAD vs AAD in PAF e PerAF	> 30 sec dopo 1 mese di blanking	Holter ECG	Ablazione:55% AAD: 9% (12 mesi FU)	Ablazione superiore di AAD (p<0.001)
Jais et al.	RFA vs AAD in PAF	> 3 min dopo 3 mesi di blanking	Holter ECG	Ablazione: 89% AAD:23% (12 mesi di FU)	Ablazione superiore di AAD (p<0.001)
Pappone et al.	RFA vs AAD in PAF	> 30 sec dopo 6 sett di blanking	Holter ECG	Ablazione: 86% AAD:22% (12 mesi di FU)	Ablazione superiore di AAD (p<0.001)
Wilber et al.	RFA vs AAD in PAF	Nessuna definizione. 3 mesi di blanking	Holter ECG	Ablazione: 63% AAD:17% (9 mesi di FU)	Ablazione superiore di AAD (p<0.01)
Packer et al.	Cryo vs AAD in PAF e PerAF	Qualsiasi durata di fibrillazione atriale. 3 mesi di blanking	Holter ECG	Ablazione: 70% AAD:7% (12 mesi di FU)	Ablazione superiore di AAD (p<0.001)
Mont et al.	RFA vs AAD in PerAF	>30 sec. 3 mesi di blanking	Holter ECG	Ablazione: 60% AAD:30% (12 mesi di FU)	Ablazione superiore di AAD (p=0.002)
Hummel et al.	RFA vs AAD in PerAF	> 10 minuti	Holter ECG	Ablazione: 55% AAD:26% (6 mesi di FU)	Ablazione superiore di AAD (p<0.0001)

Tabella 1: Studi Clinici sull'utilizzo dell'ablazione della fibrillazione atriale dopo terapia antiaritmica inefficace

Studio	Design	Definizione di recidiva	Monitoring	Recidive	Risultati
Wazni et al.	RFA vs AAD in pazienti sintomatici per AF	>15 sec dopo 2 mesi di blanking	Holter ECG	Ablazione: 13 % AAD: 63% (12 mesi di FU)	Ablazione superiore di AAD (p<0.001)
Nielsen et al.	RFA vs AAD in PAF	> 1 minuto dopo 3 mesi di blanking	Holter ECG	Ablazione burden 9 % AAD burden 18% (24 mesi di FU)	Ablazione superiore di AAD (p=0.007)
Morillo et al.	RFA vs AAD in PAF	>30 sec dopo 3 mesi blanking	Holter ECG	Ablazione: 54% AAD: 72% (24 mesidi FU)	Ablazione superiore di AAD (p<0.001)
Wazni et al.	Cryo vs in PAF	>30 sec dopo 3 mesi di blanking	Holter ECG	Ablazione: 25% AAD: 54% (12 mesi di FU)	Ablazione superiore di AAD (p<0.001)
Andrade et al.	Cryo vs AAD in pazienti sintomatici per AF	>30 sec dopo 3 mesi di blanking	ILR	Ablazione: 42% AAD: 67% (12 mesi di FU)	Ablazione superiore di AAD (p<0.001)

Tabella 2: Studi clinici per valutare il ruolo dell'ablazione transcatetere come first line therapy

Sicurezza dell'ablazione trans-catetere della Fibrillazione Atriale

L'intervento di ablazione transcatetere della fibrillazione atriale è caratterizzato da basse percentuali di complicanze. Registri clinici riportano un tasso di complicanze che varia dal 4% al 14% di cui solo il 3% viene classificato come maggiore, ovvero tale da mettere a rischio la vita del paziente. Le complicanze più frequenti sono quelle vascolari legate alla procedura di cateterismo (3%-6%). Le complicanze maggiori sono rappresentate principalmente dal tamponamento cardiaco. Le percentuali riportate vedono una loro riduzione in rapporto all'expertise del centro. Recentemente l'introduzione dell'utilizzo dell'ecocardiografia intracardiaca e di altre tecnologie, quali i sensori di contatto nei cateteri, hanno ridotto ulteriormente, di circa il 25%, il tasso di complicanze maggiori legate alla procedura di ablazione.

Benefici aggiuntivi oltre al proprio obiettivo terapeutico principale dell'ablazione trans-catetere della fibrillazione atriale

In studi di registro, pazienti sottoposti ad ablazione della FA, quando confrontati con soggetti curati con terapia medica standard, sembrano avere un rischio più basso di declino cognitivo. Sono tuttavia necessari trials clinici randomizzati, con potenza statistica e durata adeguate, per confermare tale dato. Allo stesso modo studi osservazionali sembrano suggerire un rischio di stroke inferiore nei soggetti sottoposti a controllo del ritmo con ablazione rispetto a quelli trattati con terapia medica. Ad oggi nessun trial è stato condotto per verificare l'ipotesi che l'ablazione trans catetere riduca il rischio di stroke rispetto alla terapia medica

CONFRONTO CON INTERVENTI TERAPEUTICI ALTERNATIVI

Interventi terapeutici alternativi all'ablazione trans-catetere della Fibrillazione Atriale

Nelle recenti linee guida, americane ed europee, l'alternativa al trattamento ablativo è rappresentata dai farmaci antiaritmici. Come descritto nei vari trials, l'ablazione trans catetere permette un miglior controllo dei sintomi, delle recidive di aritmia e un numero minore di ospedalizzazioni. (Tabella 1 e 2).

In relazione alla selezione alla popolazione studiata capitolo a parte è rappresentato dai pazienti sottoposti ad ablazione chirurgica della fibrillazione atriale. In particolare, la tecnica è in genere riservata a pazienti che vanno incontro a correzione chirurgica di patologie mitraliche. Le energie ad oggi utilizzate sono rappresentate dalla radiofrequenza e dalla crio-energia che consentono un maggior risparmio del tessuto atriale rispetto alla tecnica inizialmente descritta da Cox. La tecnica sembra offrire un vantaggio in termini di mantenimento del ritmo sinusale rispetto alle tecniche transcutanee. Beneficio controbilanciato da un aumento del tasso di complicanze rappresentato principalmente dalla necessità di un pacemaker. Successivamente sono stati proposti approcci ibridi in cui, in varie combinazioni, gli approcci mininvasivi chirurgici si associano a metodiche transcutanee in pazienti in assenza di cardiopatia strutturale. I risultati sembrano suggerire un aumento dell'efficacia della procedura in termini di mantenimento di ritmo sinusale, a fronte, tuttavia, di un più alto tasso di complicanze e maggior durata dei tempi di ricovero se confrontate con le tecniche transcutanee.

Efficacia dell'ablazione trans-catetere rispetto a interventi terapeutici alternativi

Introdotta successivamente ai farmaci antiaritmici nella cura della fibrillazione atriale, l'ablazione trans catetere, nei diversi trials si è dimostrata più efficace nel controllo del ritmo (Tabelle 1 e 2). Una recente metanalisi ha dimostrato che l'ablazione trans catetere in pazienti affetti da fibrillazione atriale parossistica presenta, a fronte di un profilo di rischio per eventi avversi cardiovascolari comparabile con i farmaci antiaritmici, un miglior controllo del ritmo dei pazienti.

Sicurezza dell'ablazione trans-catetere rispetto ad interventi terapeutici alternativi

I farmaci antiaritmici e ablazione trans catetere dimostrano un profilo di sicurezza comparabile. Metanalisi riportano, a fronte di un parametro di eterogeneità degli studi comparabile, un'incidenza di eventi avversi (sanguinamento e mortalità) non statisticamente differente nei gruppi di confronto. Tuttavia, è da sottolineare come gli studi clinici nel confronto tra una terapia interventistica e una terapia farmacologica abbiano un bias di design. Infatti, confrontano un rischio puntuale, legato a un periodo limitato di tempo della terapia invasiva, con un rischio che si può esplicare in qualsiasi momento di una terapia farmacologica cronica. L'eventuale prolungamento del periodo di osservazione potrebbe mostrare un miglioramento nel profilo di sicurezza dell'ablazione, essendo il rischio di questa confinato prevalentemente nella fase perioperatoria.

Benefici aggiuntivi dell'ablazione trans-catetere rispetto agli interventi alternativi

L'ablazione della fibrillazione atriale sembrerebbe ridurre il rischio di demenza e di stroke a differenza dei farmaci antiaritmici. Più dati sono necessari ma studi di registro sembrerebbero indicare questa possibilità.

VALUTAZIONE D'IMPATTO DELL'INTERVENTO TERAPEUTICO

Tra i disturbi aritmici la fibrillazione atriale rappresenta la più comune forma di aritmia nella popolazione generale. Nel 2019, approssimativamente 60 milioni di persone soffrivano di fibrillazione atriale, due volte il valore censito nel 1990. Circa il 30% degli accessi in Ospedali per disturbi del ritmo cardiaco sono dovuti a Fibrillazione atriale. Risulta quindi fondamentale valutare la strategia migliore nella gestione dei pazienti in termini di costo efficacia. La maggior parte dei dati a nostra disposizione deriva da studi costo efficacia condotti principalmente su pazienti con fibrillazione atriale parossistica, trattati o tramite terapia medica o mediante ablazione trans catetere, con utilizzo di radiofrequenza o crioterapia. Interessante dal punto di vista economico è la valutazione di due momenti della terapia di ablazione della fibrillazione atriale. Infatti, i modelli di costo efficacia derivati dai primi trials che valutavano la terapia ablativa dopo fallimento della terapia antiaritmica sembrano essere uniformi nei risultati. Da questi modelli risulta come l'ablazione transcatetere sia la strada migliore da intraprendere. Tuttavia, i modelli derivati da due studi che valutavano la terapia ablativa come first line therapy, RAAFT e MANTRA, hanno prodotto risultati meno convincenti. In ambo i casi i due trial dimostravano in modelli costo efficacia come le due terapie, antiaritmici e ablazione, si equivalessero. Le ragioni possono essere molteplici. Un fattore di primo piano potrebbe essere la più breve storia aritmica dei pazienti considerati e quindi la maggiore facilità da parte della terapia medica di controllare la malattia. Tuttavia, è da sottolineare che nel modello derivato dal RAAFT l'ablazione si dimostrava comunque con un profilo costo efficacia migliore in caso di pazienti di età inferiore a 50 anni

affetti da fibrillazione atriale parossistica. Fatto questo probabilmente dovuto al maggior impatto dell'aritmia in termini sintomatologici e di quality of life in pazienti giovani.

CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA ESISTENTI

Principali linee guida internazionali e raccomandazioni sull'ablazione trans-catetere della Fibrillazione Atriale.

Le recenti linee guida, sia americane che europee, confermano il ruolo di primo piano dell'ablazione nella cura dei pazienti affetti da fibrillazione atriale.

In particolare, le linee guida europee propongono l'ablazione della fibrillazione atriale in caso di:

- Pazienti sintomatici, dopo fallimento della terapia antiaritmica e Fibrillazione atriale parossistica o persistente (Classe I di raccomandazione);
- Pazienti selezionati sintomatici e Fibrillazione atriale parossistica (Classe I di raccomandazione);
- Pazienti selezionati sintomatici e Fibrillazione atriale persistente (Classe II di raccomandazione);
- Pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro e Fibrillazione atriale quando la tachicardiomiopatia è molto probabile, indipendentemente dalla sintomatologia del paziente (Classe I di raccomandazione).
- Pazienti selezionati con Scopenso Cardiaco a frazione d'eiezione ridotta e Fibrillazione Atriale, indipendentemente dalla sintomatologia. (Classe II di raccomandazione).

Le linee guida americane propongono l'ablazione in caso di:

- Pazienti sintomatici con Fibrillazione atriale parossistica o persistente dopo fallimento della terapia antiaritmica (Classe I di raccomandazione);
- In pazienti sintomatici selezionati con fibrillazione atriale parossistica (Classe I di raccomandazione);
- In pazienti sintomatici con Fibrillazione parossistica o persistente (Classe II di raccomandazione);
- In pazienti selezionati asintomatici con fibrillazione atriale parossistica o persistente (Classe II di raccomandazione);
- In paziente con diagnosi di Scopenso Cardiaco a Frazione d'eiezione ridotta (Classe I di raccomandazione);
- In pazienti selezionati con fibrillazione atriale sintomatica e Scopenso cardiaco con Frazione d'eiezione preservata (Classe II di raccomandazione).

Le raccomandazioni delle principali linee guida esistenti e consiglio di gestione del paziente nel percorso diagnostico terapeutico assistenziale.

Sebbene si possa notare qualche sfumatura, le linee guida sono sostanzialmente sovrapponibili e in accordo con la letteratura riportata nel testo.

Si sottolinea in entrambi i documenti 2 punti cardine:

- Il ruolo primario dell'ablazione transcatetere nel controllo della sintomatologia in presenza di fibrillazione atriale parossistica e persistente;
- La selezione del paziente (minime o assenti comorbidità, dimensioni dell'atrio conservate, disfunzione del ventricolo sinistro in assenza di importante quota di fibrosi).

L'ablazione è una terapia da riservare a pazienti selezionati in caso di fibrillazione atriale parossistica o persistente, generalmente sintomatici, in presenza o meno di un fallimento della terapia antiaritmica, per il miglioramento della qualità di vita e una riduzione del tasso di ospedalizzazioni.

CONSIDERAZIONI FINALI

L'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale rappresenta la terapia principale per il controllo del ritmo dei pazienti. In pazienti selezionati il suo profilo di sicurezza e costo efficacia ne fanno la terapia di scelta in presenza di fibrillazione atriale a pattern parossistico/persistente.

Formulazione del Quesito:

Che ruolo ricopre l'ablazione transcateretere nella cura e gestione dei pazienti affetti da fibrillazione atriale?

Valutazione del profilo clinico

1.1 L'intervento terapeutico è efficace? Sì No

Documentazione esistente:

- Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali
 Singolo studio osservazionale Nessuna (parere di esperti)

L'ablazione della Fibrillazione atriale è considerata un intervento efficace. In assenza di cardiopatia strutturale riduce la sintomatologia, le ospedalizzazioni e migliora la qualità di vita dei pazienti. Inoltre, in presenza di una disfunzione del ventricolo sinistro può migliorare la prognosi dei pazienti.

1.2 L'intervento terapeutico è sicuro e ben tollerato? Sì No

Documentazione esistente:

- Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali
 Singolo studio osservazionale Nessuna (parere di esperti)

L'ablazione della Fibrillazione atriale è un intervento considerato sicuro. Le sue complicanze si attestano intorno al 5%. Complicanze maggiori sono riportate in percentuali inferiori al 2-3%.

1.3 L'intervento terapeutico presenta benefici aggiuntivi oltre al proprio obiettivo terapeutico principale?

Sì No

Documentazione esistente:

- Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali
- Singolo studio osservazionale Nessuna (parere di esperti)

L'ablazione della Fibrillazione atriale potrebbe essere associata ad una minore incidenza di Demenza e Stroke.

Confronto con gli interventi terapeutici alternativi

2.1 Esistono interventi terapeutici alternativi possibili Sì No

L'alternativa all'ablazione della Fibrillazione Atriale nei pazienti in cui viene scelto di perseguire il controllo del ritmo è rappresentata dai farmaci antiaritmici.

2.2 L'intervento terapeutico è più efficace di interventi terapeutici alternativi

Sì No

Documentazione esistente:

- Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali
- Singolo studio osservazionale
- Nessuna (parere di esperti)

L'ablazione trans-catetere risulta più efficace nel controllo del ritmo dei farmaci antiaritmici. Quest'ultimi nei diversi trials risultano inferiori alla procedura ablativa in termini di mantenimento del ritmo sinusale, ospedalizzazioni e miglioramento della qualità di vita. In pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro l'ablazione della fibrillazione atriale sembra migliorare la prognosi.

2.3 L'intervento terapeutico è più sicuro e ben tollerato degli interventi terapeutici alternativi?

Sì No

Documentazione esistente:

- Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali
- Singolo studio osservazionale
- Nessuna (parere di esperti)

L'ablazione trans catetere è comparabile in termini di eventi avversi ai farmaci antiaritmici.

2.4 L'intervento terapeutico presenta benefici aggiuntivi maggiori oltre al proprio obiettivo terapeutico principale, rispetto agli interventi alternativi?

Sì No

Documentazione esistente:

- Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali
- Singolo studio osservazionale
- Nessuna (parere di esperti)

L'ablazione transcateretere potrebbe ridurre l'incidenza di declino cognitivo e di stroke in pazienti affetti da Fibrillazione Atriale.

L'intervento terapeutico proposto è costo efficace, è più costo efficace di interventi terapeutici alternativi ed è sostenibile?

- Sì No

Documentazione esistente:

- Metanalisi di trial Singolo trial Metanalisi di studi osservazionali
- Singolo studio osservazionale
- Nessuna (parere di esperti)

L'ablazione della Fibrillazione atriale rappresenta un intervento costo efficace, in particolare in pazienti affetti da fibrillazione atriale parossistica dopo fallimento della terapia antiaritmica

Formulazione del consiglio clinico

L'ablazione è una terapia da riservare a pazienti selezionati in caso di fibrillazione atriale parossistica o persistente, sintomatici, in presenza o meno di un fallimento della terapia antiaritmica per il miglioramento della qualità di vita e una riduzione del tasso di ospedalizzazioni. Inoltre, in presenza di una disfunzione del ventricolo sinistro l'ablazione sembra migliorare la prognosi dei pazienti.

Bibliografia

1. Joglar JA et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines *Circulation*. 2024;149:e1–e156.
2. Hindricks G. et al 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021 Feb 1;42(5):373-498.
3. Haissaguerre M et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins *N Engl J Med* 1998 Sep 3;339(10):659-66.

4. Calkins H et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation *Heart Rhythm* Vol 14 October 2017. Schmidt B et al. Ablation strategies for different types of atrial fibrillation in Europe: results of the ESC-EORP EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term registry. *Europace* 2020 Apr 1;22(4):558-566.
5. Hugh Calkins et al. Treatment of Atrial Fibrillation with Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation. Two Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2:349–361.
6. Cosedis Nielsen J et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012; 367:1587–159.
7. Ullah W et al. Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs as First-Line Therapy for Treatment-Naive Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiol* 2024 Feb 15;213:63-68.
8. Wyse DG et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
9. The AFFIRM investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;30;109:1509 –1513.
10. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321:1261–1274.
11. Kornej J, Hindricks G, Shoemaker MB, Husser D, Arya A, Sommer P, Rolf S, Saavedra P, Kanagasundram A, Patrick Whalen S, Montgomery J, Ellis CR, Darbar D, Bollmann A. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 2015;104:871876.
12. Kornej J, Schumacher K, Dinov B, Kosich F, Sommer P, Arya A, Husser D, Bollmann A, Lip GYH, Hindricks G. Prediction of electro-anatomical substrate and arrhythmia recurrences using APPLE, DR-FLASH and MB-LATER scores in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *Sci Rep* 2018;8:12686.
13. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840–844.
14. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation* 2016;133:1637–1644.
15. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:1949–1961.
16. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417–427.
17. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Laroche C, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse GH, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines SA; Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014;35:14661478.
18. Benali K et al. Procedure-Related Complications of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2023 May, 81 (21) 2089–2099.
19. Kim D et al. Less Dementia after catheter ablation: a nationwide color study. *Eur Heart J*. 2020;41:4483-93.
20. Jin MN et al. Atrial Fibrillation catheter ablation improve 1 year follow up cognitive function, especially in patients with impaired cognitive function. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12e007197.
21. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have longterm rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:839–845. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02035.x
22. Friberg L, Tabrizi F, Englund A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries. *Eur Heart J*. 2016;37:2478–2487.
23. Gammie GS et al Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database *Ann Thorac Surg*. 2008 Mar;85(3):909-14.
24. Pearman CM, Poon SS, Bonnett LJ, Haldar S, Wong T, Mediratta N, et al. Minimally invasive epicardial surgical ablation alone versus hybrid ablation for atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2017;6:202–9.
25. Turagam M et al. Assessment of catheter ablation or antiarrhythmic drugs for first line therapy of atrial fibrillation *JAMA Cardiol* 2021 Jun 1;6(6):697-705).

26. Siontis KC et al. Radiofrequency Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol EP*. 2016 Apr, 2 (2) 170–180.
27. Hakalahti A et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation. *Europace* (2015) 17, 370-378.
28. Society E, Task A, Members F, Camm AJ, Uk C, Kirchhof P, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429.
29. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982–3021.
30. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167:1807–24.
31. Weerasooriya R, Jaïs P, Le Heuzey JY, et al. Cost analysis of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:292–4.
32. Khaykin Y, Wang X, Natale A, et al. Cost comparison of ablation versus antiarrhythmic drugs as first-line therapy for atrial fibrillation: an economic evaluation of the RAAFT pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:7–12.
33. Khaykin Y, Morillo CA, Skanes AC, McCracken A, Humphries K, Kerr CR. Cost comparison of catheter ablation and medical therapy in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:907–13.
34. Rodgers M, McKenna C, Palmer S, et al. Curative catheter ablation in atrial fibrillation and typical atrial flutter: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008;12:1–198.
35. Aronsson M, Walfridsson H, Janzon M, et al. The cost effectiveness of radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: results from a MANTRA-PAF substudy. *Europace*. 2015;17(1):48–55.
36. Chan PS, Vijan S, Morady F, Oral H. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2513–20.
37. Okafor et al. Cost Effectiveness of Strategies to manage atrial fibrillation in Middle and High Income Countries: A Systematic Review *PharmacoEconomics* 2023 41:913 943.
38. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;27:216–221.
39. Jaïs P, Cauchemez B, MAcle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *Circulation* 2008;118:2498–2505.
40. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2340-47.
41. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333–340.
42. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1713–1723.
43. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014;35:501–507.
44. Hummel J, Michaud G, Hoyt R, et al. Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;11:202–209.
45. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634–264.
46. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012; 367:1587–1595.
47. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311:692–700.
48. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2021;384:316–324.
49. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2021;384:305–315.
50. Van Gelder IC et al.: 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); *European Heart Journal* (2024) 45, 3314–3414.

APPLICAZIONE DI VALUE-BASED MEDICINE NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Il Sistema Sanitario persegue l'obiettivo di migliorare gli esiti di salute dei pazienti ottimizzando il consumo delle risorse. Le misure da introdurre devono guardare con pari attenzione ad ESITI e COSTI, andando a massimizzare il valore in Sanità, garantendo migliori esiti di salute con minore consumo di risorse. Per ottenere ciò, bisogna definire modelli di finanziamento non più basati sui volumi di prestazione, bensì sui benefici prodotti. La necessità di pagare solo ciò che ha valore richiede una trasformazione radicale verso il finanziamento per patologia. Questa strategia globale prende il nome di *Value Based Healthcare* (VBH), che determina un approccio multidisciplinare e una programmazione di *partnership* che ha come scopo da un lato la riduzione delle inefficienze dei servizi sanitari e dall'altro la creazione e la dimostrazione del valore delle terapie e dei percorsi di cura. Il concetto di *Value Based Medicine* (VBM), proposto dall'economista statunitense Michael Eugene Porter nel 2010, applicato alla sanità segna il passaggio da una logica basata sulle prestazioni sanitarie e i volumi di attività, ad una logica incentrata su concreti risultati di salute per il paziente, tenendo conto dei costi diretti e indiretti sostenuti per raggiungere tali risultati. Secondo la VBM il fulcro dei percorsi di cura è rappresentato dal paziente e dal miglioramento del valore delle cure offerte, al fine di garantire il massimo dell'assistenza terapeutica nel modo più sostenibile possibile. La *governance* dei dispositivi medici (DM), parte integrante dei *setting* di cura, concorre anche essa a risolvere l'equazione in cui il valore della centralità riconosciuta al paziente si ottiene come rapporto fra incremento dei dati sugli esiti clinici e l'ottimizzazione delle risorse economiche impiegate. In tal senso, all'interno di uno scenario sanitario moderno che pone gli attori del processo assistenziale ad abbracciare nuove sfide (l'invecchiamento generale della popolazione, l'aumento delle comorbidità, la maggiore attenzione ed informazione dei pazienti, la disomogeneità regionale e i vincoli di spesa assistenziale), vi è la necessità di continuare a tutelare il diritto alla salute in un contesto caratterizzato anche dalla commercializzazione dei DM ad alto costo. Per tali ragioni, risulta fondamentale che Aziende Sanitarie ed operatori economici collaborino insieme al fine di condividere i rischi associati all'introduzione nella pratica clinica delle terapie innovative. Negli ultimi anni il mondo dei DM sempre di più è caratterizzato dall'introduzione sul mercato di nuove tecnologie costose, sottoposte alle valutazioni dei decisori. La valutazione di una tecnologia innovativa e costosa si complica quando l'efficacia della stessa è sostenuta da evidenze scientifiche ancora premature; in questi casi il rischio è che l'innovazione venga approvata con troppa celerità, provocando potenzialmente conseguenze negative o che una tecnologia promettente non sia messa a disposizione dei pazienti che potrebbero beneficiare di tale nuova tecnologia rispetto a quanto già in uso nella pratica clinica.

Uno strumento che può contribuire a rendere sostenibile l'utilizzo dei DM innovativi dal punto di vista tecnologico, di solito dotati di scarse evidenze scientifiche di *real world* e ad alto costo è l'applicazione di accordi negoziali per i quali il rischio correlato all'utilizzo del DM innovativo e ad alto costo è condiviso con i Fornitori. La Crioablazione ha rappresentato la procedura ideale per applicare per la prima volta in ambito dei DM il modello VBM, con l'obiettivo di raggiungere i migliori esiti di salute possibili (outcome) in equilibrio con la sostenibilità economica ed organizzativa aziendale superando le disuguaglianze ingiustificate di salute e abbracciando quindi la sfida di una Assistenza Sanitaria basata sul valore (Value Based Healthcare).

La scelta di utilizzare questo tipo di tecnologia è dovuta da un lato all'elevata disponibilità di evidenze cliniche e al suo riconoscimento nelle Linee Guida della società scientifica ESC (*European Society of*

Cardiology), dall'altro lato alla necessità di validare le evidenze disponibili tramite i dati di *real life*, garantendo l'analisi di appropriatezza e sostenibilità economica. L'applicazione del risk sharing (RS), consentendo potenzialmente una riduzione della spesa correlata all'acquisto dei DM, garantisce un più elevato arruolamento di pazienti candidabili al trattamento e di conseguenza una maggiore disponibilità di dati ricavabili dalla reale pratica clinica.

La capacità di programmare e realizzare obiettivi coerenti con le attese dei portatori di interesse deriva dalla possibilità di eseguire un'analisi dei fabbisogni che miri ad intercettare la domanda di salute. Tale analisi deve necessariamente riguardare:

- La verifica degli *input*, rappresentati dalle risorse tecnologiche che l'Azienda Sanitaria ha a disposizione;
- L'analisi dei processi, mediante valutazioni di appropriatezza e sostenibilità economica;
- La verifica di *output* e *outcome* con l'obiettivo di massimizzare gli esiti di salute e garantire, allo stesso tempo, la sostenibilità economica ed organizzativa.

In questo percorso la Regione Toscana, con l'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana che ha avuto un ruolo di capofila, ha portato ad un'Innovazione di Processo che prevede l'inclusione della prospettiva dell'esito clinico nella valutazione del fabbisogno, in un contesto multidisciplinare che ha consentito la collaborazione di diversi *stakeholders*. Tale Innovazione di Processo si è concretizzata nella formalizzazione di un contratto di acquisto a valenza regionale, sviluppato dalla Centrale di Committenza presente in Regione Toscana (ESTAR, Ente di Supporto Tecnico-Amministrativo Regionale). Tale contrattualizzazione prevede la clausola del RS quale forma di "rimborso" che, diversamente da quanto è previsto per le terapie farmacologiche, non è di tipo economico, ma consiste nella fornitura a costo zero di un kit procedurale monouso di crioablazione all'Azienda Sanitaria che ha erogato il trattamento ablativo. In tale processo di approvvigionamento, l'operatore economico fin da subito si impegna ad assumersi il rischio di un'eventuale inefficacia della terapia sulla popolazione di pazienti FA e considerata candidabile alla procedura di crioablazione, in accordo con la pratica clinica dei centri regionali utilizzatori. L'esito di salute preso in considerazione nel progetto è rappresentato dalla verifica della ricorrenza sintomatica e asintomatica di FA a 12 mesi di follow-up tramite monitoraggio holter. Come da letteratura a supporto, l'*outcome* ritenuto più significativo per valutare un'eventuale inefficacia della procedura di crioablazione è la necessità di una nuova ablazione (redo) entro 1 anno dalla prima procedura in presenza di recidiva di FA (di qualsiasi tipo), documentata in accordo con la pratica clinica dei centri regionali. In particolare, in base alla percentuale delle ospedalizzazioni per redo rilevate presso i centri regionali sui pazienti con FA parossistica e persistente, l'aggiudicatario di gara fornisce a costo zero un kit procedurale monouso per crioablazione, fino ad un massimo del 15% rispetto al numero totale di pazienti trattati nei 12 mesi precedenti. Alla luce di quanto su indicato, a cadenza semestrale le Aziende Sanitarie si impegnano a richiedere al fornitore il kit procedurale per crioablazione da fornire a titolo gratuito, allegando alla richiesta un report dettagliato, con la descrizione della casistica trattata ed il monitoraggio degli eventi significativi correlati alla patologia trattata, ed indicando sia il numero totale di pazienti trattati con kit procedurali, sia il numero di REDO effettuati per ciascun centro, comunque non eccedente il limite del 15% del numero di pazienti trattati nei 12 mesi precedenti.

Tale processo di approvvigionamento garantisce i seguenti aspetti:

- Integrazione degli esiti nei parametri di una specifica fornitura di dispositivo medico;
- Verifica degli esiti di letteratura attraverso la pratica clinica;

- Valutazione degli impatti organizzativi;
- Definizione del fabbisogno di “esiti” rilevanti;
- Previsione di orizzonti temporali in grado di incorporare la valutazione *ex post*.

Nel contesto della VBM si inseriscono perfettamente le forme di *Value Based Procurement* (VBP), grazie alle quali l'esito di salute valutato nella pratica clinica acquisisce quindi centralità nel percorso di valutazione di un'innovazione tecnologica e diviene un elemento abilitante all'attuazione di un nuovo modello di acquisto e di finanziamento, generando un nuovo paradigma per cui dalla valutazione dell'innovazione tecnologica, che è guidata dal reale fabbisogno di salute e segue logiche di appropriatezza clinica ed erogativa, fa sì che il decisore abbia le informazioni necessarie al miglioramento del percorso di cura e alle prospettive future di accesso alla cura. Inoltre, il paziente vive positivamente questo progetto innovativo, sentendosi parte integrante di un sistema che funziona e che fornisce l'assistenza e la cura che merita.

Bibliografia

1. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2016 Jun 9;374(23):2235-45. doi: 10.1056/NEJMoa1602014. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27042964.

INDICATORI DI QUALITÀ PER LA DIAGNOSI E GESTIONE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Proposta di indicatori modificata da Arbelo et al.

Indicatori di processo

Dominio 1: Valutazione del paziente (basale e prospettica)

1. Proporzione di pazienti che effettua almeno 1 esame della creatininemia all'anno (o clearance della creatinina) – da applicare a tutta la popolazione di pazienti con FA non valvolare
2. Proporzione di pazienti con FA che effettua una visita o televisita cardiologica dopo un accesso in PS esitato in cardioversione elettrica e/o farmacologica entro 2 mesi
3. Proporzione di pazienti con FA di età <75 anni che effettua una visita o televisita cardiologica dopo un ricovero ospedaliero per DRG medici entro 2 mesi

Dominio 2: Anticoagulazione

1. Proporzione di pazienti che effettua almeno 2 esami della creatininemia all'anno (o clearance della creatinina) – da applicare alla popolazione di pazienti con FA trattati con NAO
2. Proporzione di pazienti sottoposti a monitoraggio della terapia con AVK

Dominio 2a: approccio interventistico alla riduzione del rischio tromboembolico – impianto di dispositivi per l'occlusione dell'auricola e chiusura chirurgica

1. Proporzione di pazienti sottoposti ad occlusione percutanea dell'auricola sinistra
2. Proporzione di pazienti sottoposti a chiusura chirurgica dell'auricola sinistra

Dominio 3: Controllo della frequenza

1. Proporzione di pazienti con FA che sono trattati con farmaci dromotropi negativi per il controllo della frequenza

Dominio 4: Controllo del ritmo

1. Proporzione dei pazienti sottoposti ad almeno 1 cardioversione elettrica esterna o farmacologica (in setting di PS o durante ricovero)
2. Proporzione dei pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici di classe I e III (ATC C01B) sottoposti ad ablazione transcateretere e/o ablazione chirurgica
3. Proporzione di pazienti con cardiopatia strutturale non appropriatamente trattati con farmaci antiaritmici di classe IC
4. Proporzioni di pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale sottoposti ad ablazione transcateretere di fibrillazione atriale

Indicatori di esito

Dominio 1: Conseguenze della malattia

1. Tasso annuo di mortalità per tutte le cause (crudo e standardizzato per età e sesso)

2. Tasso annuo di ictus ischemico o attacco ischemico transitorio (crudo e standardizzato per età e sesso)

Dominio 2: Conseguenze del trattamento

1. Tasso annuo di ictus emorragico (crudo e standardizzato per età) nei pazienti trattati con terapia anticoagulante orale
2. Tasso annuo di eventi emorragici maggiori nei pazienti trattati con terapia anticoagulante orale
3. Tasso annuo di mortalità a 30 giorni nei pazienti sottoposti ad ablazione transcatetere e/o chirurgica

Nota:

L'Agenzia Regionale di Sanità, utilizzando dati sanitari correnti, già calcola e pubblica sul portale PrOTer-MaCro alcuni di questi indicatori di processo ed esito. È auspicabile che il sistema di monitoraggio sia esteso fino a ricomprendere tutti gli indicatori raccomandati e questi poi siano utilizzati in programmi di Audit&Feedback per il miglioramento continuo della qualità delle cure.

Bibliografia

1. *Arbelo E; (Chair); Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobban T, Pak HN, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagres N; (Co-chair); Reviewers; Boveda S; (review coordinator); Deneke T, Defaye P, Conte G, Lenarczyk R, Providencia R, Guerra JM, Takahashi Y, Pisani C, Nava S, Sarkozy A, Glotzer TV, Martins Oliveira M. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. Europace. 2021 Apr 6;23(4):494-495. doi: 10.1093/europace/euaa253. Erratum in: Europace. 2021 Apr 6;23(4):495. PMID: 32860039.*
2. *PrOTer-MaCro – Fibrillazione Atriale Non Ventricolare, disponibile su https://visual.ars.toscana.it/proter_macro/?_inputs_&sidebar=%22c_7%22&liv=%225AFT%22&asl=%220%22&guida_differenza=0&differenza=%2201%2F01%2F2023-01%2F01%2F2022%22&evidenzia=%220%22&plotly_afterplot-S=%22%5C%22graf_sintesi%5C%22%22*