

## Informazioni generali: il rischio di ictus nella fibrillazione atriale (FA)

### Che cos'è la fibrillazione atriale (FA)?

La fibrillazione atriale (FA) è la forma più comune di aritmia ed è un problema legato alla frequenza del ritmo cardiaco. Durante un'aritmia il cuore può battere troppo velocemente, troppo lentamente o in maniera irregolare. La FA avviene se i segnali elettrici rapidi e caotici provocano la fibrillazione delle due camere superiori del cuore, gli atri.<sup>1</sup>

Nella FA, il cuore non si contrae con la forza con la quale dovrebbe. Questo può provocare un ristagno di sangue nel cuore con conseguente formazione di coaguli. Quando questi coaguli di sangue si spostano possono avanzare fino al cervello, dove rischiano di rimanere intrappolati in un'arteria cerebrale ristretta, bloccando così la circolazione e provocando un ictus. La letteratura suggerisce che più del 90% dei coaguli di sangue responsabili dell'ictus nei pazienti affetti da FA viene generato in una sacca nella parte sinistra del cuore, chiamata auricola atriale sinistra (LAA).<sup>2</sup>

La FA può essere di breve durata, con sintomi che compaiono e scompaiono ed è possibile che un episodio di FA si risolva senza alcun intervento. Tuttavia, questa patologia può essere persistente e necessitare di trattamento; talvolta è permanente e farmaci o altri trattamenti non possono ripristinare un ritmo cardiaco normale.

### I fattori di rischio per la FA includono:<sup>3</sup>

- Stress emodinamico (ossia, scompenso cardiaco o ipertensione)
- Ischemia atriale
- Infiammazione
- Cause respiratorie non cardiovascolari
- Uso di alcool e sostanze stupefacenti
- Disturbi endocrini (ossia, diabete)
- Disturbi neurologici
- Fattori genetici/età avanzata

### Prevalenza e tassi di mortalità

La FA colpisce circa l'1,5-2% della popolazione generale mondiale.<sup>4</sup> Oltre 6 milioni di Europei presentano questa forma di aritmia e si prevede che la sua prevalenza raddoppierà nei prossimi 50 anni con il progressivo invecchiamento della popolazione.<sup>5</sup>

### Il peso della fibrillazione atriale a livello mondiale

La gestione di un alto numero di pazienti colpiti da FA costituisce un peso sempre maggiore per i sistemi sanitari di tutto il mondo in termini di costi della gestione dell'ictus e della terapia, sia nel caso di pazienti ospedalizzati che di pazienti ambulatoriali.<sup>6</sup>

La FA è associata a costi economici significativi per il sistema sanitario, con la maggior parte dei costi attribuibili ai ricoveri ospedalieri e all'uso di farmaci.<sup>7</sup>

## **Che cos'è l'ictus?**

L'ictus è un evento cerebro-vascolare, che provoca anomalie della funzionalità neurologica che persistono per più di 24 ore. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'ictus come una sindrome, che consiste in segni clinici di disturbi focali (o talvolta globali) della funzionalità cerebrale in rapida evoluzione. I sintomi persistono per 24 ore o più e possono portare al decesso, senza causa apparente diversa da una causa di origine vascolare.<sup>8</sup> In caso di ictus, la sintomatologia più frequente comprende debolezza improvvisa o intorpidimento del viso, del braccio o della gamba, molto spesso localizzati in un lato del corpo; altri includono confusione, difficoltà di linguaggio o di comprensione del linguaggio, difficoltà a vedere con uno o entrambi gli occhi, difficoltà di deambulazione, capogiri, perdita di equilibrio o della coordinazione, mal di testa grave senza alcuna causa nota, svenimento o perdita di conoscenza.

Se all'origine dell'ictus vi è un coagulo che ostruisce la circolazione del sangue al cervello, si parla di *ictus ischemico*, mentre se la causa scatenante è la rottura di un vaso sanguigno che impedisce la circolazione del sangue al cervello, si definisce *ictus emorragico*. Un attacco ischemico transitorio (TIA) è provocato da un coagulo temporaneo e i sintomi correlati solitamente spariscono del tutto entro 24 ore. Per i soggetti che hanno subito un TIA la probabilità di subire un ictus in futuro è molto elevata.

## **Prevalenza dell'ictus e tassi di mortalità**

Secondo l'OMS, l'ictus è il disturbo cardiovascolare più frequente dopo la cardiopatia e colpisce 17 milioni di persone ogni anno in tutto il mondo. L'OMS stima che l'ictus sia la seconda causa di morte nel mondo; dei 17 milioni di soggetti che annualmente subiscono un ictus, 6.7 milioni muoiono.<sup>9</sup> Il numero totale di decessi per ictus nei 51 Paesi europei è attualmente stimato a 1.074.000 l'anno.<sup>10</sup>

## **Rischio di ictus correlato alla FA**

La FA è un importante fattore di rischio e comporta un aumento del rischio di ictus di 5 volte rispetto alla popolazione generale.<sup>11</sup> Complessivamente, si stima che la FA sia responsabile per circa il 15% di tutti gli ictus<sup>12,13</sup> e per il 20% di tutti gli ictus ischemici.<sup>14</sup> Con l'invecchiamento della popolazione, il peso a livello globale dell'ictus correlato a FA continuerà ad aumentare.

La prevalenza di ictus nei pazienti di età superiore ai 70 anni affetti da FA raddoppia ogni dieci anni.<sup>15</sup> Inoltre, gli ictus correlati a FA sono associati ad esiti più gravi rispetto agli ictus non correlati a FA. A causa delle loro dimensioni, essi occludono un'arteria intracranica di dimensioni maggiori, escludendo dalla circolazione sanguigna una porzione più ampia del cervello.<sup>16</sup>

## **Il peso dell'ictus a livello globale**

L'ictus rappresenta una sfida importante per la sanità pubblica, con un'incidenza elevata di decessi e un'ampia percentuale di sopravvissuti dipendenti da assistenza infermieristica o da altri tipi di assistenza.<sup>17</sup> Si stima che i soli costi medici per ictus in presenza di FA ammontino a circa €12.000 per paziente.<sup>18</sup> Si prevede che questi costi aumenteranno in maniera drammatica con l'aumento della popolazione anziana.

## **Ridurre il rischio di ictus nella fibrillazione atriale (FA)**

Il trattamento della FA mira a ridurre i sintomi e il rischio di gravi complicanze ad essa associate, come l'ictus. La terapia di base per la riduzione del rischio di ictus correlato a FA è la terapia anticoagulante orale (OAC), con warfarin come standard di cura. Inoltre, gli approcci non farmacologici, come la chiusura dell'auricola sinistra (LAA), offrono un'alternativa terapeutica, per esempio ai pazienti con FA non valvolare che necessitano di un trattamento per la possibile formazione di trombi nella LAA e che sono controindicati alla terapia con anticoagulanti orali. Questi interventi offrono una soluzione permanente ai pazienti con FA ed eliminano la necessità di assumere una terapia anticoagulante orale a vita.

## **Linee guida terapeutiche**

Il percorso terapeutico più idoneo per la profilassi dell'ictus correlato a FA è definito da linee guida internazionali, europee e nazionali ed esistono inoltre diversi metodi per classificare il rischio di ictus.

Per ridurre il rischio di ictus correlati alla FA, la European Society of Cardiology (ESC) consiglia l'avvio della terapia anticoagulante. Quando questa terapia viene usata e monitorata in maniera appropriata, è molto efficace e riduce il rischio di ictus di circa due terzi.<sup>19</sup> Tuttavia, i dati attuali indicano che la gestione della FA è ancora sub-ottimale, poiché molti dei soggetti attualmente sottoposti a terapia anticoagulante sono costantemente al di fuori del range terapeutico ottimale.<sup>20,21</sup>

## **Terapia anticoagulante**

L'obiettivo della terapia anticoagulante è quello di ridurre il rischio di formazione o espansione di coaguli, attraverso la somministrazione di una bassa dose di farmaco anticoagulante. La terapia anticoagulante con warfarin (Coumadin™) è ampiamente considerata come lo standard terapeutico per la profilassi dell'ictus nei pazienti con FA ad alto rischio di ictus.<sup>22</sup>

Tuttavia, l'effetto terapeutico del warfarin è estremamente imprevedibile e può cambiare a causa di diversi fattori, quali le modifiche alla dieta o ai farmaci assunti in concomitanza. Di conseguenza, l'assunzione sicura ed efficace della terapia cronica con warfarin richiede un monitoraggio frequente.<sup>23</sup> Il sistema di segnalazione degli eventi avversi dell'FDA rilevati nei decenni del 1990 e 2000 indica che il warfarin è tra i primi 10 farmaci con il più alto numero di eventi avversi gravi correlati.<sup>24</sup>

Negli ultimi anni, sono entrati in commercio nuovi anticoagulanti orali. Farmaci come apixaban, dabigatran, edoxaban o rivaroxaban possono essere utilizzati come alternativa al warfarin nella prevenzione dell'ictus in pazienti affetti da FA.<sup>25,26</sup> Secondo la ESC, i nuovi anticoagulanti orali, testati negli studi clinici finora condotti, hanno dimostrato la non-inferiorità rispetto al warfarin, offrendo una migliore efficacia, sicurezza e comodità per la maggioranza dei pazienti affetti da FA non valvolare. Sono necessari, però, ulteriori dati clinici prima di concludere che questi nuovi farmaci anticoagulanti possano sostituire il warfarin nei pazienti con FA. Pertanto, è fortemente raccomandata una rigorosa aderenza al trattamento e un attento monitoraggio, in quanto l'aderenza del paziente al trattamento e il rischio emorragico continuano a rappresentare sfide importanti per la riduzione del rischio di ictus in pazienti con FA.<sup>27,28</sup>

## Chiusura della LAA per la riduzione del rischio di ictus correlato a FA

La ricerca evidenzia che, in più del 90% dei pazienti con FA non valvolare, i coaguli di sangue che provocano l'ictus si sviluppano nell'auricola sinistra (LAA). Al momento questi pazienti, essendo ad alto rischio di ictus, sono trattati con warfarin o con altri farmaci anticoagulanti. Tuttavia, bloccando la fonte della formazione di trombi, si potrebbe ridurre il rischio di ictus ed eliminare la necessità di una terapia anticoagulante orale a lungo termine.<sup>29,30</sup>

La chiusura della LAA è una procedura minimamente invasiva che ha una durata di circa un'ora e offre un'opzione terapeutica permanente per la profilassi dell'ictus nei pazienti con FA non valvolare che necessitano di un trattamento per la possibile formazione di trombi.

Tale aspetto è già stato confermato dalle seguenti revisioni delle linee guida terapeutiche comunemente utilizzate:

- nell'agosto del 2012, la ESC ha annunciato l'inclusione della procedura di chiusura dell'auricola sinistra con dispositivo medico - come WATCHMAN™ - all'interno delle proprie linee guida: *"Guidelines for Management of Patients with Atrial Fibrillation"*. Le linee guida ESC 2016<sup>31</sup> raccomandano la procedura di chiusura della LAA in classe IIb, livello di evidenza B, per pazienti ad alto rischio di ictus e controindicati alla terapia anticoagulante a lungo termine. Già la versione precedente delle linee guida suggeriva che la chiusura della LAA avrebbe consentito una riduzione del numero di ictus in pazienti con FA<sup>32</sup>.
- Le linee guida della American Heart Association (AHA) consigliano di rimuovere la LAA nel corso di interventi chirurgici quali il bypass coronarico o l'intervento per la riparazione della valvola nei pazienti a rischio di sviluppare FA postoperatoria<sup>33</sup>. Tale aspetto è dovuto principalmente al fatto che gli approcci chirurgici alla legatura della LAA, mediante punti di sutura o graffette, non sono stati in grado di dimostrare una chiusura costante.
- Dal Documento di Consenso GISE – AIAC<sup>34</sup> si evince che la chiusura percutanea della LAA è un trattamento efficace per la riduzione del rischio di ictus, in pazienti con FA non valvolare ad alto rischio embolico ed emorragico e con controindicazione (assoluta o relativa) alla TAO.
- In un altro recente Documento di Consenso italiano si raccomanda la procedura di chiusura dell'auricola sinistra nei pazienti con FA non valvolare ad alto rischio embolico ed emorragico o con controindicazione alla NAO o con rifiuto TAO/NAO (come da indicazione medica, nessuna terapia alternativa alla chiusura dell'auricola)<sup>35</sup>.

Per ulteriori informazioni sui dispositivi per la chiusura della LAA, WATCHMAN™ si prega di fare riferimento ai documenti informativi sui prodotti.

### Contatti per i media

Alessandra Gelera  
Health Economics & Public Affairs  
Boston Scientific Italia  
+39 334 6516381 (mobile)  
[Italy.PublicAffairs@bsci.com](mailto:Italy.PublicAffairs@bsci.com)

Daniela Colombo  
+39 333 528 69 50  
Rapporti con la stampa  
[info@colombodaniela.it](mailto:info@colombodaniela.it)

## Bibliografia

- <sup>1</sup> National Lung Blood and Heart Institute, National Institutes of Health (NIH), 1 luglio 2011.
- <sup>2</sup> Randall J. Lee, MD, PhD; Krzysztof Bartus, MD; Steven J. Yakubov, MD, Catheter-Based Left Atrial Appendage (LAA) Ligation for the Prevention of Embolic Events Arising From the LAA: Initial Experience in a Canine Model, *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:224-229.
- <sup>3</sup> Medscape: <http://emedicine.medscape.com/article/151066-overview#aw2aab6b2b3aa>
- <sup>4</sup> Camm JA et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of AF, *European Heart Journal* 2012, 33:2719–2747.<sup>5</sup> AFA, Anticoagulation Europe UK The AF Report. Atrial Fibrillation: Preventing A Stroke Crisis <http://www.preventaf-strokecrisis.org/report/chapter1/> (Accessed: November 3, 2015 – 12:55).
- <sup>6</sup> Mayo Clinic: <http://www.mayoclinic.org/documents/mc5234-23-pdf/doc-20079137> (Accessed: November 3, 2015 – 12:59 am).
- <sup>7</sup> Reinhold T, Lindig C, Willich SN, Brüggengjürgen B. The costs of atrial fibrillation in patients with cardiovascular comorbidities—a longitudinal analysis of German health insurance data. *Oxford Journals Medicine, EP Europace, Volume13, Issue 9 Pp. 1275-1280.*
- <sup>8</sup> Hatanò S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organisation* 1976;54: 541-53.
- <sup>9</sup> WHO Cardiovascular Diseases Fact Sheet No.317. Updated 01/2015 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (Accessed 04/11/15).
- <sup>10</sup> European cardiovascular disease statistics 2012. European Heart Network, Brussels.
- <sup>11</sup> Stroke Association: [http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/LifeAfterStroke/HealthyLivingAfterStroke/UnderstandingRiskyConditions/When-the-Beat-is-Off---Atrial-Fibrillation\\_UCM\\_310782\\_Article.jsp#\\_VjnO8tLltY](http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/LifeAfterStroke/HealthyLivingAfterStroke/UnderstandingRiskyConditions/When-the-Beat-is-Off---Atrial-Fibrillation_UCM_310782_Article.jsp#_VjnO8tLltY) (Accessed November 4, 2015 – 10:30 am).
- <sup>12</sup> Wolf CD, Rudd AG. The Burden of Stroke White paper: Raising awareness of the global toll of stroke-related disability and death.
- <sup>13</sup> World Health Organisation. The atlas of heart disease and stroke.
- <sup>14</sup> Avoiding heart attacks and strokes: don't be a victim – protect yourself. Publications of the World Health Organisation, 2005. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/cvd\\_report.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/cvd_report.pdf) (Accessed: November 3, 2015 – 13:14 am).
- <sup>15</sup> Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation*. Mar 7 2000;101(9):969-74.
- <sup>16</sup> Tu HT et al. Pathophysiological determinants of worse stroke outcome in atrial fibrillation, *Cerebrovascular Disease* 2010;30(4):389-95.
- <sup>17</sup> Richard F. Heller, Peter Langhorne, Erica James. Improving stroke outcome: the benefits of increasing availability of technology. *Bulletin of the World Health Organisation*, 2000, 78: 1337–1343.
- <sup>18</sup> Brüggengjürgen B, Rossnagel K, Roll S et al. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the Berlin acute stroke study. *Value Health* 2007;10:137-43.
- <sup>19</sup> National Health Services (NHS): <http://www.preventaf-strokecrisis.org/report/report-summary> (Accessed: November 3, 2015 – 13:18 am).
- <sup>20</sup> National Health Services (NHS). Anticoagulation for Atrial Fibrillation Report: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3324990/> (Accessed: November 3, 2015 – 13:20 am).
- <sup>21</sup> Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemostasis* 2011;106:968–977.
- <sup>22</sup> Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, Ulrich H. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24(10):1021-33.
- <sup>23</sup> Jacobson AK. Warfarin monitoring: point-of-care INR testing limitations and interpretation of the prothrombin time. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, Volume 25, Number 1, 10-11, DOI: 10.1007/s11239-007-0098-5.
- <sup>24</sup> Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding Complications With Warfarin Use—A Prevalent Adverse Effect Resulting in Regulatory Action. *ARCH INTERN MED/VOL 167 (NO. 13), JULY 9, 2007.*
- <sup>25</sup> National Center for Biotechnology Information. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness, issued in June 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4069048/> (Accessed: November 4, 2015 – 10:38 am).
- <sup>26</sup> Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992 September 15, 2011.
- <sup>27</sup> Altman R, Vidal HO. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinised from a clinical practice (the real world) perspective. *Thromb J*. 2011; 9: 12.
- <sup>28</sup> Camm JA et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of AF, *European Heart Journal* 2012, 33:2719–2747.
- <sup>29</sup> Alberg H. AF: a study of atrial thrombus and systemic embolism in a necropsy material. *Acta Med Scand*. 1969;185:373–379. Medline.
- <sup>30</sup> Stoddard MF, Dawkins PR, Price CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:452–459.
- <sup>31</sup> Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962.
- <sup>32</sup> Kirchhof P et al, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962.
- <sup>33</sup> AHA/ASA Guidelines. for primary prevention of stroke. Meschia JF. Et al. AHA Published Oct 2014.
- <sup>34</sup> Berti S, Themistoclakis S, Santoro G, De Ponti R, Danna P, Zecchin M, Bedogni F. Documento di posizione GISE sui requisiti di processo diagnostico ed interventistico riferiti al trattamento della chusura dell'auricola sinistra in pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare. *G Ital Cardiol* 2014;15(9):508-519.
- <sup>35</sup> Casu G. et al. Documento di Consenso ANMCO/AIAC/SICI-GISE/SIC/SICCH "Chiusura percutanea dell'auricola sinistra in pazienti con FA non valvolare". *G Ital Cardiol*, Vol 17. Luglio-Agosto 2016.