

## Fibrillazione atriale: un piano di aggiornamento integrato per i medici di medicina generale

Un programma di aggiornamento articolato su:

- **Guida Pratica Disease Management SIMG**: edizione cartacea distribuita in allegato al fascicolo n. 3 della Rivista SIMG. Ulteriori approfondimenti online: [www.progettoasco.it/dm/fa](http://www.progettoasco.it/dm/fa);
- **Modulo di formazione a distanza con 4 ECM** nel portale [www.progettoasco.it](http://www.progettoasco.it), disponibile da novembre 2013.

Di seguito riportiamo un quadro sinottico per focalizzare la fibrillazione atriale e il suo significato in Medicina Generale anche alla luce della disponibilità dei nuovi farmaci anticoagulanti orali.

Si descrive anche in modo puntuale un **caso clinico**, come anticipazione di quelli compresi nel modulo di formazione a distanza ECM.

### Sinossi clinico-assistenziale

Fibrillazione atriale (FA): aritmia sopraventricolare caratterizzata dalla perdita da parte degli atri di attività elettrica organizzata con conseguente contrazione atriale inefficace, da cui possibile produzione di trombi intra-atriali e/o insufficienza cardiaca e aumentato rischio di mortalità per eventi ischemici cerebrovascolari e per scompenso cardiaco.

### Prevalenza/incidenza e classificazione

Presente in Italia nel 2,04% delle persone

con età maggiore di 15 anni <sup>1</sup> (prevalenza quasi doppia rispetto a quella di studi precedenti), aumenta con l'età: da 0,16% fino ai 50 anni, a 10,65% sopra gli 85. L'incidenza annuale è circa 0,25%.

Un medico di medicina generale (MMG) con 1500 assistiti ha in media 27 pazienti con FA. Ogni anno 2-3 pazienti svilupperanno una FA.

Sono a maggior rischio di FA persone con:

- età > 65 anni;
- ipertensione arteriosa;
- obesità;
- diabete che richieda un trattamento farmacologico;
- ipertrofia ventricolare sinistra o la dilatazione dell'atrio sinistro;
- insufficienza cardiaca;
- cardiopatia congenita valvolare o ischemica;
- disfunzione tiroidea (soprattutto tireotossicosi);
- apnee notturne (OSAS);
- BPCO;
- insufficienza renale cronica;
- abuso di alcool (etilismo cronico o acuto) o assunzione di cocaina.

La FA viene classificata in <sup>2</sup>:

- *parossistica*, se si è risolta spontaneamente entro 7 giorni dall'insorgenza (di solito entro 48 ore);
- *persistente*, se dura più di 7 giorni o richiede cardioversione farmacologica o elettrica per ripristinare il ritmo sinusale;

- *permanente o cronica*, se è accettata dal paziente (e dal medico) e non si ritengono utili tentativi (ulteriori) di cardioversione;
- *di nuova insorgenza*, se viene diagnosticata per la prima volta;
- *ricorrente*, qualsiasi forma di FA recidiva. La FA permanente è quasi la metà di tutte le FA, le percentuali della FA parossistica e della persistente sono sostanzialmente simili <sup>1,3</sup>. Nel 18% la FA è di nuova insorgenza.

### Screening e gestione del paziente con FA

- In circa il 30% dei casi la FA rimane asintomatica e non è diagnosticata.
- Le linee guida europee <sup>4</sup> raccomandano lo screening opportunistico con la palpazione del polso nelle persone di età > 65 anni.
- Momento fondamentale per identificare la FA asintomatica in Medicina Generale è la misurazione della pressione arteriosa, soprattutto nei soggetti più a rischio, durante la quale si può valutare la regolarità del polso.
- Eventuali sfigmomanometri automatici usati da medico o paziente devono essere dotati di algoritmo validato in grado di segnalare una possibile FA.
- La diagnosi certa è solo ECGrafica.
- Se ECG negativo e FA sospetta per sintomi a essa imputabili (cardiopalmi, vertigini, lipotimia, sudorazione,

dispnea, dolori precordiali, spossatezza, ecc.), utile un monitoraggio elettrocardiografico prolungato (Holter o loop recorder).

Di fronte a un paziente con polso aritmico in cui sospetti una FA non nota, il MMG dovrebbe seguire il percorso diagnostico-terapeutico proposto dalla flow-chart illustrata nella Figura 1.

- Scopo della cura dei pazienti con FA è ridurre i sintomi e prevenire le gravi complicanze associate. Questi risultati devono essere perseguiti insieme, specialmente nei casi di FA di nuova insorgenza.
- La prevenzione delle complicanze della

FA si basa sulla terapia antitrombotica, il controllo della frequenza ventricolare e il trattamento delle malattie cardiache concomitanti.

- La risoluzione dei sintomi della FA potrebbe richiedere un trattamento per il controllo del ritmo cardiaco, ottenibile attraverso la cardioversione elettrica, i farmaci antiaritmici o la terapia ablativa.
- La prescrizione di questi trattamenti è solitamente fatta dal cardiologo, tuttavia la gestione ambulatoriale del paziente può essere condivisa col MMG.
- Il MMG nei pazienti anziani asintomatici/paucisintomatici, per i quali le linee guida<sup>5</sup> raccomandano come tratta-

mento il controllo della frequenza ventricolare, e se ritiene di poter impostare adeguatamente la terapia antitrombotica, può rinunciare alla consulenza cardiologica.

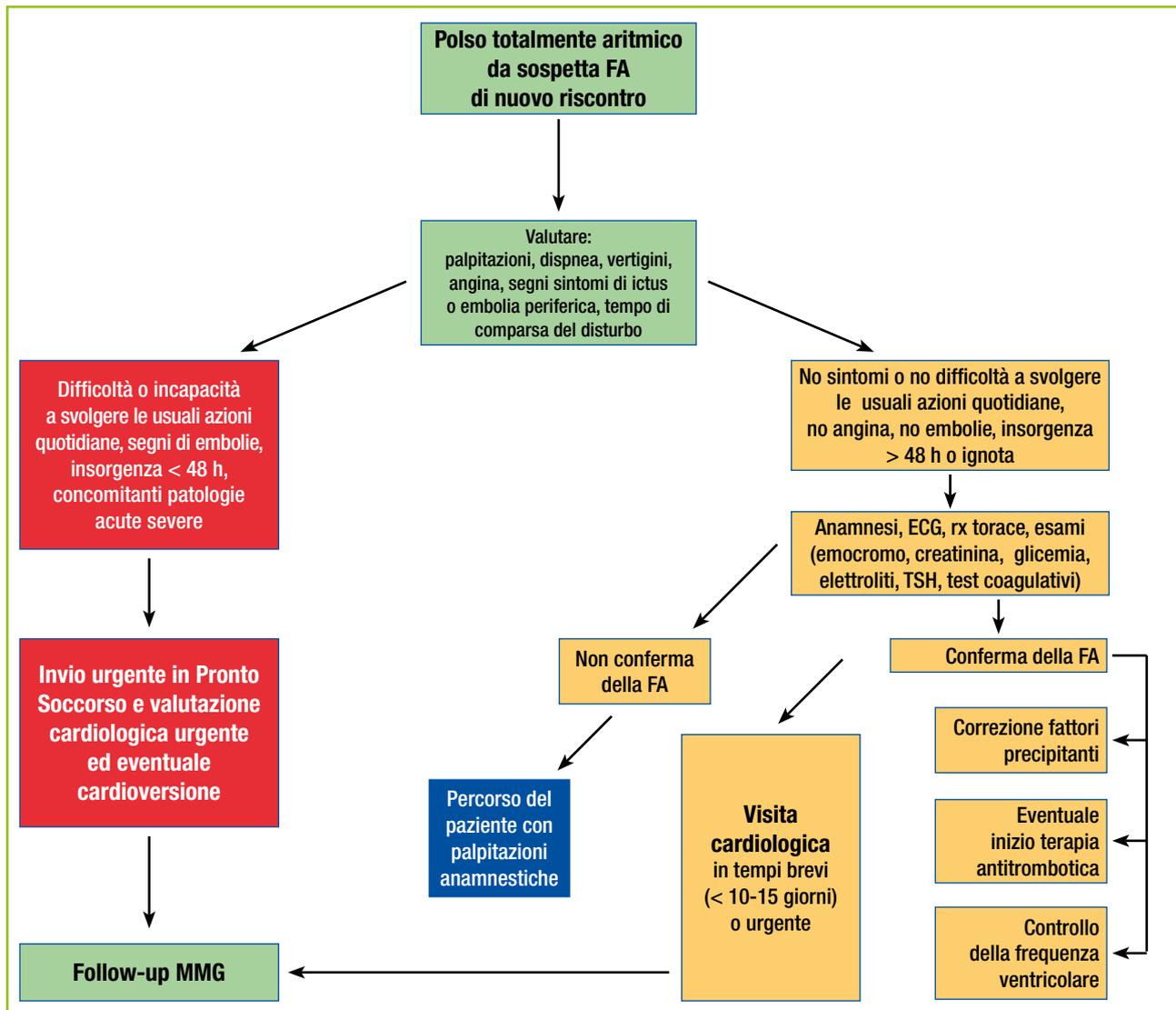
Il trattamento globale della FA è illustrato nella Figura 2.

### Prevenzione del tromboembolismo

- L'evento più temibile (e potenzialmente evitabile) della FA è l'ictus cerebrale, il cui rischio, a parità di età e di patologie sottostanti, è 5 volte quello di chi è in ritmo sinusale<sup>6</sup>.

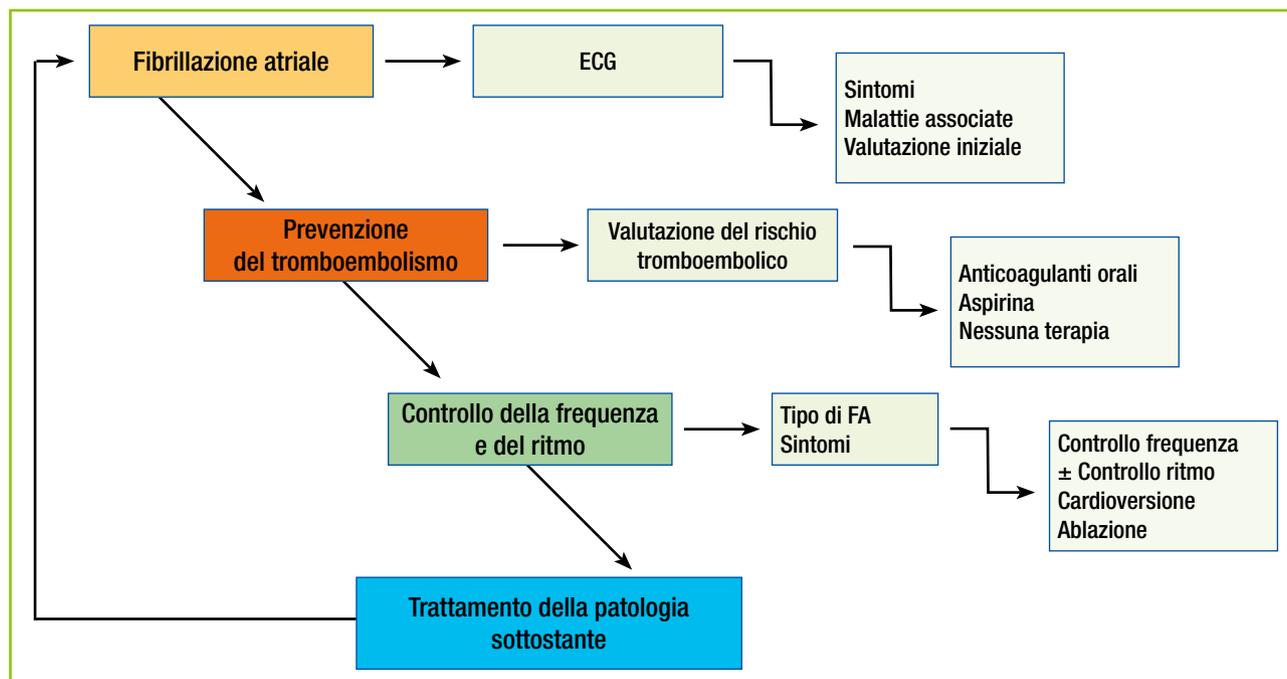
FIGURA 1.

Flow-chart: approccio al paziente con FA di nuovo riscontro in Medicina Generale.



**FIGURA 2.**

Approccio globale alla fibrillazione atriale.



- L'entità del rischio di tromboembolia (TE) differisce in base all'eziologia della FA (valvolare o non-valvolare) e alla presenza di altre patologie in atto o pregresse.
- La terapia anticoagulante orale (TAO) (farmaci anti vitamina k – AVK – e nuovi anticoagulanti orali – NAO) si è dimostrata efficace nel ridurre in modo significativo gli ictus tromboembolici e, pur potendo provocare emorragie, è considerata la terapia di prima scelta nella prevenzione della TE<sup>3</sup>.
- Anche gli antiaggreganti piastrinici riducono gli ictus, pur in percentuale minore di 1/3 rispetto alla TAO, ma essendo associati, soprattutto negli anziani, a un rischio emorragico simile agli anticoagulanti, dovrebbero essere presi in considerazione (ASA 100 mg + clopidogrel 75 mg) solo nel caso in cui il paziente rifiuti la TAO o ci siano chiare controindicazioni alla stessa<sup>4,7</sup>.
- Il rapporto rischio/beneficio della profilassi antitrombotica è pertanto cruciale nella decisione di instaurare una terapia.
- Per la FA di origine valvolare (malattia valvolare reumatica o protesi valvolari) il rischio è sempre tale da indicare l'uso

- della TAO (solo gli AVK hanno oggi questa indicazione).
- Per la FA non-valvolare, la profilassi antitrombotica deve essere guidata da una corretta stratificazione del rischio TE: ciò si ottiene con il sistema a punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>5,8</sup>, illustrato in Tabella I.
- Più alto è il punteggio più alto è il rischio di ictus.

- La profilassi con AVK deve mantenere il valore di INR fra 2 e 3.
- La Figura 3 illustra il comportamento oggi ritenuto più adeguato.
- Ogni paziente con FA deve considerarsi meritevole di profilassi antitrombotica fino a prova contraria.**
- Le emorragie costituiscono una pos-

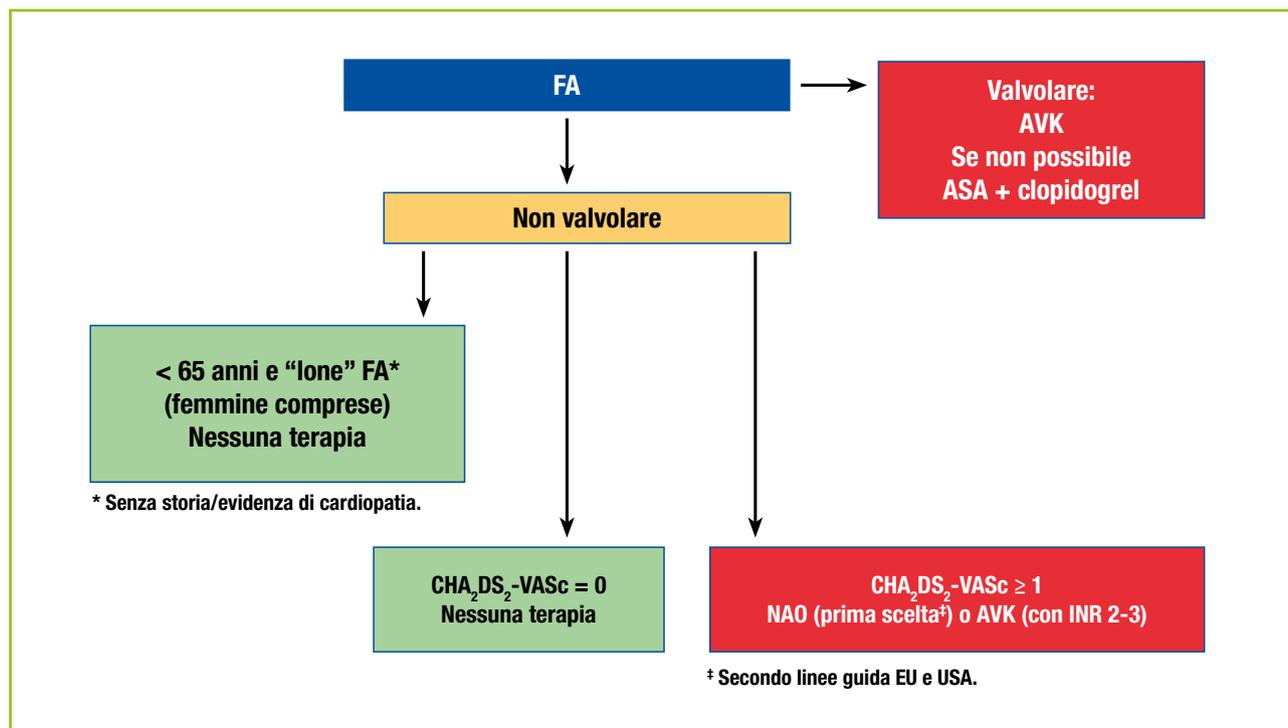
**TABELLA I.**  
Valutazione del rischio trombotico.

Lettera	Fattori di rischio	Punti
C	scompenso Cardiaco/disfunzione ventricolo sn	1
H	(Hypertension) ipertensione arteriosa	1
A	età ≥ 75 anni	2
D	Diabete mellito	1
S	Stroke/AIT/embolia sistemica	2
V	malattia Vascolare (pregresso IM, AOC, placca aortica)	1
A	età 65-74 anni	1
Sc	Sesso categoria – femmina (non si calcola in caso di "lone AF"* e < 65 anni)	1

\* "lone AF": FA senza storia/evidenza di cardiopatia associata; AOC: arteriopatia ostruttiva cronica periferica; AIT: attacco ischemico transitorio; IM: infarto miocardico.

FIGURA 3.

Scelta della terapia antitrombotica nella FA.



sibile grave complicanza della terapia antitrombotica.

- Nel decidere la profilassi TE è necessario considerare anche il rischio emorragico.
- Per valutare il rischio di emorragie viene raccomandato l'uso del sistema a punteggio HAS-BLED<sup>5</sup>, illustrato in Tabella II.
- Si considera a rischio elevato di emorragie un punteggio  $\geq 3$ .
- Un HAS-BLED  $\geq 3$  non deve essere usato per rinunciare alla TAO (perché nel bilancio ictus ischemico/emorragia intracranica prevale nettamente il beneficio della TAO anche nei pazienti con un punteggio HAS-BLED elevato), ma indica controlli più stretti e suggerisce la correzione dei fattori di rischio emorragico potenzialmente reversibili (ad esempio, PA elevata o uso di FANS).
- Calcolo particolarmente consigliato nei pazienti con un rischio intermedio (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1), per i quali in caso di HAS-BLED  $\geq 3$  potrebbe essere ragionevole un rinvio della TAO con AVK o l'uso di NAO.

**La recente comparsa dei nuovi anticoagulanti orali ha modificato l'approccio alla profilassi antitrombotica.**

### I nuovi anticoagulanti orali (NAO)

- Il rischio di emorragie intracraniche e la non semplice gestione della TAO con AVK vengono attenuate dai NAO con azione diretta contro la trombina (dabigatran) o antagonisti del fattore X della coagulazione (rivaroxaban, apixaban, edoxaban).
- Sono simili, se non superiori, agli AVK nel prevenire l'ictus e l'embolismo sistemico<sup>8</sup>.
- Le linee guida Europee<sup>4</sup> e Nord-Americane<sup>9,10</sup> consigliano preferenzialmente la profilassi del TE con i NAO.
- Attualmente i NAO non vanno usati nella FA valvolare.

### Vantaggi

- Hanno comportato una riduzione statisticamente significativa di emorragie intracraniche e di sanguinamenti maggiori rispetto agli AVK.

- Devono essere assunti regolarmente in dose fissa.
- Non sono influenzati dall'alimentazione né dalle terapie concomitanti (controindicati antifungini sistemici, ciclosporina, tacrolimus, dronedarone).
- Non richiedendo aggiustamenti posologici e controlli dell'INR per regolare le dosi, superando di fatto gli ostacoli di tipo organizzativo /logistico che limitano la TAO con AVK.
- Il costo elevato dei NAO si ritiene comunque giustificato dai benefici apportati e dal conseguente risparmio di risorse ottenibile<sup>11</sup>, dato l'alto costo sanitario e sociale di ictus ed emorragie intracraniche.

### Precauzioni d'uso

- In caso d'insufficienza renale moderata (VFG calcolato  $< 50$  ml/min) è opportuno ridurne il dosaggio.
- Se ne sconsiglia l'uso in caso di grave insufficienza renale (VFG  $< 30$ ) e, come per gli AVK, in caso di grave insufficienza epatica.
- Va valutata periodicamente la funzionalità renale.

## TABELLA II.

## Valutazione del rischio emorragico.

Lettera	Caratteristiche cliniche	Punti
H	(Hypertension) ipertensione arteriosa sistolica > 160 mmHg	1
A	funzione renale e/o epatica Anormali (1 punto ognuna)*	1 o 2
S	Stroke precedente	1
B	(Bleeding) sanguinamento anamnestico o predisposizione (anemia)	1
L	INR labile (< 60% del tempo in range terapeutico TTR)	1
E	Età > 65 anni	1
D	uso concomitante di FANS, antiaggreganti piastrinici (Drugs) o consumo di alcol (1 punto ognuno)	1 o 2

\* Per funzione renale anormale si intende dialisi renale, trapianto renale o creatinina  $\geq 2,2$  mg/dl; per funzione epatica anormale si intende una cirrosi o valori di bilirubina > 2 volte il valore superiore del normale con ALT o AST o fosfatasi alcalina > 3 volte il valore superiore del normale.

- In caso di intervento chirurgico, la sospensione va effettuata da 1 a 5 giorni prima in base alla gravità dell'intervento e alla funzione renale.
- Al momento non esiste un antidoto.

L' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con una decisione contraddittoria, ha deciso di consentire la prescrizione di questi farmaci solo a cardiologi, neurologi, internisti, ematologi e geriatri, con piano terapeutico on-line da rinnovarsi ogni anno. Se il messaggio che AIFA ha lanciato ai MMG invita implicitamente a un disimpegno su questo fronte, la responsabilità etica e professionale nei confronti dei pazienti rimane però assolutamente invariata e l'uso quotidiano corretto di questi farmaci, la farmacovigilanza e l'intervento in caso di effetti negativi cade inevitabilmente sulle spalle dei MMG, il cui ruolo si può così sintetizzare:

- identificare i pazienti con indicazione ai NAO secondo le indicazioni AIFA;
- inviarli agli specialisti con adeguata documentazione;
- contribuire all'informazione/formazione del paziente e familiari;
- verificare periodicamente la comprensione delle informazioni;
- favorire la continuità/aderenza terapeutica;
- intervenire in caso di dubbi/problemi/effetti indesiderati;

- evitare le interazioni farmacologiche;
- verificare periodicamente l'assenza di controindicazioni all'uso dei NAO.

Criteri stabiliti da AIFA per la rimborsabilità di dabigatran (a luglio 2013, dabigatran etexilato è il solo rimborsato dal S.S.N. nell'indicazione: prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio. Altri nuovi anticoagulanti orali sono in attesa della rimborsabilità da parte dell'AIFA), *almeno uno dei seguenti*:

1.  $CHA_2DS_2$ -VASc  $\geq 1$  e contemporaneamente HAS-BLED > 3;
2. INR instabile negli ultimi sei mesi con tempo trascorso in range (fra 2 e 3) (TTR) < 70%;
3. difficoltà oggettive nell'eseguire i controlli INR.

Per la comunicazione allo specialista inviando il paziente per eventuale piano terapeutico, si propone l'utilizzo della scheda informativa illustrata nella pagina successiva, conforme ai criteri AIFA, scaricabile dal sito [www.simg.it](http://www.simg.it), Area Cardiovascolare, supporti professionali.

### Controllo della frequenza cardiaca e controllo del ritmo cardiaco

- In acuto, la scelta di controllare il ritmo cardiaco (cardioversione elettrica o farmacologica +/- terapia antiaritmica di

mantenimento del ritmo/profilassi delle recidive o, in casi selezionati, ablazione trans catetere) oppure la frequenza ventricolare (farmaci modulatori nodali: beta-bloccanti, calcio-antagonisti non diidropiridinici, digossina; in rari casi: ablazione trans catetere del giunto atrio-ventricolare: "ablate and pace") è di solito compito del cardiologo.

- Il MMG deve sapere che, in cronico, i pazienti asintomatici con un adeguato controllo della frequenza (accettabile fino a 110 bpm) non dovrebbero generalmente ricevere farmaci per il controllo del ritmo <sup>5</sup> perché:

- il trattamento con antiaritmici è motivato dai tentativi di ridurre i sintomi;
- l'efficacia degli antiaritmici nel mantenere il ritmo sinusale è modesto;
- gli antiaritmici possono ridurre più che eliminare le recidive di FA;
- sono frequenti pro-aritmie farmaco-indotte ed effetti collaterali extra-cardiaci;
- il confronto fra il controllo farmacologico del ritmo e quello della frequenza non ha dimostrato differenze nella sopravvivenza e nella qualità della vita <sup>12</sup>.

- Il MMG deve poi fare attenzione ad associare agli antiaritmici altri farmaci che possono scatenare aritmie anche importanti o che interferiscano col metabolismo degli antiaritmici.
- Prima di prescrivere un nuovo farmaco a un paziente in trattamento anti-aritmico è opportuno consultare il sito: [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org), dove viene continuamente aggiornato l'elenco dei farmaci che possono favorire la comparsa di pro-aritmie secondarie.

### Caso clinico

- Maschio, 66 anni, circonferenza addominale 127 cm, non fuma, non beve, fa uso di psicofarmaci, vive in una casa protetta, iperteso in trattamento con ACE-inibitori/HCT.
- Il MMG durante un controllo di routine della PA riscontra una tachiaritmia asintomatica e lo invia a eseguire un ECG in urgenza 24 h.

Egregio Collega,  
ti invio..... per valutare l'opportunità di prescrivere terapia con nuovi anti-coagulanti (NAO) per FA non valvolare

- Ti confermo che non è presente significativa valvulopatia e che sono stati eseguiti gli esami pre-trattamento (emocromo, PT, PTT, transaminasi, creatinemia); Cockcroft & Gault = ....
- Sotto riportati i valori di CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e HAS-BLED
- Il paziente NON è in TAO perché i regolari controlli INR non sono possibili in quanto .....
- Paziente è in TAO con TTR negli ultimi sei mesi: .....%: valori e date ultimi INR .....
- Numero test con INR < 2 negli ultimi sei mesi: .....
- Numero test con INR > 4 negli ultimi sei mesi: .....

Lettera	Fattori di rischio	Punti
C	scompenso Cardiaco/disfunzione ventricolo sn	1
H	(Hypertension) ipertensione arteriosa	1
A	età ≥ 75 anni	2
D	Diabete mellito	1
S	Stroke/attacco ischemico transitorio/embolia sistemica	2
V	malattia Vascolare (pregresso infarto miocardico, arteriopatia ostruttiva cronica periferica, placca aortica)	1
A	età 65-74 anni	1
Sc	Sesso categoria – femmina	1

TOTALE =

Lettera	Caratteristiche cliniche	Punti
H	(Hypertension) ipertensione arteriosa sistolica > 160 mmHg	1
A	funzione renale e/o epatica Anormali (1 punto ognuna)	1 o 2
S	Stroke precedente	1
B	(Bleeding) sanguinamento anamnestico o predisposizione (anemia)	1
L	INR labile (< 60% del tempo in range terapeutico TTR)	1
E	Età > 65 anni	1
D	uso concomitante di FANS, antiaggreganti piastrinici (Drugs) o consumo di alcol (1 punto ognuno)	1 o 2

TOTALE =

Ulteriori elementi utili:

.....

Medico di Medicina Generale:

Nome.....Cognome .....

Codice ASL.....

- Il cardiologo, evidenziando all'ECG una FA con FC 160 bpm, manda il paziente in Pronto Soccorso (PS) dove viene sottoposto a cardioversione farmacologica (metoprololo e digossina e.v.) che ripri-

stina il ritmo sinusale. Eseguiti in PS: rx torace, elettroliti, glicemia, creatinina, VFG, pro-BNP, transaminasi, bilirubina, PT e PTT risultati tutti normali.

- Dimesso il paziente dal PS e riaffidato

al MMG col consiglio di eseguire visita cardiologica e controllo dell'ECG 'a breve' e con terapia ASA 100 mg e altiazem 60 mg t.i.d.

- Il MMG richiede con urgenza differita (7-10 gg) visita cardiologica con ECG (tracciato normale con ritmo sinusale a FC 120 bpm) ed ecodoppler cardiaco (non valvulopatie né cardiopatia dilatativa o ipertrofica) e gli esami di funzionalità tiroidea, non eseguiti in PS, che evidenziano un ipertiroidismo con TSH < 0,01 e FT4 54,7.
- Il cardiologo conferma la terapia con altiazem e ASA, ma il MMG, persistendo la FC sui 120 bpm, sostituisce autonomamente altiazem con metoprololo che al dosaggio di 150 mg b.i.d riduce e mantiene la FC a 85 bpm. Il MMG inizia poi una terapia tireostatica con tapazole e invia con urgenza differita il paziente dall'endocrinologo.
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 2 (> 65 anni, ipertensione arteriosa) e HAS-BLED = 1 (> 65 anni): indicata pertanto la TAO che però non viene prescritta, su richiesta delle persone che gestiscono la casa, per la difficoltà di gestirla (prelievi per INR, variazioni di dosaggio degli AVK), per cui si conferma l'ASA 100 mg/die.
- In questo caso la prescrizione di un NAO, allora non possibile, ma che oggi soddisfa i criteri AIFA, potrebbe ovviare al problema logistico.

### Bibliografia

- 1 Zoni Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies and resource utilization of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation management [ISAF] study). Am J Cardiol 2013;111:705-11.
- 2 Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation 2006;114:e257-354.
- 3 Meinertz T, Kirch W, Rosin L, et al. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. Clin Res Cardiol 2011;100:897-905.
- 4 Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012;33:2719-47.

- <sup>5</sup> Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. *Guidelines for the management of atrial fibrillation*. Eur Heart J 2010;31:2369-429.
- <sup>6</sup> Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, et al. *Epidemiological assessment of chronic atrial fibrillation and the risk of stroke: the Framingham Study*. Neurology 1978;28:973-7.
- <sup>7</sup> Lip GY. *The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation*. Nat Rev Cardiol 2011;8:602-6.
- <sup>8</sup> Dentali F, Riva N, Crowther M, et al. *Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature*. Circulation 2012;126:2381-91.
- <sup>9</sup> You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. *Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2012;141(Suppl):e531S-75S.
- <sup>10</sup> Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al. *Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control*. Can J Cardiol 2012;28:125-36.
- <sup>11</sup> Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE, et al. *Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation*. Stroke 2013;44:1676-81.
- <sup>12</sup> Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP, et al. *A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med 2002;347:1825-33.