

Rischio di ictus ed altri eventi avversi nei pazienti con fibrillazione atriale peri-operatoria a un anno da un intervento di chirurgia non cardiaca

La fibrillazione atriale (FA) è un noto evento avverso dopo cardiocirurgia; nel trial AFFIRM è stata documentata nel 33% dei casi e quasi nella metà dei pazienti sottoposti a chirurgia valvolare. Tuttavia, anche se in percentuale minore, questa complicanza può essere osservata anche dopo chirurgia non cardiaca: in una revisione sistematica di 13 studi è stata osservata nell'11% dei casi di chirurgia addominale. La FA è notoriamente associata a un aumento del rischio di morte, ictus ed eventi avversi, rischio ridotto del 60-70% dalla terapia anticoagulante, tanto che le linee guida la raccomandano in pazienti selezionati ad elevato rischio ischemico. Tuttavia, nei pazienti che presentano un episodio isolato di FA perioperatoria (POAF) dopo chirurgia non cardiaca questo rischio di eventi avversi non è così chiaro. Alcuni studi hanno dimostrato effettivamente un'aumentata incidenza di ictus fino a 30 giorni dall'intervento, ma molti di questi includevano pazienti con nota storia di FA.

Diversi studi basati su dati amministrativi hanno dimostrato che il rischio di ictus persiste nel tempo e non è circoscritto alla fase perioperatoria. Per esempio, un recente studio danese ha riscontrato un'incidenza di eventi tromboembolici del 3.2/100 pazienti l'anno; un altro studio ha documentato un'incidenza di ictus a un anno di 1.5% vs. 0.4% nei pazienti con o senza POAF (HR 2.0, 95% CI 1.7–2.3). Inoltre quest'ultimo studio aveva dimostrato come questa incidenza fosse addirittura superiore nei pazienti con POAF dopo chirurgia non cardiaca rispetto ai pazienti sottoposti a cardiocirurgia. Il limite principale di tali studi era legato alla potenziale sottostima degli episodi di POAF se non adeguatamente documentati nelle relazioni di dimissione. Inoltre mancava in essi una stratificazione dei pazienti in base al rischio cardiovascolare, cosa che può certamente influire sull'incidenza di eventi avversi.

A partire da queste osservazioni, Conen et al. hanno analizzato i dati provenienti da una grande coorte composta da due trial che hanno randomizzato pazienti ad elevato rischio cardiovascolare sottoposti a chirurgia non cardiaca: The PeriOperative ISchemic Evaluation (POISE)-1 che ha valutato gli effetti del metoprololo vs. placebo in 8351 pazienti, e il POISE-2 che ha confrontato l'effetto di aspirina vs. placebo e clonidina vs. placebo in 10010 soggetti. Da questo dataset sono stati esclusi 244 pazienti già in FA alla randomizzazione. La POAF è stata definita come l'insorgenza di un nuovo episodio di FA entro 30 giorni dall'intervento richiedente trattamento elettrico o farmacologico o che ha provocato sintomi quali angina, scompenso cardiaco, ipotensione. L'endpoint primario è stato quello di valutare l'incidenza di ictus a 1 anno. Endpoint secondari sono stati mortalità e incidenza di infarto miocardico.

Dei 18117 pazienti esaminati, 404 (2.2%) hanno presentato un episodio di POAF. L'incidenza di ictus a 1 anno è stata di 5.58 vs. 1.54/100 pazienti l'anno in coloro in cui è stata documentata POAF rispetto agli altri (con HR all'analisi multivariata significativo: 3.43, 95% CI 2.00–5.90; $P < 0.001$). I pazienti con POAF avevano anche un aumentato rischio di mortalità (incidenza 31.37 vs. 9.34; HR 2.51, 95% CI 2.01–3.14; $P < 0.001$) e infarto miocardico (incidenza 26.20 vs. 8.23; HR 5.10, 95% CI 3.91–6.64; $P < 0.001$). I risultati erano paragonabili anche restringendo l'analisi a 17000 pazienti che non assumevano anticoagulanti dalla randomizzazione, con un'incidenza di ictus di 5.76 (95% CI 4.21–7.29) vs. 1.42 (95% CI 1.31–1.52) nei pazienti con o senza POAF rispettivamente (aHR 3.62, 95% CI 2.06–6.34; $P < 0.001$). Inoltre l'incidenza di ictus andava da 0 nei pazienti con CHADS₂ <2, a 8.23 nei pazienti con un punteggio tra 2 e 3 fino a 11.61 in coloro con un punteggio >3 ($P=0.01$).

Questo studio ha il merito di essere uno dei primi a valutare il rischio di eventi avversi nei pazienti con POAF usando dati prospettici. Un primo dato rilevante è che l'incidenza di ictus è stata superiore a quella descritta negli studi precedenti; questo è in parte spiegabile con i limiti di questi studi descritti in precedenza. Un altro aspetto da considerare è che nel lavoro di Conen et al. la definizione di POAF escludeva brevi episodi asintomatici di FA, che potenzialmente potrebbero essere associati a un rischio minore di eventi avversi. Proprio questo aspetto, d'altra parte, non permette di generalizzare i risultati a tutti i pazienti che presentino episodi anche silenti di POAF, anche perché con i dati a disposizione non è stato possibile effettuare un'analisi per valutare l'influenza della durata degli episodi sul rischio di eventi.

Un altro aspetto da chiarire è se effettivamente gli episodi di ictus rilevati siano effettivamente di natura cardioembolica e quindi prevenibili con terapia anticoagulante. E' interessante infatti come in questo studio il rischio assoluto di infarto miocardico fosse superiore a quello di ictus, un dato che potrebbe far pensare che questi eventi siano associati all'elevato rischio cardiovascolare di quei pazienti che sono predisposti a sviluppare una POAF piuttosto che alla presenza di FA di per sé.

In ogni caso, il rischio di ictus in questo studio è curiosamente paragonabile a quello descritto nei pazienti con FA non perioperatoria. In realtà in questa categoria di pazienti non vi sono ancora evidenze sufficienti per raccomandare la prescrizione della terapia anticoagulante, soprattutto perché non è nota la prevalenza di pazienti in cui si verificano episodi ricorrenti di FA al di là della fase perioperatoria. Un limite del lavoro è proprio quello di non aver valutato questo dato, oltre alla mancanza di dati sulla gestione terapeutica della FA al di fuori dell'episodio acuto. Un dato a favore è fornito dallo studio danese citato in precedenza, che aveva dimostrato come il beneficio dell'anticoagulazione nella coorte di pazienti con POAF fosse equivalente a quello di pazienti con FA non legata a chirurgia, pur con tutti i limiti di uno studio osservazionale non randomizzato. Comunemente si suppone che la POAF sia una condizione transitoria e autolimitantesi conseguente a una serie di squilibri legati all'intervento (come meccanismi infiammatori o alterazioni elettrolitiche). Tuttavia l'aumento degli eventi avversi a lungo termine sottolinea l'esigenza di valutare se la chirurgia possa essere considerata un evento stressante che condiziona l'insorgenza di FA in soggetti predisposti e che pertanto questa possa ripresentarsi anche al di là della fase post-operatoria.

Di fatto la prescrizione di terapia anticoagulante nella popolazione generale dopo un episodio di FA non è tanto legata alla persistenza o meno della stessa, proprio per la incerta relazione tra episodi aritmici e rischio di ictus e la difficoltà nell'identificare eventuali recidive, quanto piuttosto al rischio cardioembolico stimato tramite CHA₂DS₂VASc. In effetti anche in questa analisi questo score era in grado di stratificare accuratamente il rischio di eventi nella popolazione in esame. In attesa di trial randomizzati in questa popolazione specifica, una strategia basata sui dati osservazionali a disposizione potrebbe essere quella di prendere in considerazione la prescrizione di terapia anticoagulante a lungo termine nei pazienti con un preponderante rischio ischemico.

Fonti:

Conen D, Alonso-Coello P, Douketis J, Chan MTV, Kurz A, Sigamani A, Parlow JL, Wang CY, Villar JC, Srinathan SK, Tiboni M, Malaga G, Guyatt G, Sivakumaran S, Rodriguez Funes M-V, Cruz P, Yang H, George GK, Alvarez-Garcia J, Schricker T, Jones PM, Drummond LW, Balasubramanian K, Yusuf S, Devereaux PJ. Risk of stroke and other adverse outcomes in patients with perioperative atrial fibrillation 1 year after non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2019; 0, 1–7 doi: 10.1093/eurheartj/ehz431.