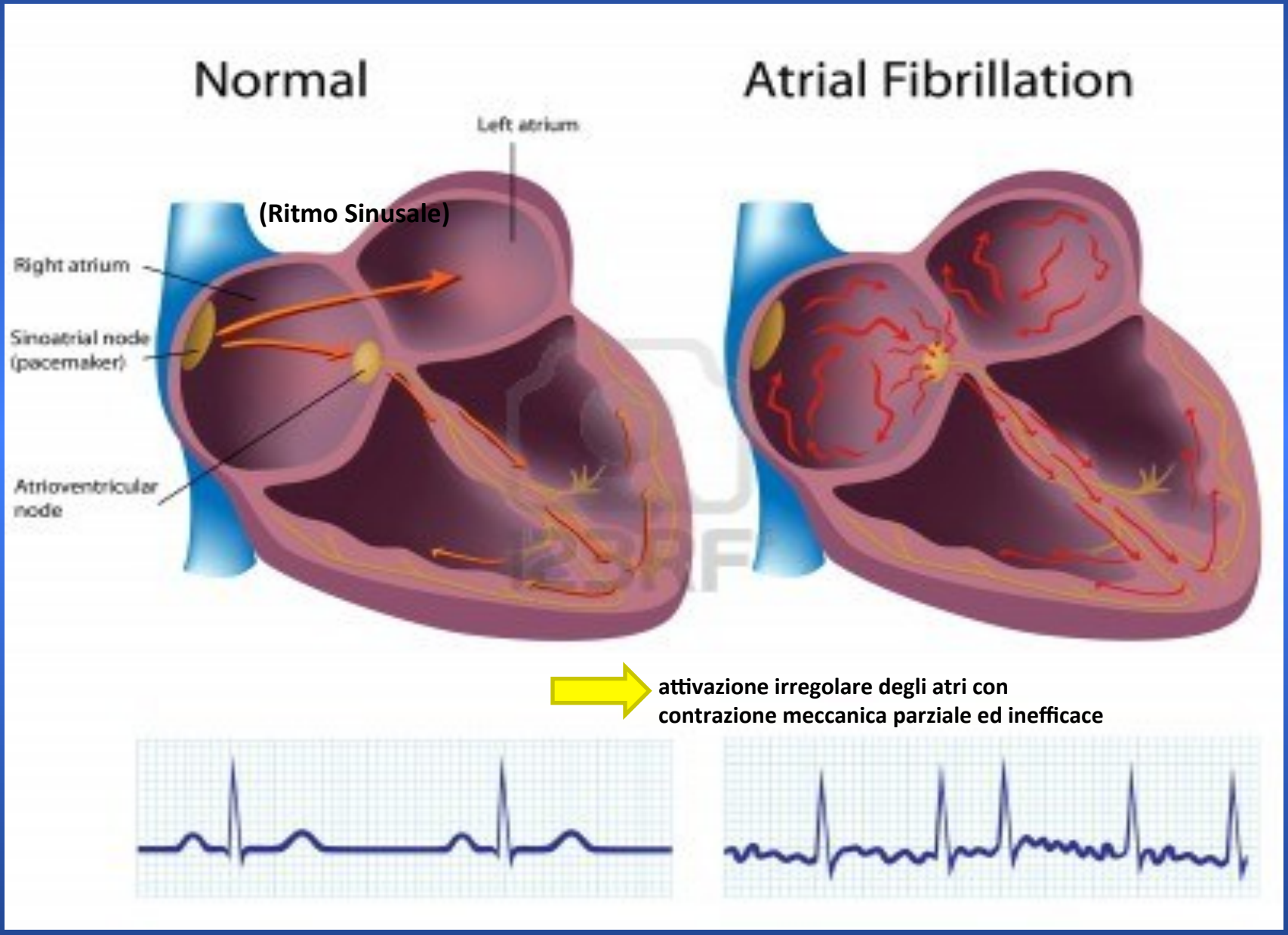
Dr. Botoni Marco

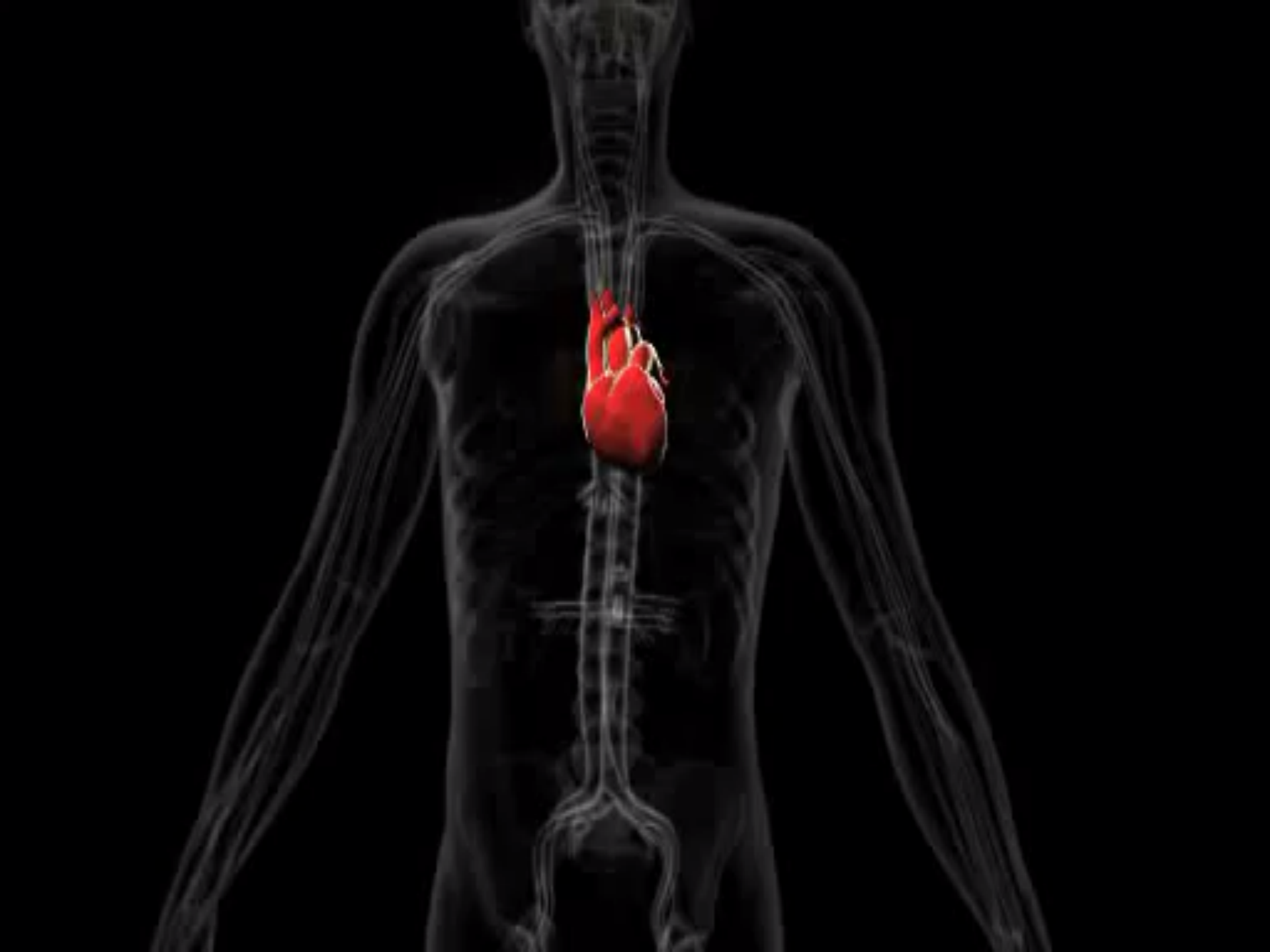
Pescia, maggio 2015

Dirigente Medico U.O. Cardiologia
Ospedale SS. Cosma e Damiano Pescia (PT) ASL3
Specialista in Cardiologia
Specialista in Medicina Interna
Specialista in Medicina Del Lavoro

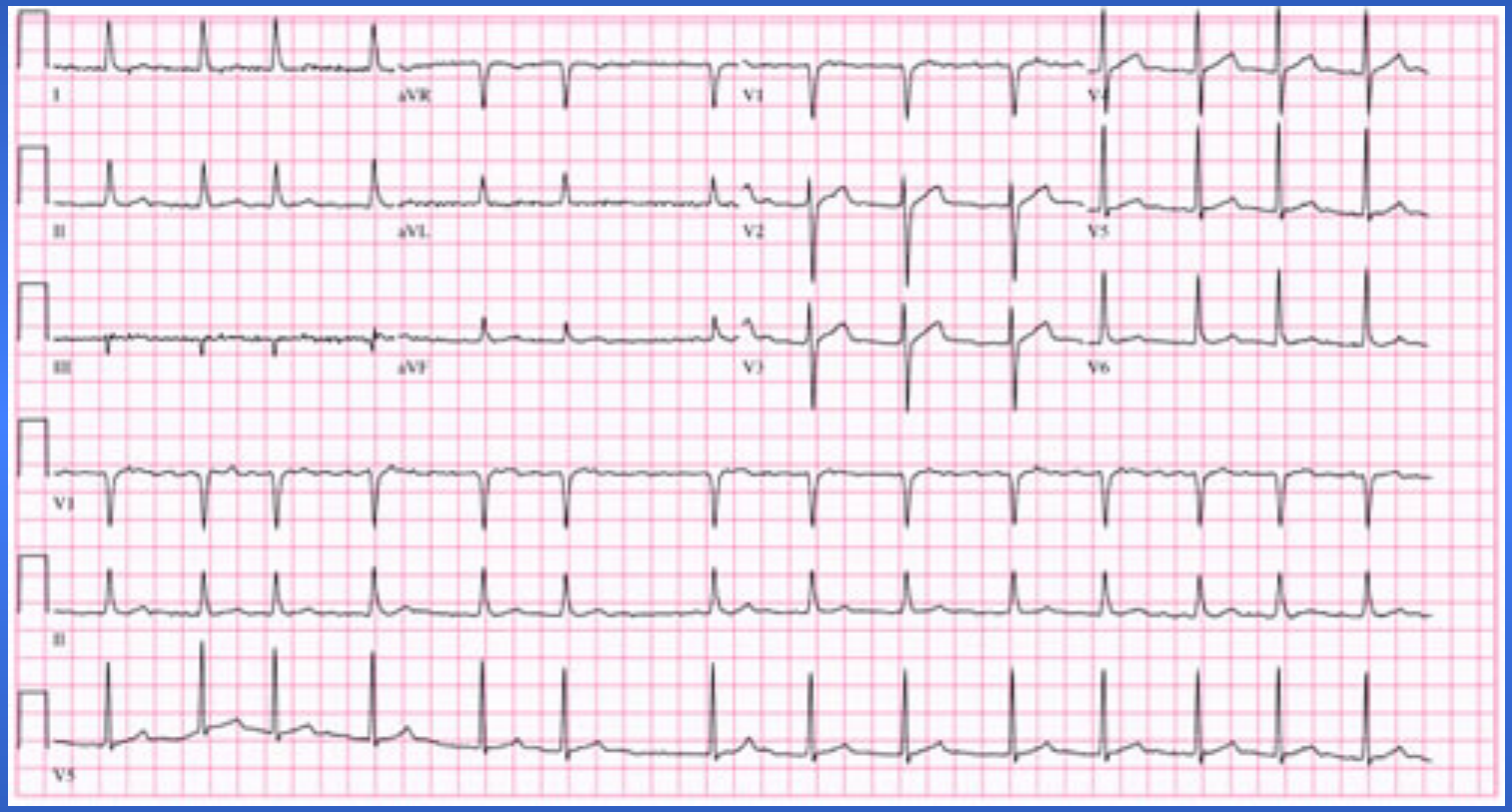
La Fibrillazione Atriale



attivazione irregolare degli atri con contrazione meccanica parziale ed inefficace



Fibrillazione Atriale: ECG



- Assenza di onde P
- Oscillazioni della linea di base
- Intervallo R-R irregolare

Fibrillazione Atriale: epidemiologia

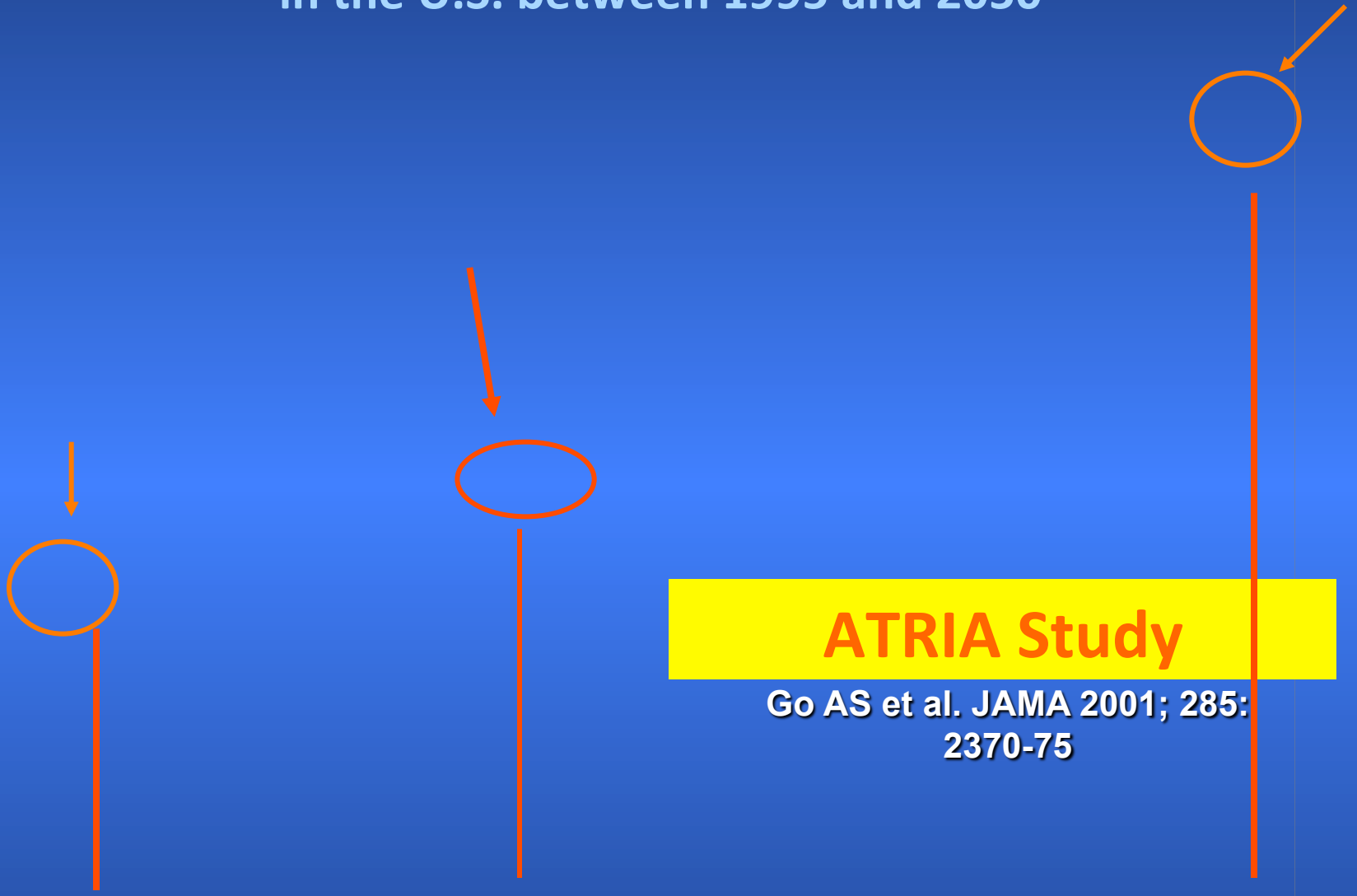
La fibrillazione atriale è l'aritmia sostenuta
più frequentemente nella pratica clinica

PREVALENZA: 0.9-2.5%

INCIDENZA: 0.2-0.34%

Impossibile visualizzare l'immagine. La memoria del computer potrebbe essere insufficiente per aprire l'immagine oppure l'immagine potrebbe essere danneggiata. Riavviare il computer e aprire di nuovo il file. Se viene visualizzata di nuovo la x rossa, potrebbe essere necessario eliminare l'immagine e inserirla di nuovo.

Projected Number of Adults with Atrial Fibrillation in the U.S. between 1995 and 2050



ATRIA Study

Go AS et al. JAMA 2001; 285: 2370-75

Fibrillazione Atriale: epidemiologia

- **Colpisce circa l' 1-2% della popolazione generale nei paesi occidentali**

- **In Italia**
  - ***500.000 sono i pazienti in FA***
  - ***60.000 sono i nuovi casi di FA ogni anno***
  - ***nel 2050 si prevede un raddoppio di tali numeri***

Invecchiamento rapido della popolazione con considerevole aumento del numero delle persone anziane che sono a rischio elevato di sviluppo di fibrillazione atriale

Crescita della popolazione

Aumento della sopravvivenza di soggetti affetti da condizioni cliniche strettamente associate alla fibrillazione atriale, come ipertensione arteriosa, malattia coronarica e insufficienza cardiaca

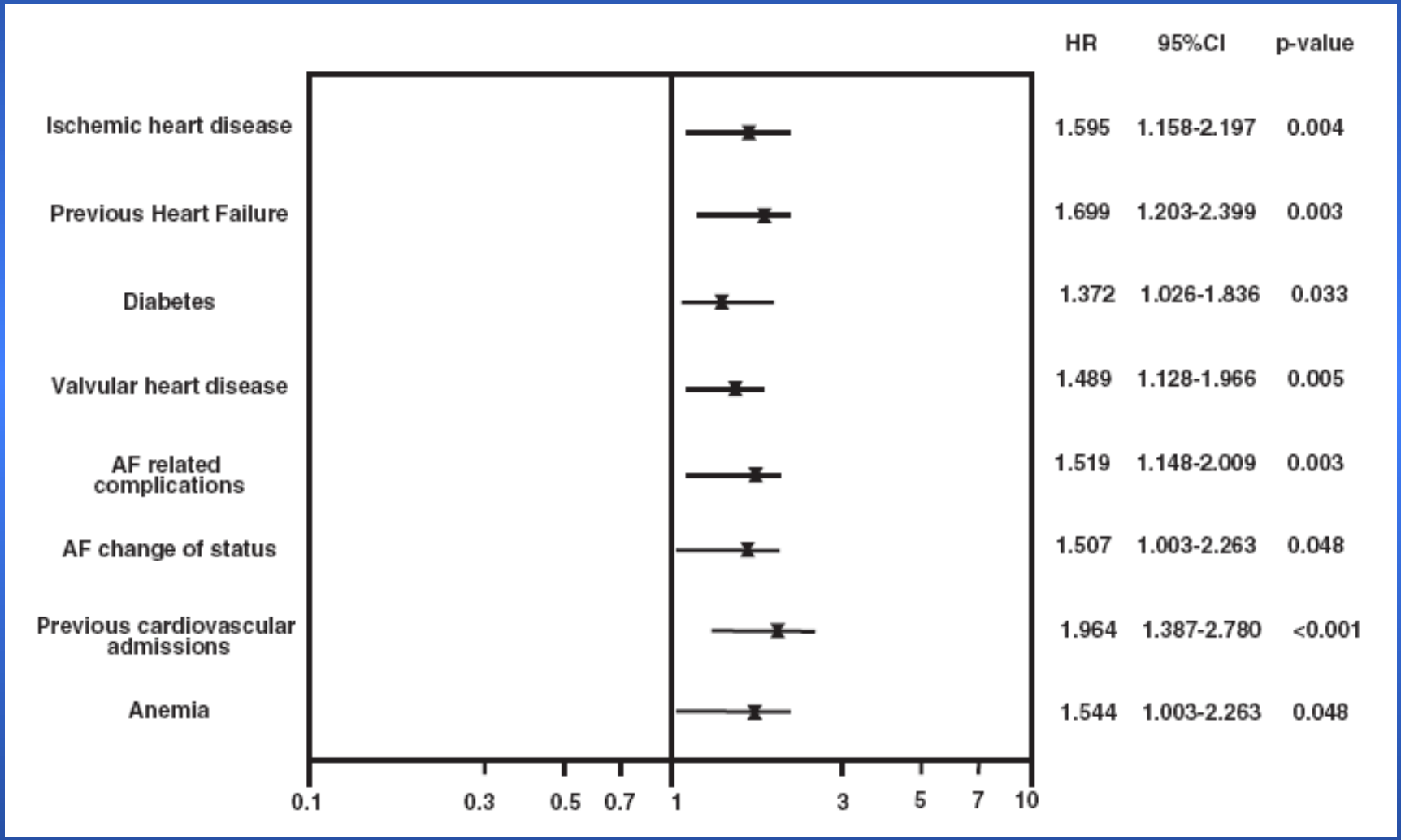
Miyasaka Y et al. *Circulation* 2006; 114: 119-125
Steinberg JS et al. *Heart* 2004; 90: 239-240

La FA ed il Medico di Medicina Generale

- Un MMG con 1.500 assistiti ha mediamente 27 pazienti con FA e ogni anno 2-3 pazienti svilupperanno una FA

- Il MMG è la figura fondamentale, tra i tanti operatori importanti e necessari per la gestione del processo, per la possibilità di produrre vantaggi in termini di benessere dei pazienti e di risparmio della spesa sanitaria

Numerosi sono i fattori di rischio che predispongono all'insorgenza di FA.



Intern J Cardiol 2013;168:2146-52

FA: modalità di presentazione

- Nel contesto di molte condizioni patologiche cardiache e non cardiache
- Nel soggetto sano

- Con sintomi aspecifici
- Con sintomi specifici (complicanze)

Fibrillazione Atriale: sintomi

- Palpitazioni
- Dispnea
- Angina
- Ipotensione arteriosa
- Astenia
- Ictus ischemico cerebrale, embolia sistemica
- Lipotimia/Sincope
- Scompenso cardiaco
- Asintomatica (>1/3 dei pazienti)

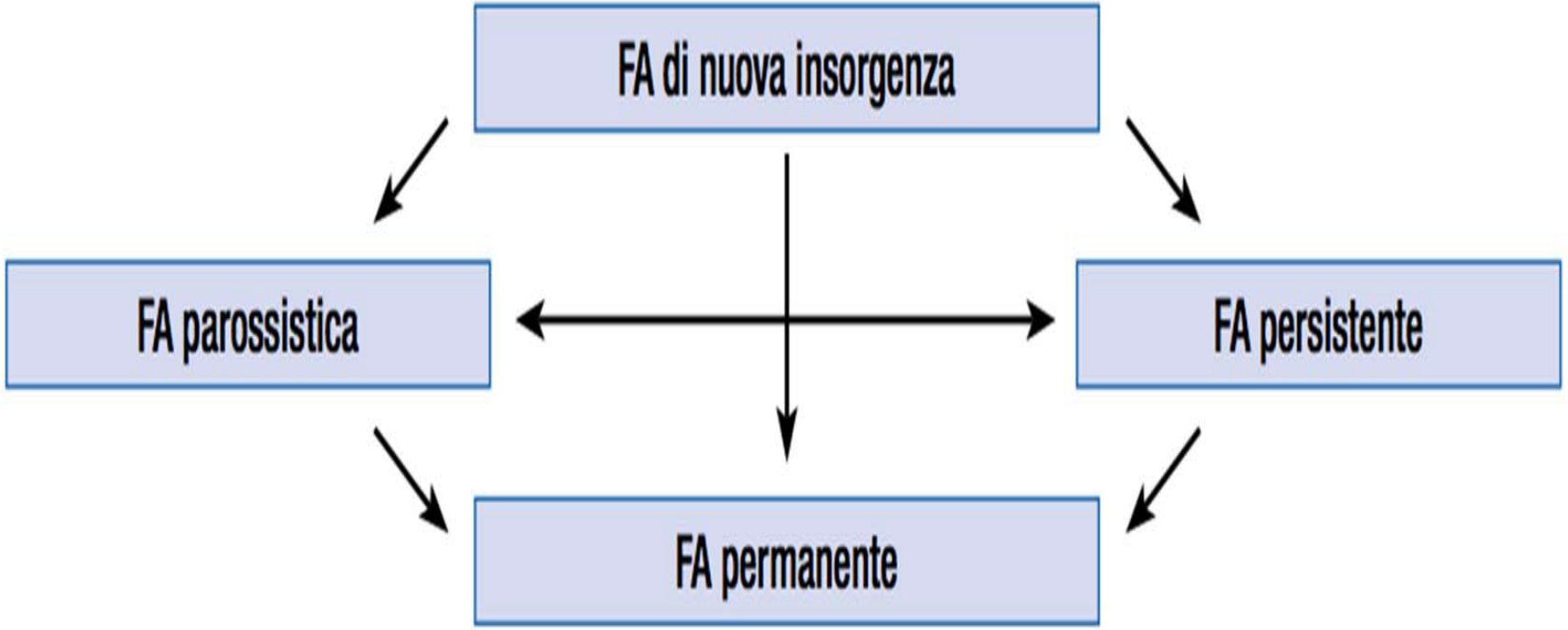
Classificazione della FA

Classificazione	Definizione
Prima diagnosi	Primo episodio di FA riconosciuto indipendentemente da sintomi e durata
Parossistica	FA che termina spontaneamente entro 7 giorni (solitamente entro 48 ore)
Persistente	FA che persiste per > 7 giorni o che necessita di cardioversione
Persistente a lungo termine	FA che perdura da un tempo > 1 anno
Permanente	FA tollerata dal paziente

ESC = European Society of Cardiology

Eur Heart J 2012;33:2719-47

Storia naturale della FA [10]

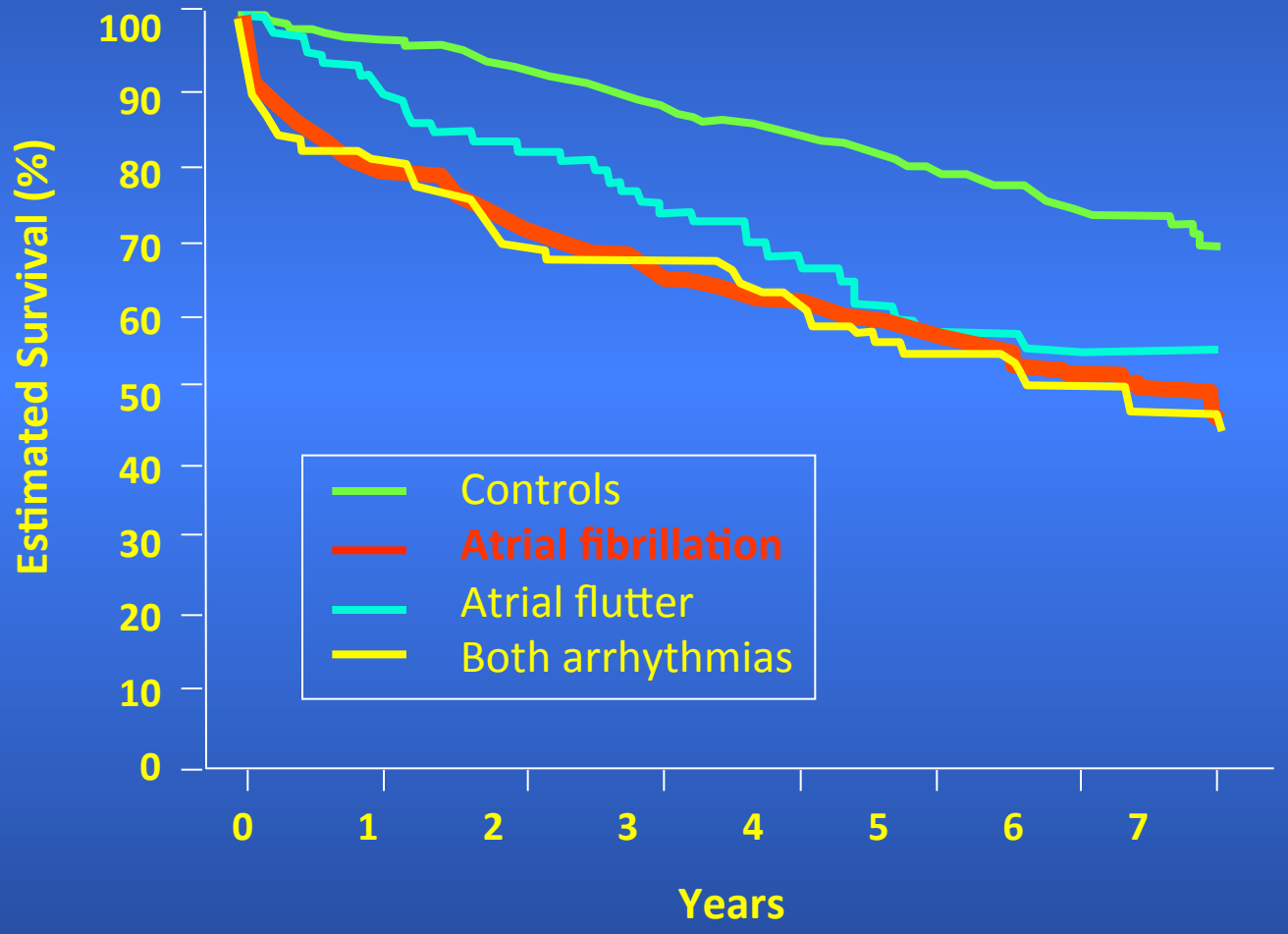


Frequenza di risposta ventricolare della FA

- **Elevata frequenza di risposta ventricolare: >100 bpm**
- **Normale frequenza di risposta ventricolare: 50-100 bpm**
- **Ridotta frequenza di risposta ventricolare: <50 bpm**

Mortalità dei Pazienti con FA

The Marshfield Epidemiologic Study Area (MESA)



Vidaillet H et al, Am J Med 2002;113:365-70

FA e mortalità

La FA è associata a un **rischio aumentato di**

- **mortalità per eventi ischemici cerebrovascolari**
- **eventi cardiovascolari**
- **scompenso cardiaco**

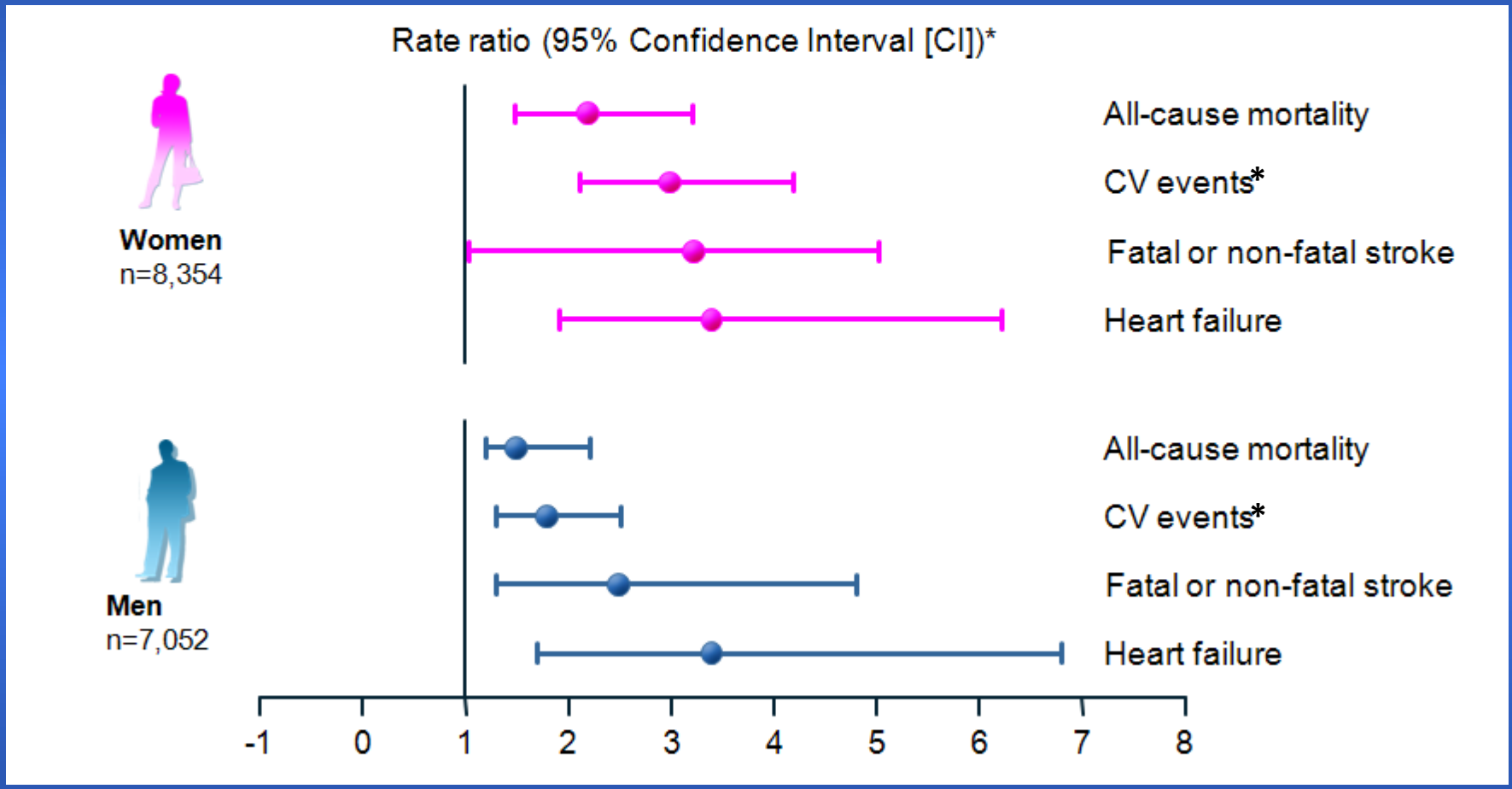
- **Studio Framingham**

FA ha aumentato il rischio di **morte di 1.5 volte nei maschi e 1.9 volte nelle femmine**

- **Studio Copenhagen**

Probabilità di morte per FA è 2.4 volte negli uomini e 4.4 nelle donne rispetto alla popolazione generale

Il rischio di mortalità, di eventi cardiovascolari e di eventi cerebrali sembra essere maggiore nelle donne.

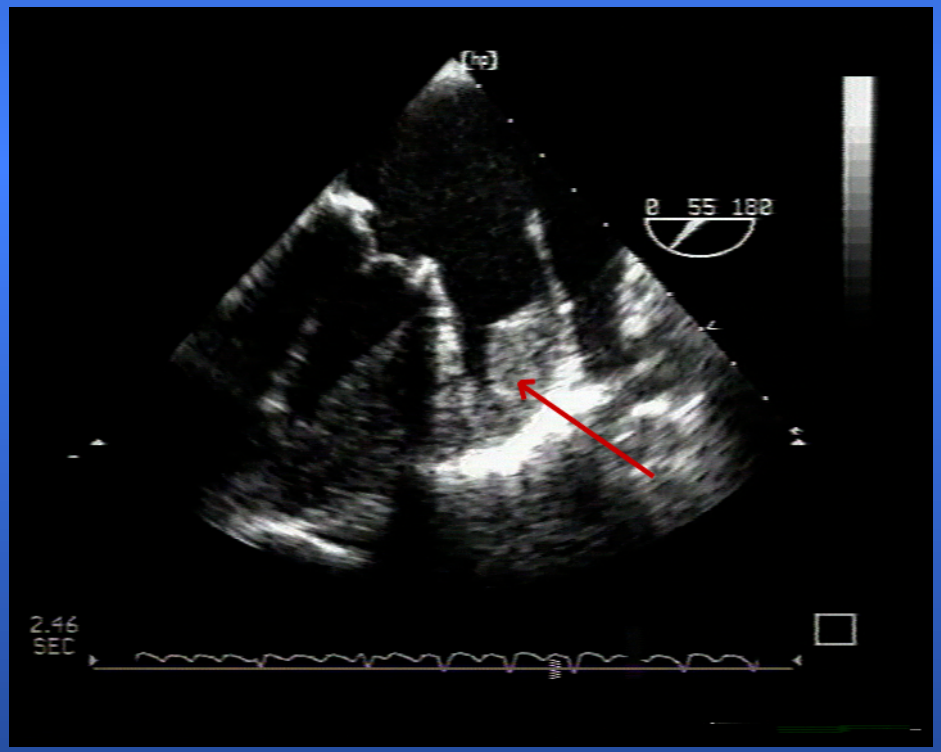


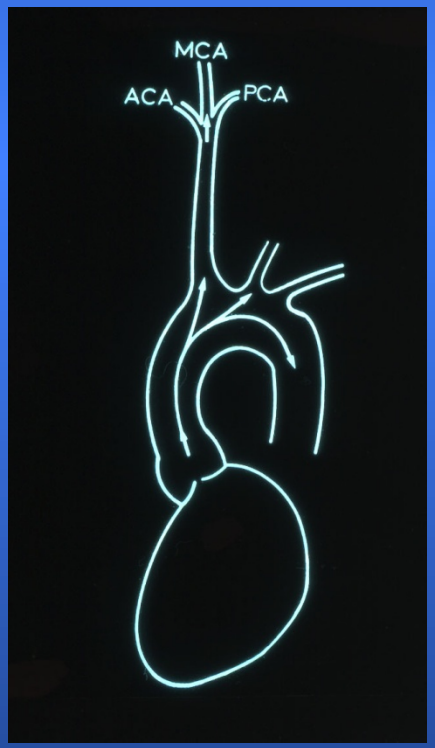
**death or hospitalisation*

Stewart S, et al. Am J Med 2002;113:359-64

Rischio tromboembolico della FA

La mancata contrazione atriale comporta stasi del flusso ematico con possibile conseguente formazione di trombi intratriali (prevalentemente in auricola sinistra) e successiva embolizzazione sistemica (prevalentemente cerebrale per direzionalità del flusso)





Fibrillazione atriale e ictus

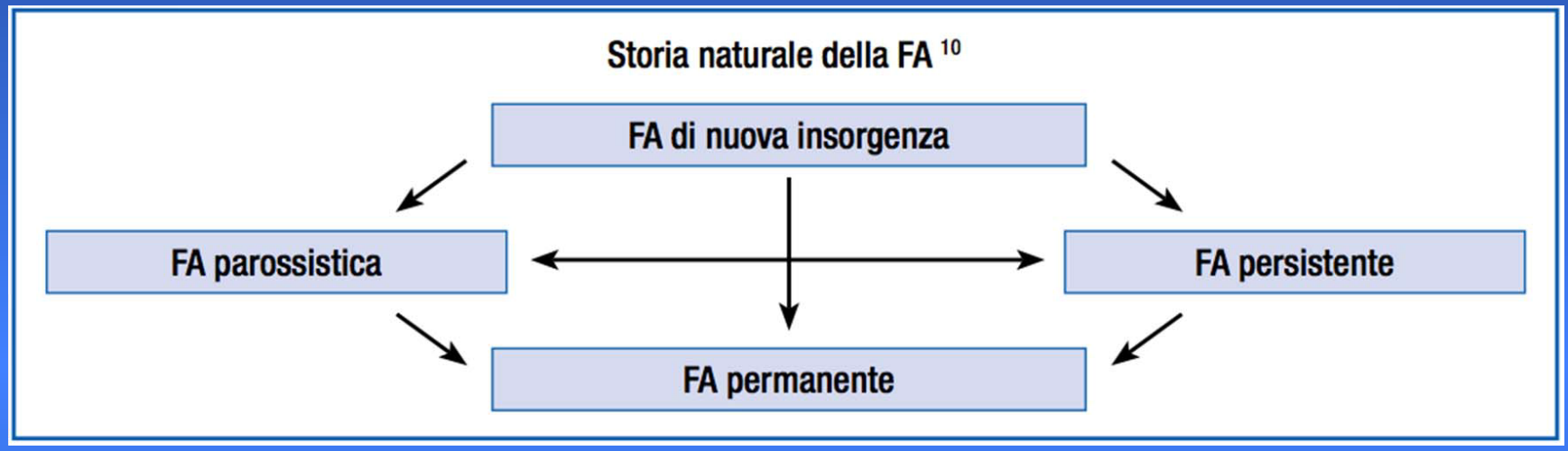
- La fibrillazione atriale si associa a un **rischio 5 volte maggiore di ictus**[1]
- Senza trattamento preventivo, **ogni anno circa 1 paziente su 20 (5%) con fibrillazione atriale avrà un ictus**[2]
- Se si considerano i TIA e gli ictus clinicamente **"silenti",** il tasso di ischemie cerebrali associate a FA non valvolare supera il **7% annuo**[3]

Gli ictus in pazienti con fibrillazione atriale sono più disabilitanti[4] **e determinano più elevati tassi di mortalità**[5]

1. Mortalità per ictus cardioembolico a **30 giorni** → 25%[4]
2. Mortalità per ictus cardioembolico ad **un anno** → 50%[5]
3. Ad un anno dall'ictus, il 30% dei pazienti con fibrillazione atriale rimane disabile[4]

1. Savelieva I et al. Ann Med 2007;39:371–91; 2. Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med 1994;154:1449–57; 3. Carlson M. Medscape Cardiology ; 4. Lin HJ et al. Stroke 1996;27:1760–4; 5. Marini C et al. Stroke 2005;36:1115–9

Il rischio di ictus ischemico ed emorragico è **indipendente dal tipo di FA.**



- FA parossistica di durata < 48 ore\7giorni
- FA persistente
- FA permanente

presentano un

rischio equivalente di fenomeni tromboembolici

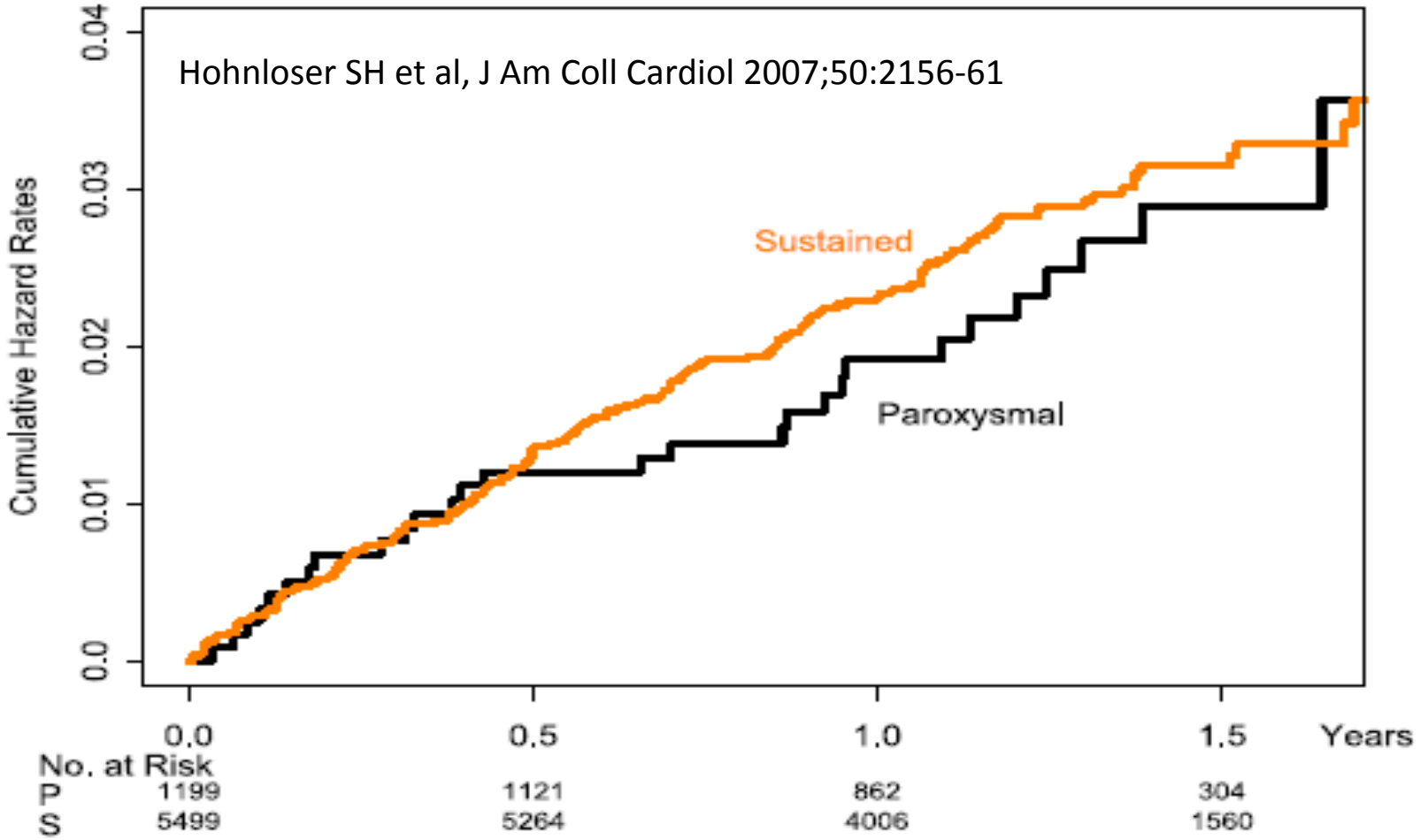
Incidenza di Stroke

Heart Rhythm Disorders

Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy

An ACTIVE W Substudy

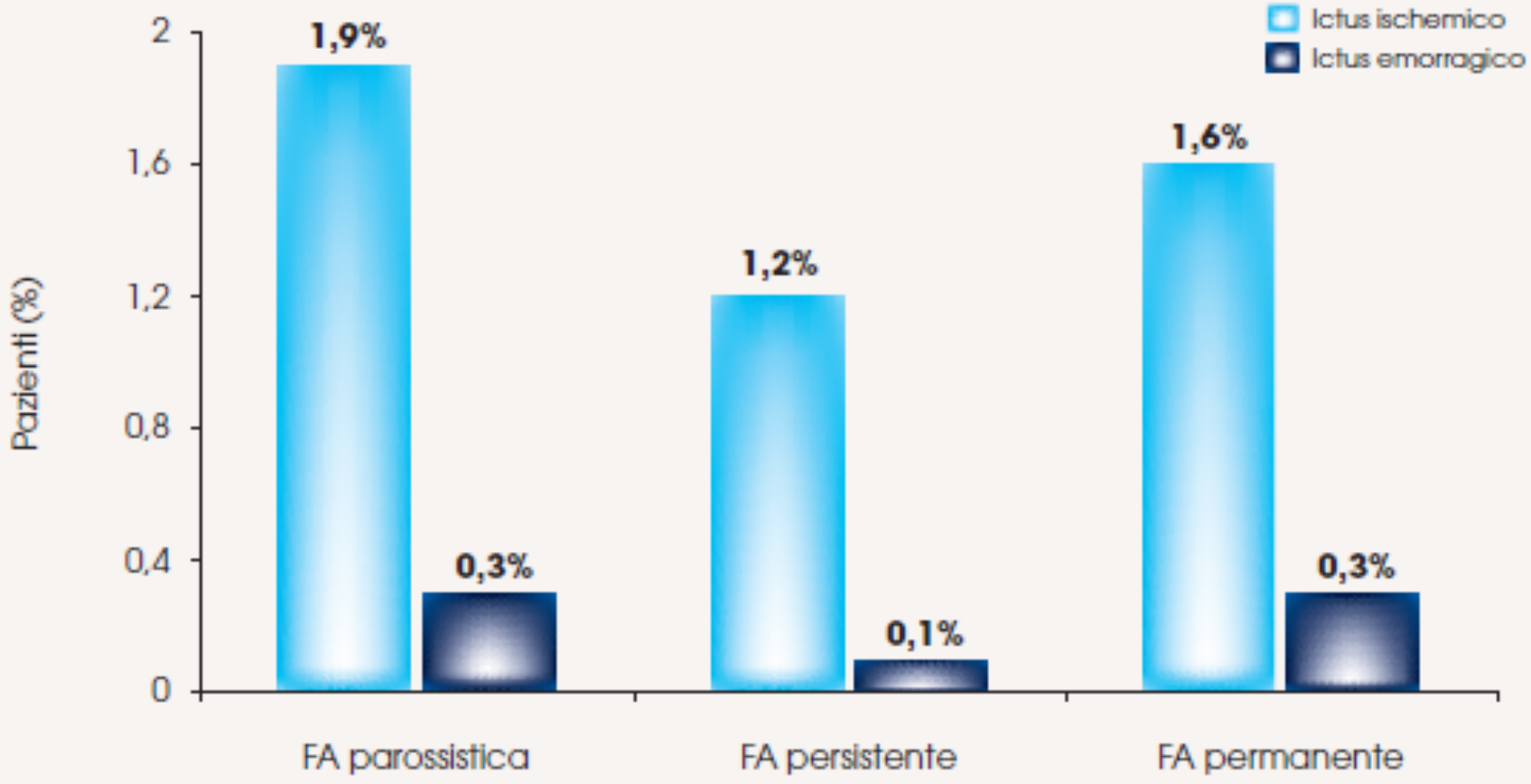
Stefan H. Hohnloser, MD, FACC,* Dimitri Pajitnev, MD,* Janice Pogue, PHD,† Jeff S. Healey, MD,† Marc A. Pfeffer, MD, FACC,‡ Salim Yusuf, MD, FACC,† Stuart J. Connolly, MD, FACC,† for the ACTIVE W Investigators



La FA parossistica presenta un rischio di eventi tromboembolici paragonabile alla FA persistente e alla FA permanente.[22]

Nieuwlaat R et al. Eur Heart J 2008;29:915-922

Incidenza di ictus in rapporto al tipo di FA



Elaborazione grafica da tab. 2 rif. 22

Il rischio di ictus nella FA parossistica non differisce da quello della FA persis
o permanente e dipende dalla presenza di fattori di rischio di ictus.[1]

FA asintomatica

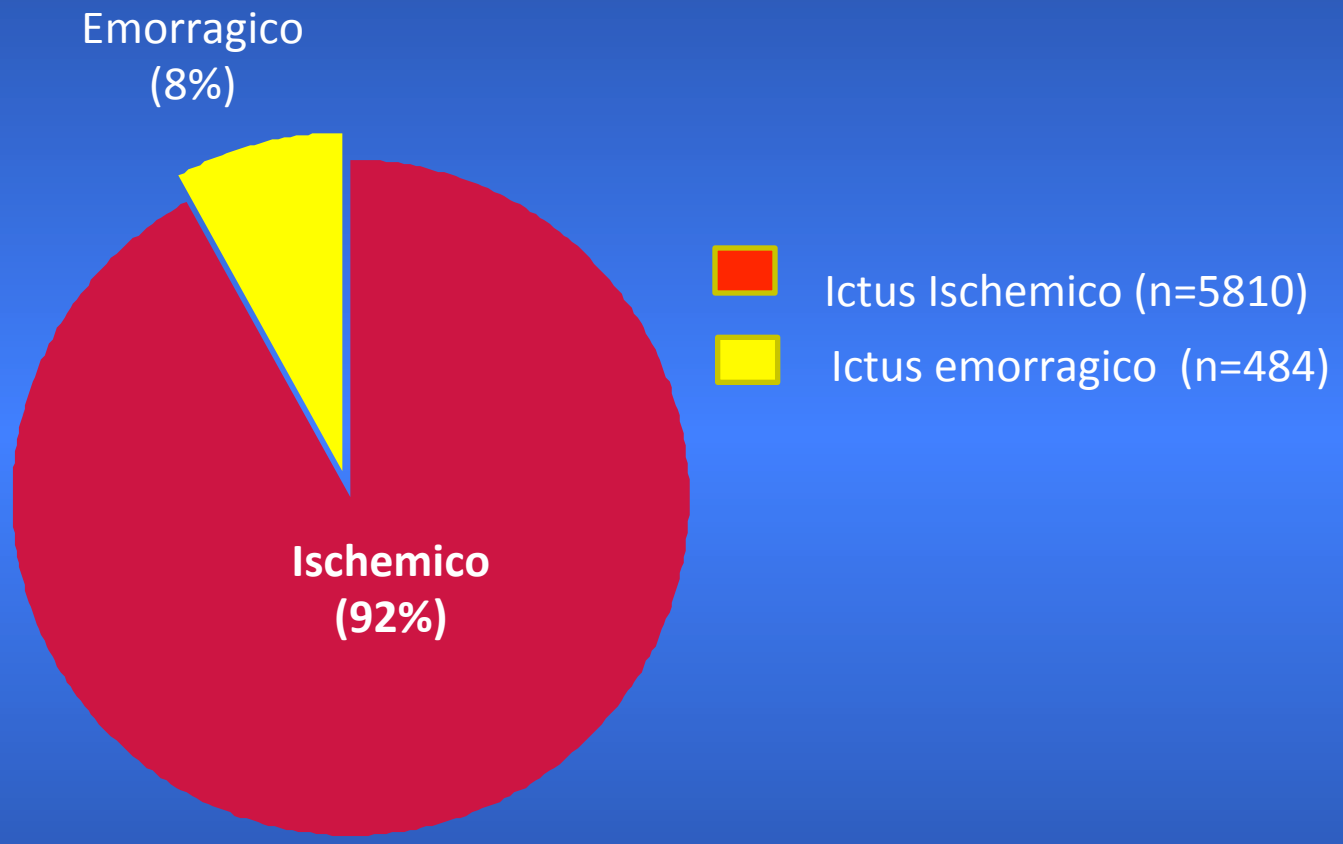
La FA, anche se asintomatica, è associata ad un aumentato rischio di eventi tromboembolici[3]

- Episodi di FA/TA con durata > 5 min. sono un predittore indipendente di decesso o ictus[1].

- Studio AFFIRM[2]: il 57% degli stroke nel gruppo di controllo del ritmo è avvenuto in pazienti che avevano sospeso gli anticoagulanti perchè asintomatici.

1= Glotzer TV et a.Circulation 2003;107:1614 –1619.
2= AFFIRM investigators. N Eng J Med. 2002; 347:1825-1833.
3= Savelieva I, Camm AJ. J Interv Card Electrophysiol 2000;4:369 –382

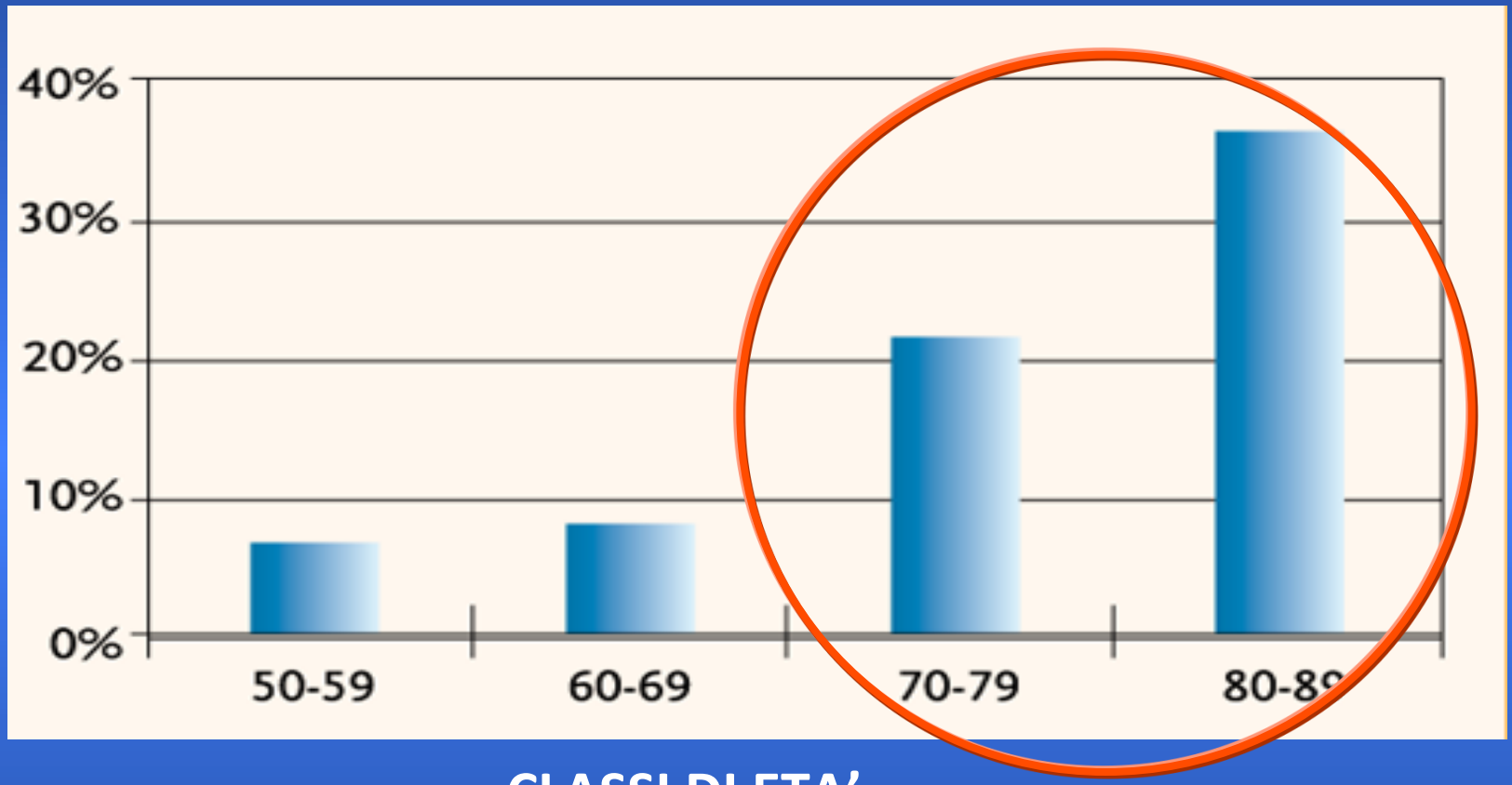
La maggior parte degli ictus associati a fibrillazione atriale sono ischemici



Coorte di 39484 pazienti (inclusi 6294 pazienti con FA) ospedalizzati per ictus -Danish National Indicator Project-

Andersen KK et al. Stroke 2009;40:2068–72

PERCENTUALE DI ICTUS ASSOCIATI AD AF



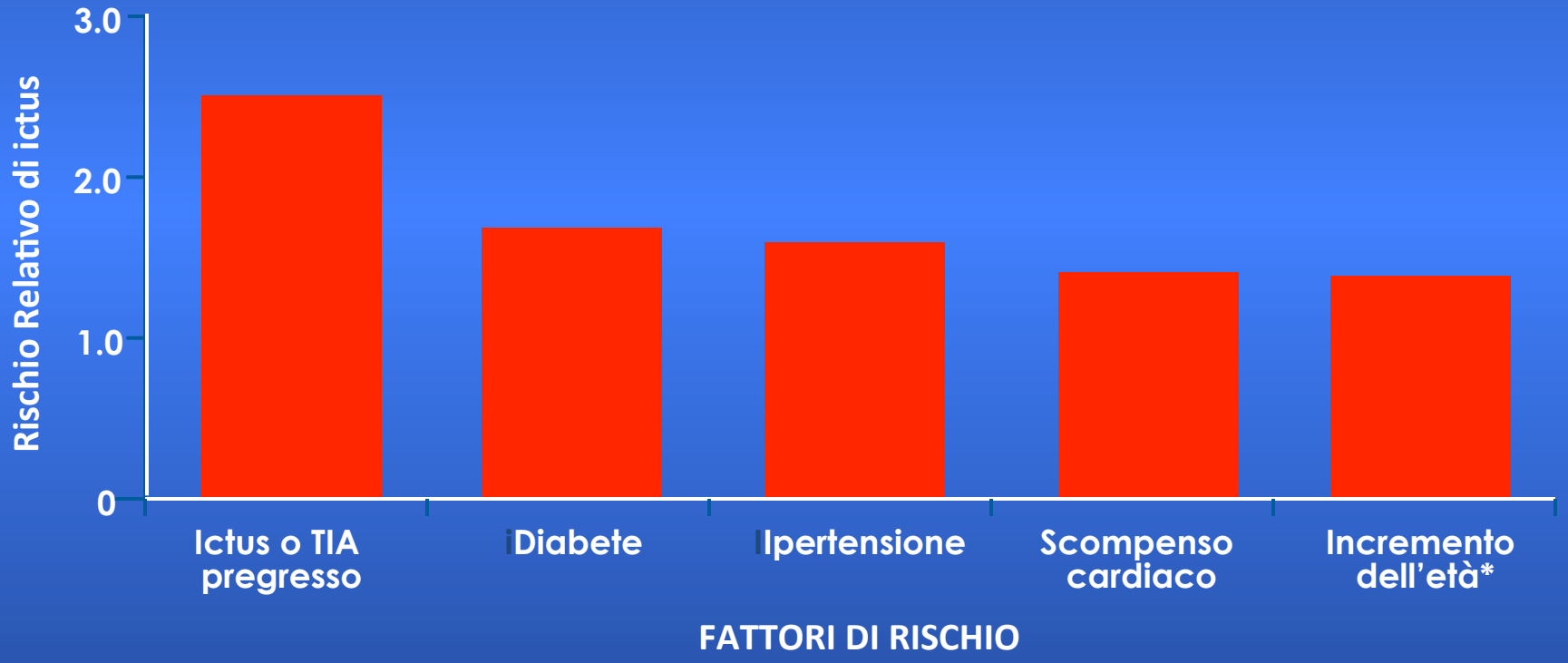
CLASSI DI ETA'

L'associazione tra ictus e AF aumenta con l'età.

Wolf PA et al, *Arch Intern Med.* 1987; 147: 1561-1564

I fattori di rischio per ictus nei pazienti con fibrillazione atriale

- Dipende da vari fattori di rischio[1]
- Il tasso annuo di ictus può variare di 20 volte a seconda della presenza o meno di ulteriori fattori di rischio[2]



*Il rischio relativo è basato su decenni di età

TIA = attacco ischemico transitorio

1. Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med 1994;154:1449–57; 2. Gage BF et al. JAMA 2001;285:2864–70

FA e Rischio Tromboembolico

Rischio di Stroke / anno

Come valutare il rischio di ictus ischemico / embolia sistemica?

CHA_2DS_2-VASC [10]

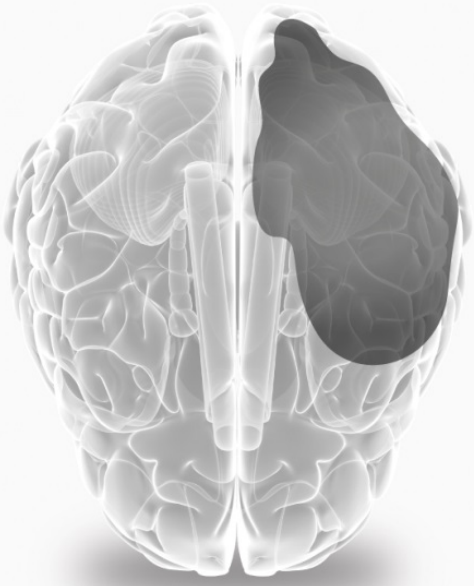
Fattori di Rischio		Punteggio
C	(Congestive HF) Scompenso Cardiaco Congestizio	1
H	(Hypertension) Ipertensione arteriosa	1
A	(Age) Età ≥ 75 anni	2
D	(Diabetes mellitus) Diabete mellito	1
S	(Stroke or TIA) Pregresso ictus o TIA	2
V	(Vascular disease) Malattia vascolare per es. precedente infarto miocardico, arteriopatia periferica, placche aortiche	1
A	(Age) Età 65-74 anni	1
Sc	(Sex category) Genere femminile	1

Punteggio massimo = 9

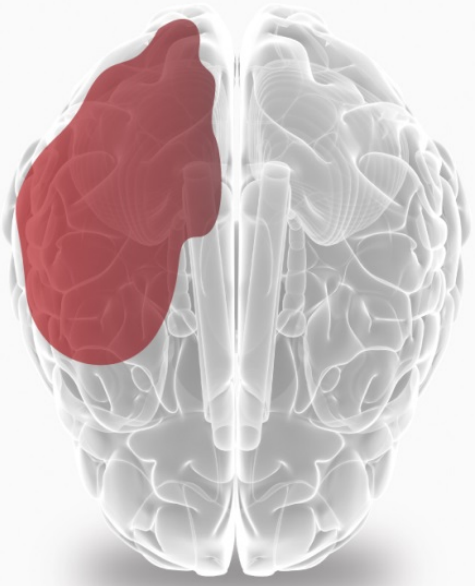
Punteggio	% Rischio
0	0
1	1%
2	2.2%
3	3,2%
4	4%
5	6,7%
7	9,6%
8	12,7%
9	15,2%

Obiettivo della terapia antitrombotica nella FA: ridurre il rischio di ictus ischemico minimizzando le emorragie intracraniche

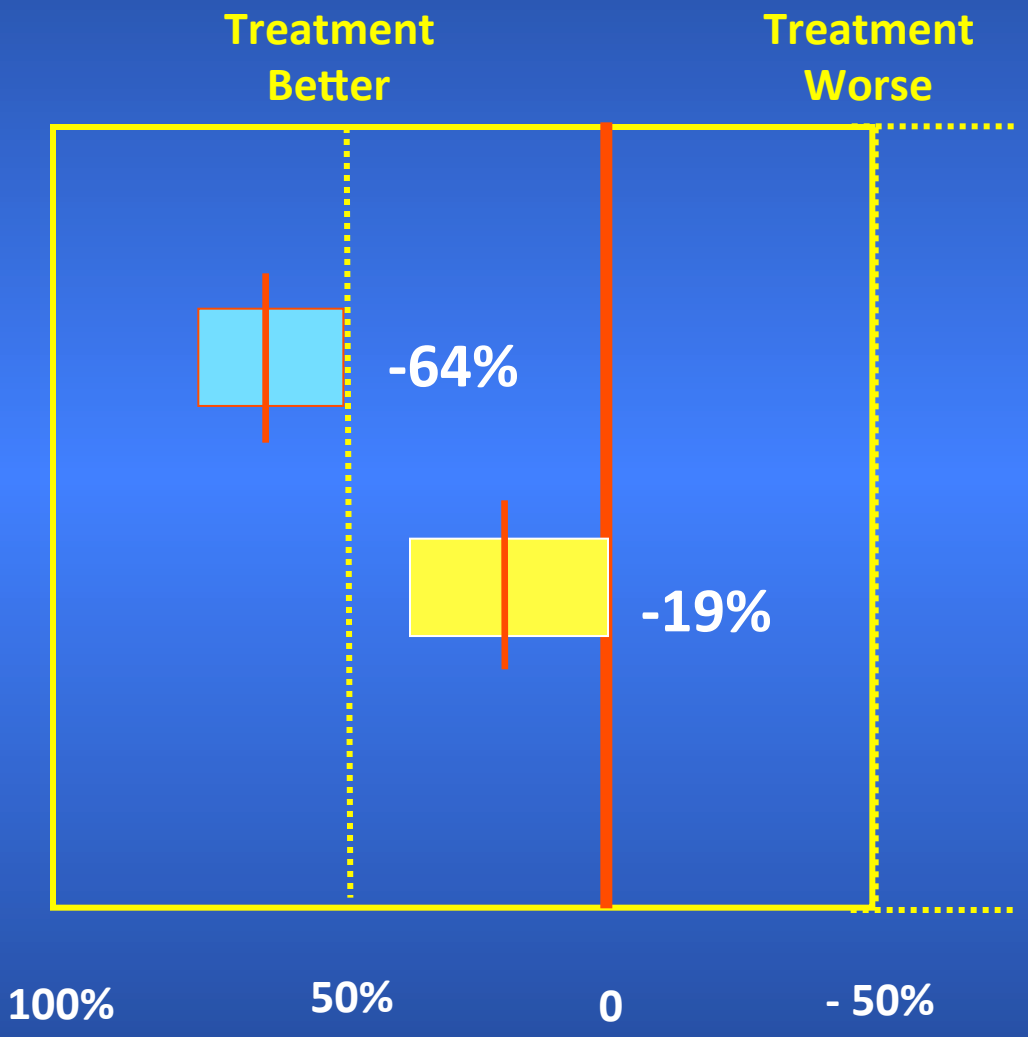
Il **92%** degli ictus da Fibrillazione Atriale è di origine ischemica. [1]



La terapia con Antagonisti della Vitamina K (AVK) **aumenta** il rischio di emorragie intracraniche. [2]



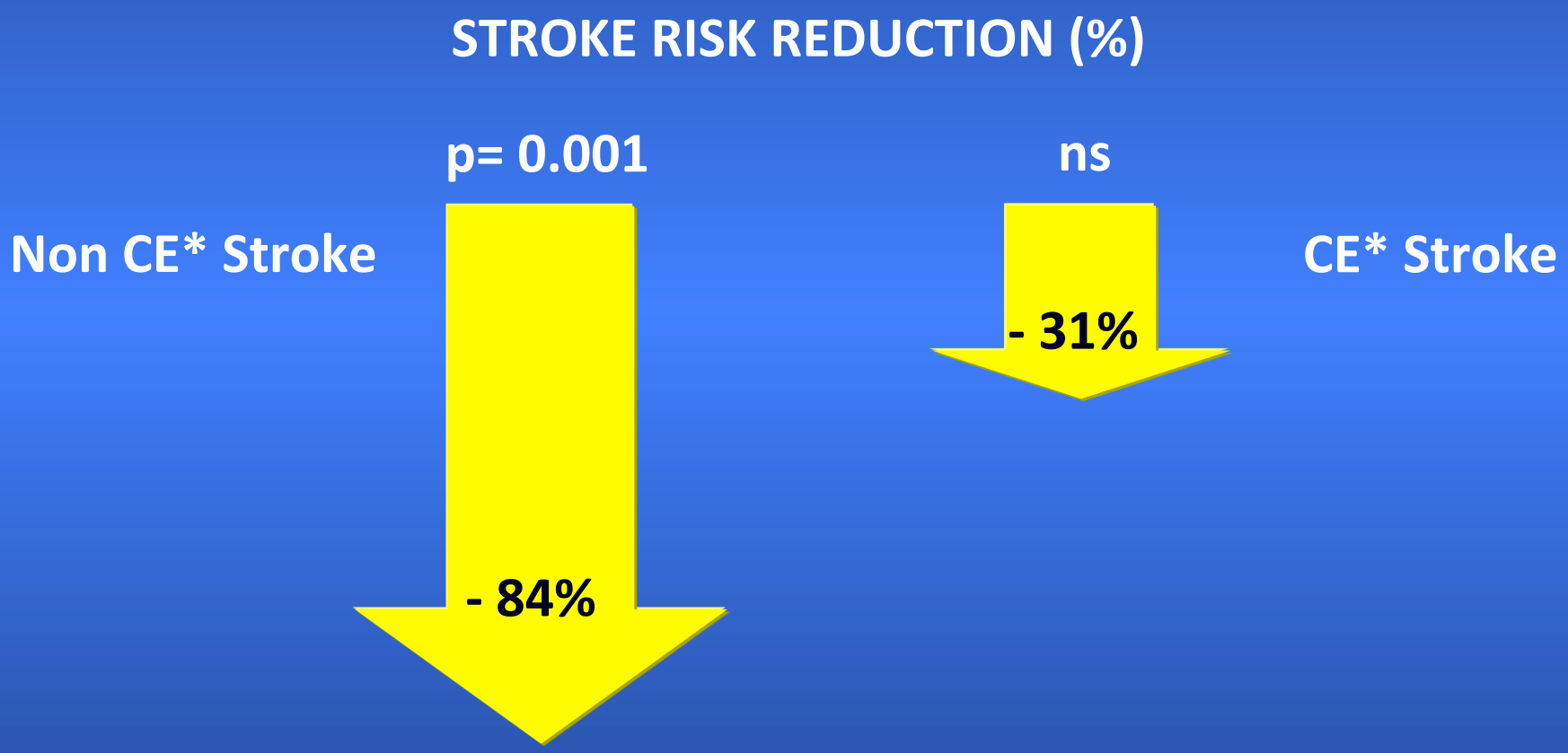
FA: Terapia Antitrombotica Warfarin vs. Antiaggreganti



Hart et al. Ann Intern Med 2007;146:857-67

Efficacy of Aspirin in AF According to Stroke Mechanism

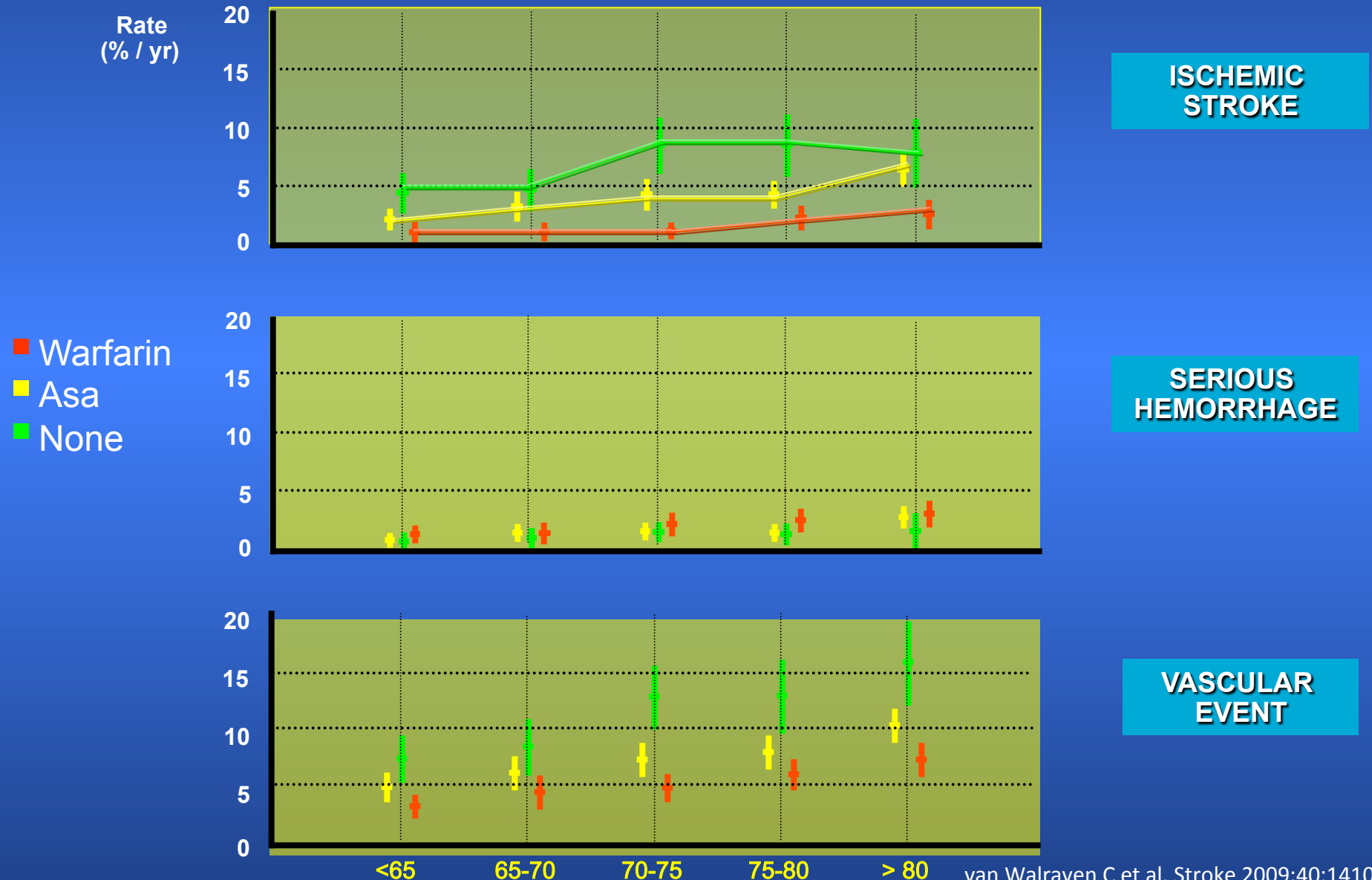
SPAF-I Study



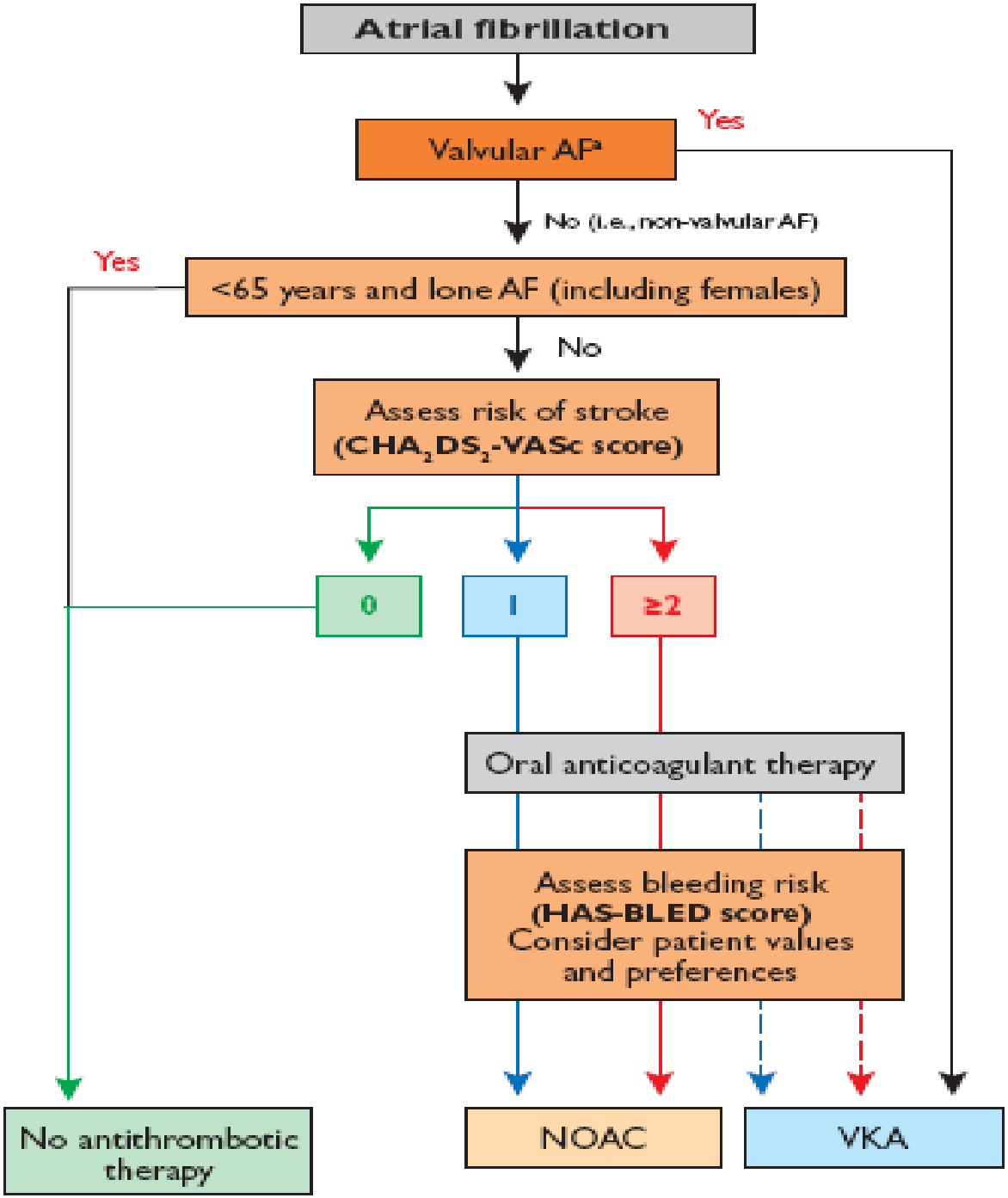
*CE = cardioembolic

Miller et al. Neurology 1993;43:32-36

La terapia antiggregante, dotata di scarsa efficacia, è inoltre gravata da un rischio emorragico di poco inferiore rispetto a quello della TAO con Warfarin. Annual event risk by treatment and age categories



van Walraven C et al. Stroke 2009;40:1410-6


Atrial fibrillation
Valvular AF[a]
Yes
No (i.e., non-valvular AF)
<65 years and lone AF (including females)
Yes
No
Assess risk of stroke
(CHA2DS2-VASc score)
0
1
≥2
Oral anticoagulant therapy
Assess bleeding risk
(HAS-BLED score)
Consider patient values
and preferences
No antithrombotic
therapy
NOAC
VKA

FIBRILLAZIONE ATRIALE:

NON VALVOLARE

VALVOLARE

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart Association

2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society

Nonvalvular AF	• AF in the absence of rheumatic mitral stenosis, a mechanical or bioprosthetic heart valve, or mitral valve repair.

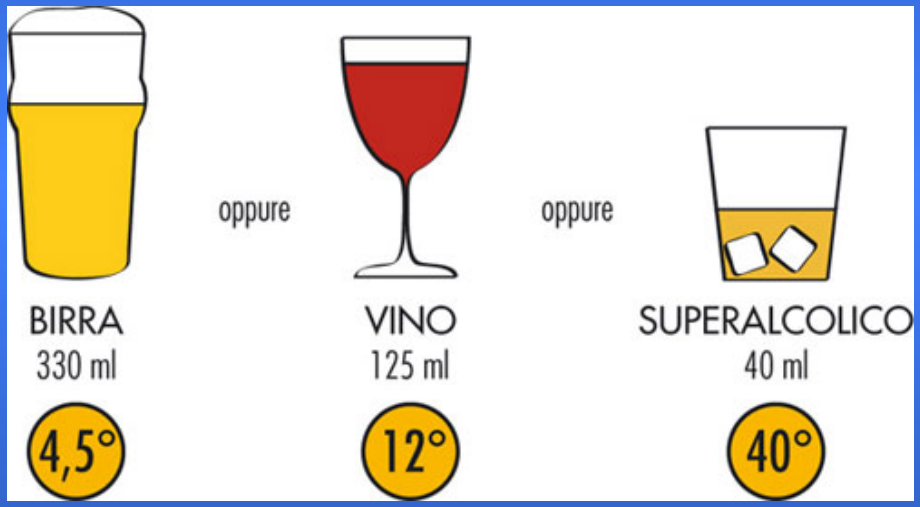
HAS-BLED

Risk Factors	
Hypertension (systolic blood pressure > 160 mm Hg)	+1
Abnormal renal function (dialysis, transplant, serum creatinine ≥ 200 µmol/L [2.6 mg/dL])	+1
Abnormal liver function (chronic hepatic disease, bilirubin >2X ULN, AST/ALT/ALP >3X ULN)	+1
History of stroke	+1
History of bleeding	+1
Labile INR (INR <2 or >3 among patients on warfarin before randomization)	+1
Elderly (age > 65 y)	+1
Use of antiplatelet agents, NSAIDs, or other anti-inflammatory medications	+1
Drug and/or alcohol abuse	+1

- Per ipertensione si intende un'ipertensione non controllata, cioè una PA sistolica > 160 mmHg
- Per alterata funzionalità renale si intende una creatininemia ≥ 2,6 mg/dl.
- Per danno epatico: cirrosi/ bilirubinemia x 2 VN, GOT o GTP x 3 VN.
- Bleeding: diatesi emorragica/ emorragie
- Per comsumo di alcoool si intendono 8 unità alcooliche alla settimana

HAS-BLED >/= 3 alto rischio per sanguinamento durante terapia anticoagulante

APPROFONDIMENTO CRITERIO ELEGGIBILITA' 1: HAS-BLED: CONSUMO DI ALCOL



Una Unità Alcolica (U.A.) corrisponde a circa 12 grammi di etanolo, che sono contenuti in un bicchiere piccolo (125 ml) di vino a media gradazione, in una lattina o bottiglia di birra (330 ml) di media gradazione o in una dose da bar (40 ml) di superalcolico.

Fonte: Linee Guida Inran per una Sana Alimentazione Italiana, ed. 2003

Limiti della terapia con antagonisti della Vitamina K

- Risposta non prevedibile
- Finestra di trattamento stretta (INR range 2.0-3.0)
- Monitoraggio routinario dei fattori della coagulazione
- Lente insorgenza / termine d'azione

La terapia con antagonisti della Vitamina K presenta diversi limiti che ne rendono difficoltoso l'impiego nella pratica clinica

- Frequenti aggiustamenti della dose
- Numerose interazioni alimentari
- Numerose interazioni con altri farmaci
- Resistenza al warfarin

1. Chest 2008;133;160S-198S; 2. J Interv Card Electrophysiol 2008; 22:129-37; 3. Cardiol Clin 2008; 26:169-87

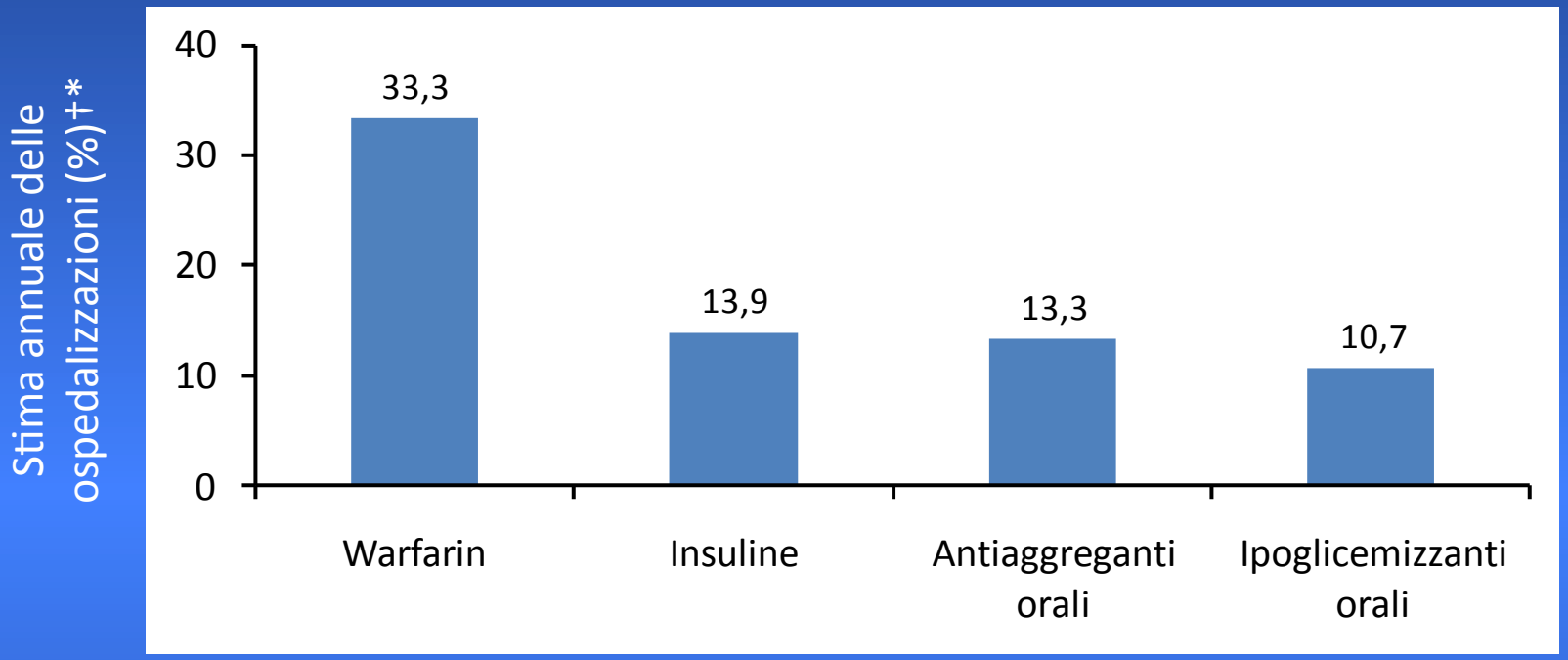
Le emorragie intracraniche sono la più temuta complicanza del trattamento antitrombotico

- Emorragie Intracraniche
  - **>10% dei pazienti con emorragia intracranica sono in trattamento anticoagulante.**
- Possono essere fatali
- Aumentato rischio di emorragie intracraniche* con farmaci antitrombotici tradizionali:
  - **~40% con ASA**
  - **~200% con warfarin** (INR 2.0–3.0) (incidenza 0.3–0.6%/anno)

* Confrontato con placebo

Hart RG et al. Stroke 2005;36:1588–93

Ospedalizzazioni dovute a AVK



- **Il 63.3% delle ospedalizzazioni correlate al warfarin sono dovute ad emorragie**[1]
- La stima dei costi per le emorragie correlate al warfarin ammonta a centinaia di milioni di dollari ogni anno

†Dati da US National Electronic Injury Surveillance System – Cooperative Adverse Drug Event Surveillance project (2007–2009); n=99 628 ospedalizzazioni in emergenza

*Sono riportate le classi di farmaci associate ad un tasso di ospedalizzazione ≥10%

1. Budnitz DS et al. N Engl J Med 2011;365:2002–12

Limiti della Terapia Anticoagulante Orale

Conseguenze nella FA

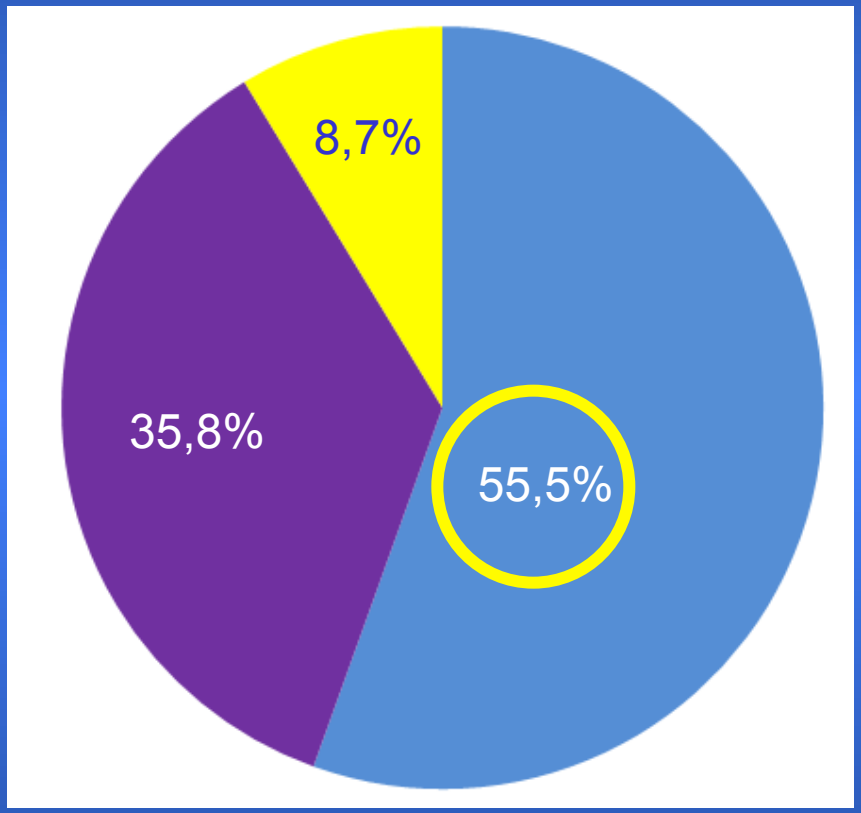
- Un significativo numero di pazienti con FA a rischio di stroke non riceve la TAO
- L'intensità della scoagulazione è spesso al di fuori del range terapeutico (INR 2.0 – 3.0)
- Un significativo numero di pazienti sospende la TAO entro un anno dall'inizio

Limiti della Terapia Anticoagulante Orale

Conseguenze nella FA

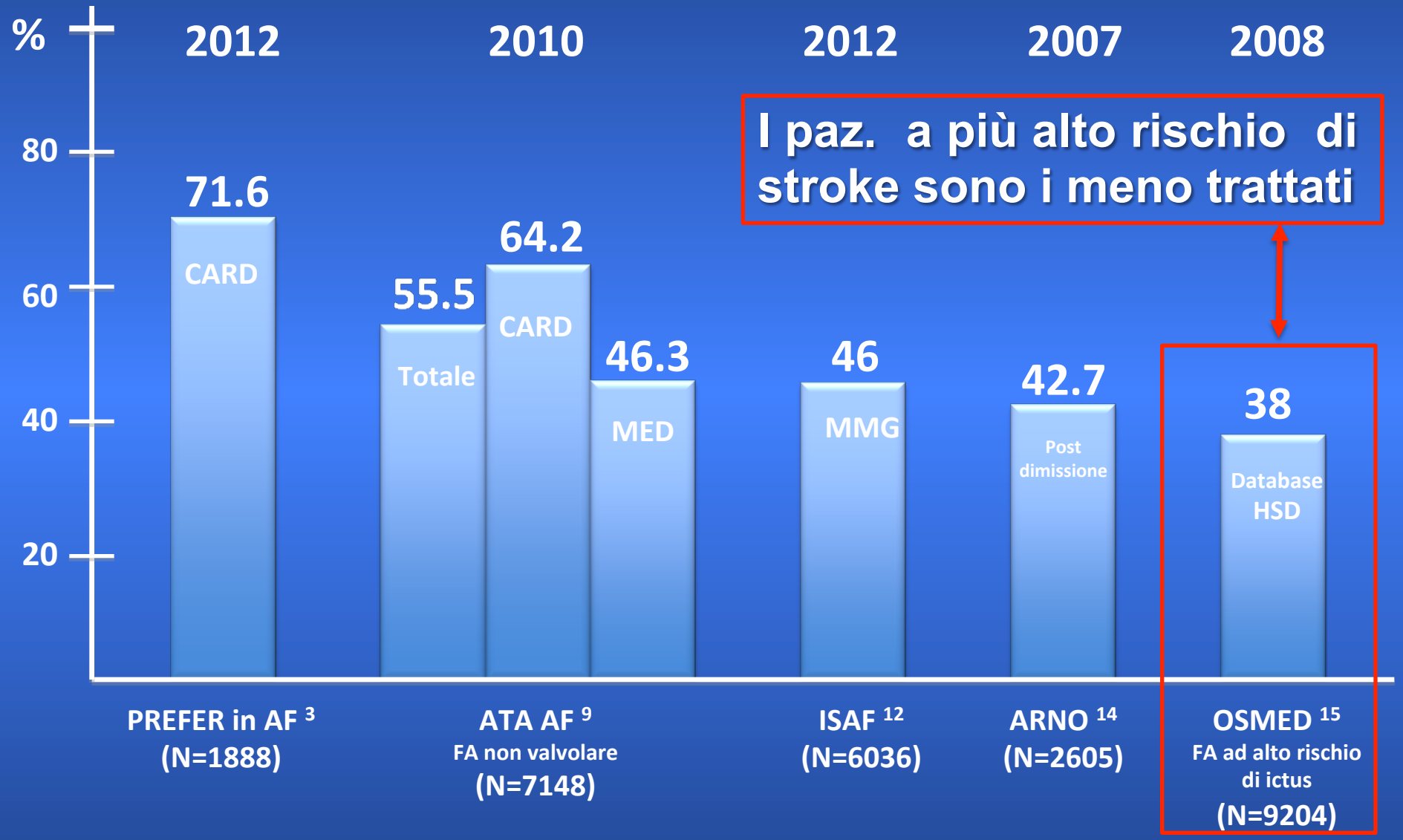
- Un significativo numero di pazienti con FA a rischio di stroke non riceve la TAO

Trattamenti antitrombotici in pazienti con Fibrillazione Atriale non valvolare (4.845 paz.)



Di Pasquale et al., International Journal of Cardiology, 2012. doi:10.1016/j.ijcard.2012.07.019

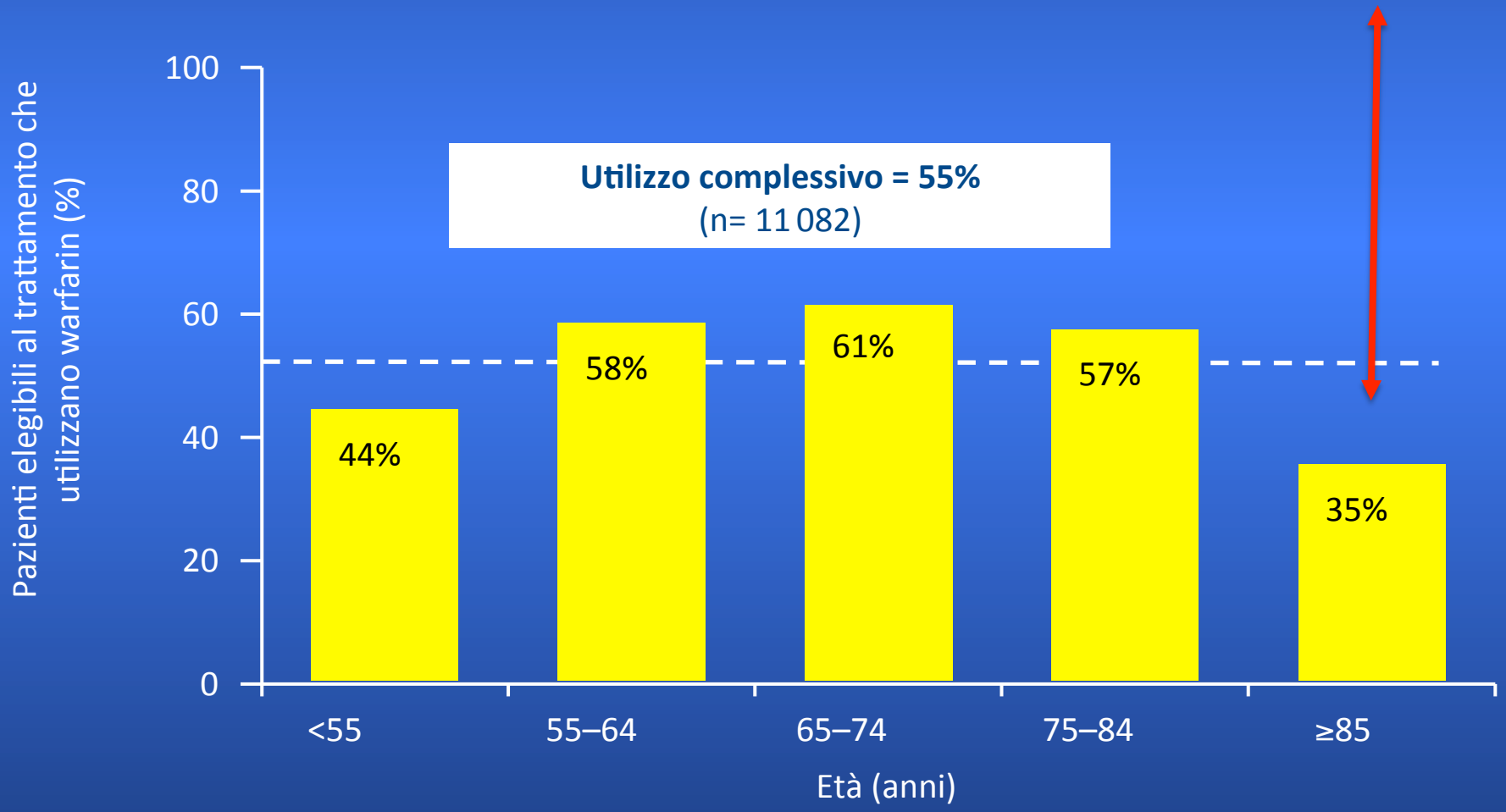
Prevalenza della TAO in Registri Italiani Contemporanei



Di Pasquale G et al. G Ital Cardiol 2014;15:123-25

Warfarin è utilizzato solo dalla metà dei pazienti con fibrillazione atriale elegibili al trattamento

- Sottoutilizzo più marcato in pazienti anziani che hanno un rischio di ictus più elevato (Stroke. 2009;40:1410-1416)



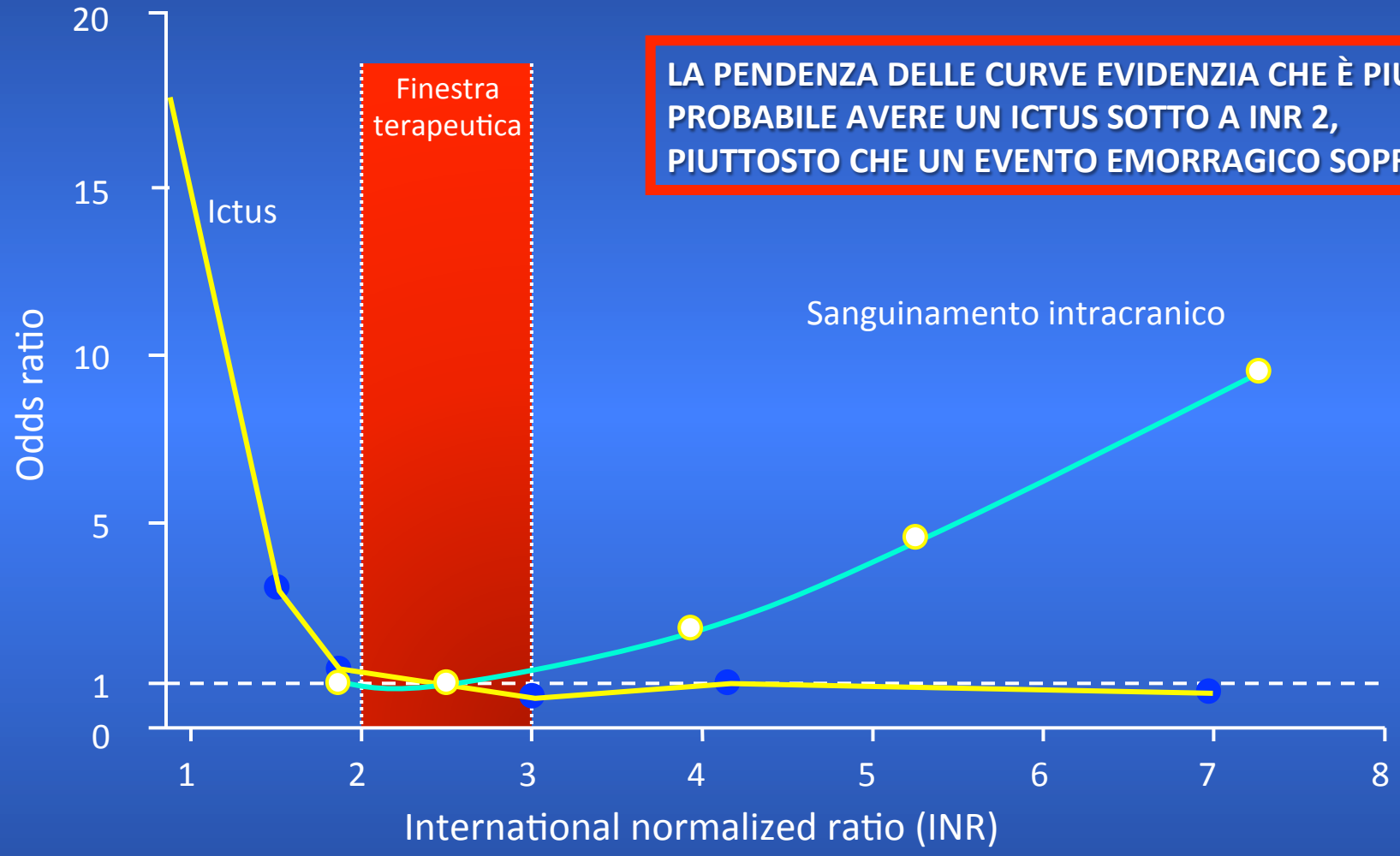
Go A et al. Ann Intern Med 1999;131:927–34

Limiti della Terapia Anticoagulante Orale

Conseguenze nella FA

- Un significativo numero di pazienti con FA a rischio di stroke non riceve la TAO
- L'intensità della scoagulazione è spesso al di fuori del range terapeutico (INR 2.0 – 3.0)

AVK - Ristretta finestra terapeutica



LA PENDENZA DELLE CURVE EVIDENZIA CHE È PIU' PROBABILE AVERE UN ICTUS SOTTO A INR 2, PIUTTOSTO CHE UN EVENTO EMORRAGICO SOPRA A INR 3

AVK = antagonista della vitamina K; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society focused update guidelines: Fuster V et al. Circulation 2011;123:e269–367; Wann LS et al. Circulation 2011;123:104–23 & Circulation 2011;123:1144–50

AVK e TTR

2010

European Heart Journal (2010) **31**, 2369–2429
doi:10.1093/eurheartj/ehq278

ESC GUIDELINES

Guidelines for the management of atrial fibrillation

Linee Guida ESC 2010 : *"...avere pazienti con TTR < 60% puo' completamente compromettere il beneficio del VKA..."*

[redacted] Indeed, having patients below the therapeutic range for <60% of the time may completely offset the benefit of VKA.

2012

European Heart Journal (2012) **33**, 2719–2747
doi:10.1093/eurheartj/ehs253

ESC GUIDELINES

2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

Indeed, patients with AF who have stroke risk factor(s) ≥1 are recommended to receive effective stroke prevention therapy, which is essentially OAC with either well-controlled VKA therapy [INR 2–3, with a high percentage of time in the therapeutic range (TTR), for example, at least 70%][28] or one of the NOACs.

Linee Guida Esc 2012: "... per VKA ben controllato si intende almeno TTR almeno 70%..."

Camm AJ et al. European Heart Journal (2012) 33, 2719 2747, Camm AJ - European Heart Journal (2010) 31, 2369–2429 doi:10.1093/eurheartj/ehq278

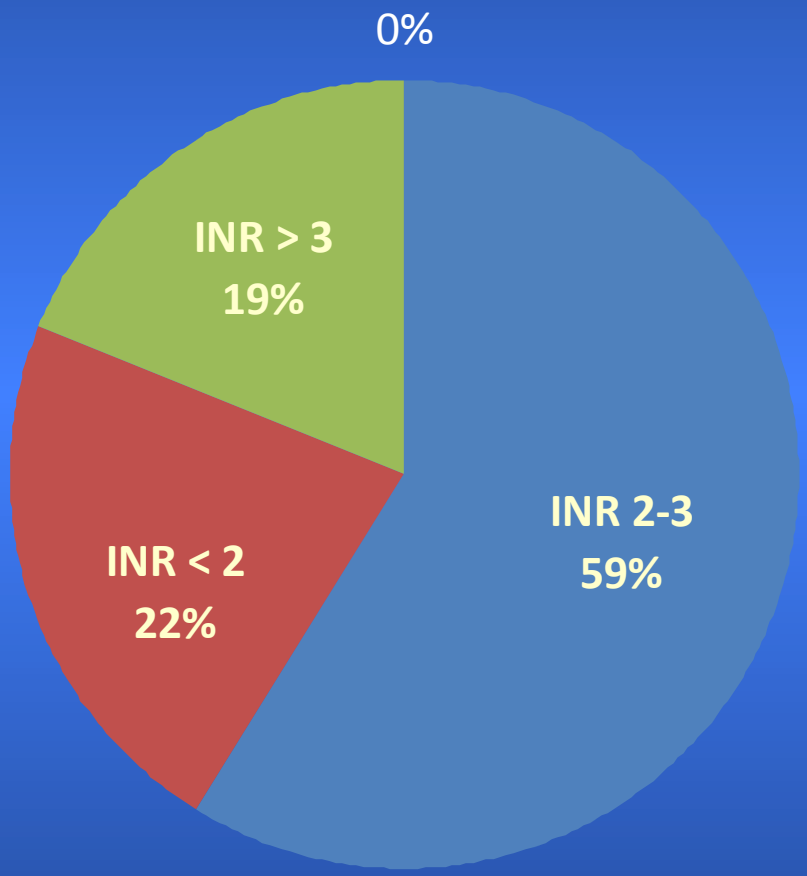
Anticoagulation Control in Real Life in Italy

% of INR Determinations by Range in VKA Treated Patients

Range INR	*VKA Experienced*	*mean*	*median*	*(p25 - p75)*
% INR < 2	No	33.4%	28.8%	(15.4% - 47.9%)
% INR < 2	Yes	25.3%	20.0%	(7.7% - 36.4%)
% INR 2.0-3.0	No	47.9%	50.0%	(33.3% - 66.7%)
% INR 2.0-3.0	Yes	56.3%	58.3%	(42.5% - 73.1%)
% INR > 3	No	16.9%	13.3%	(0.0% - 25.0%)
% INR > 3	Yes	17.9%	14.3%	(4.0% - 26.7%)

Farmacoeconomia e percorsi terapeutici 2011; 12(2): 69-75

Valori di INR 2013 in Italia



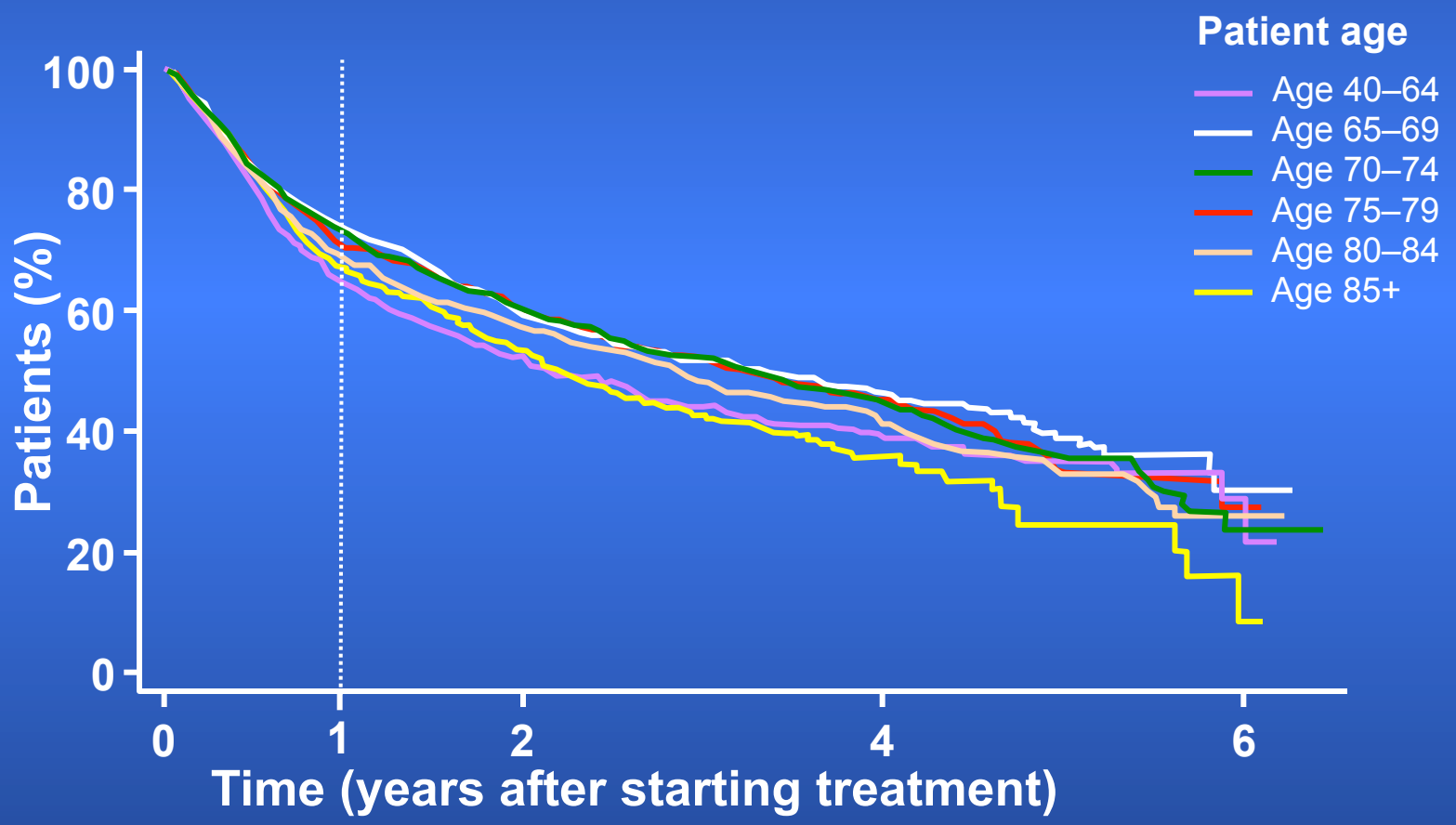
Limiti della Terapia Anticoagulante Orale

Conseguenze nella FA

- Un significativo numero di pazienti con FA a rischio di stroke non riceve la TAO
- L'intensità della scoagulazione è spesso al di fuori del range terapeutico (INR 2.0 – 3.0)
- Un significativo numero di pazienti sospende la TAO entro un anno dall'inizio

Patients Stop Taking Warfarin Over Time

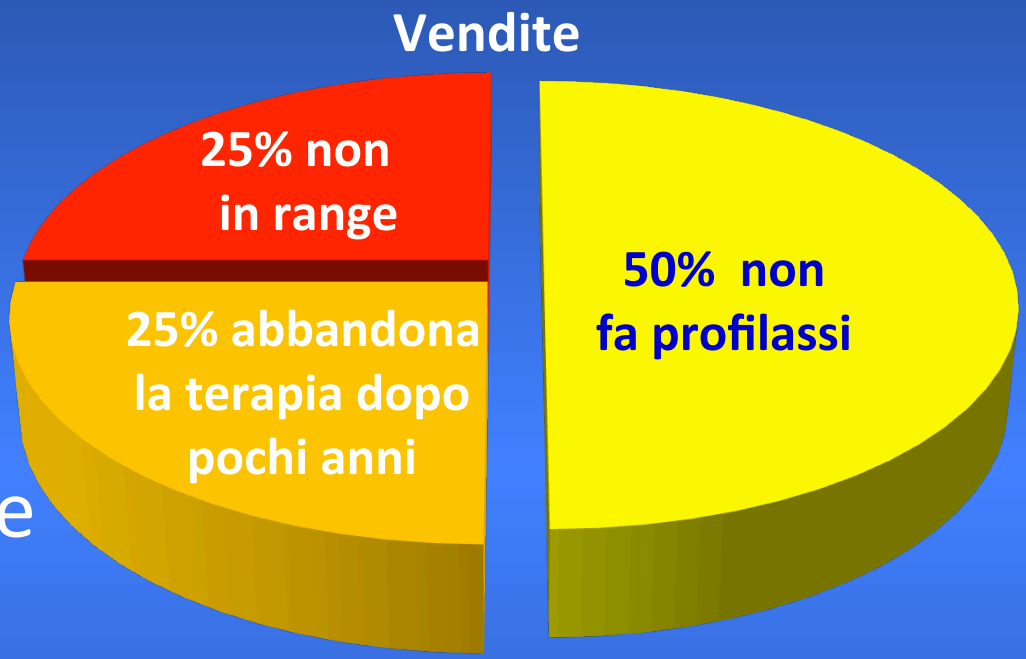
Approximately 30% of patients with AF treated with warfarin discontinue within 1 year



Gallagher AM et al. J Thromb Haemost 2008;6:1500–1506

Su 100 pazienti in FA

- 50% non eseguono profilassi antiembolica
- 25% non sono in range terapeutico
- 25% abbandonano la terapia dopo alcuni anni



Le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia raccomandano:

- **I nuovi anticoagulanti orali (NAO) come migliore opzione terapeutica per la prevenzione del rischio tromboembolico dei Pazienti con FA non valvolare (linea continua) rispetto a warfarin (linea tratteggiata).**
- **La TAO con Warfarin dovrebbe essere effettuata nei Pazienti con FA con un TTR ("time in therapeutic range") almeno uguale al 70%.**
- **La terapia antiaggregante non viene più raccomandata data la scarsa efficacia e una "safety" non di molto differente da quella del Warfarin.**

ANTICOAGULANTI ORALI

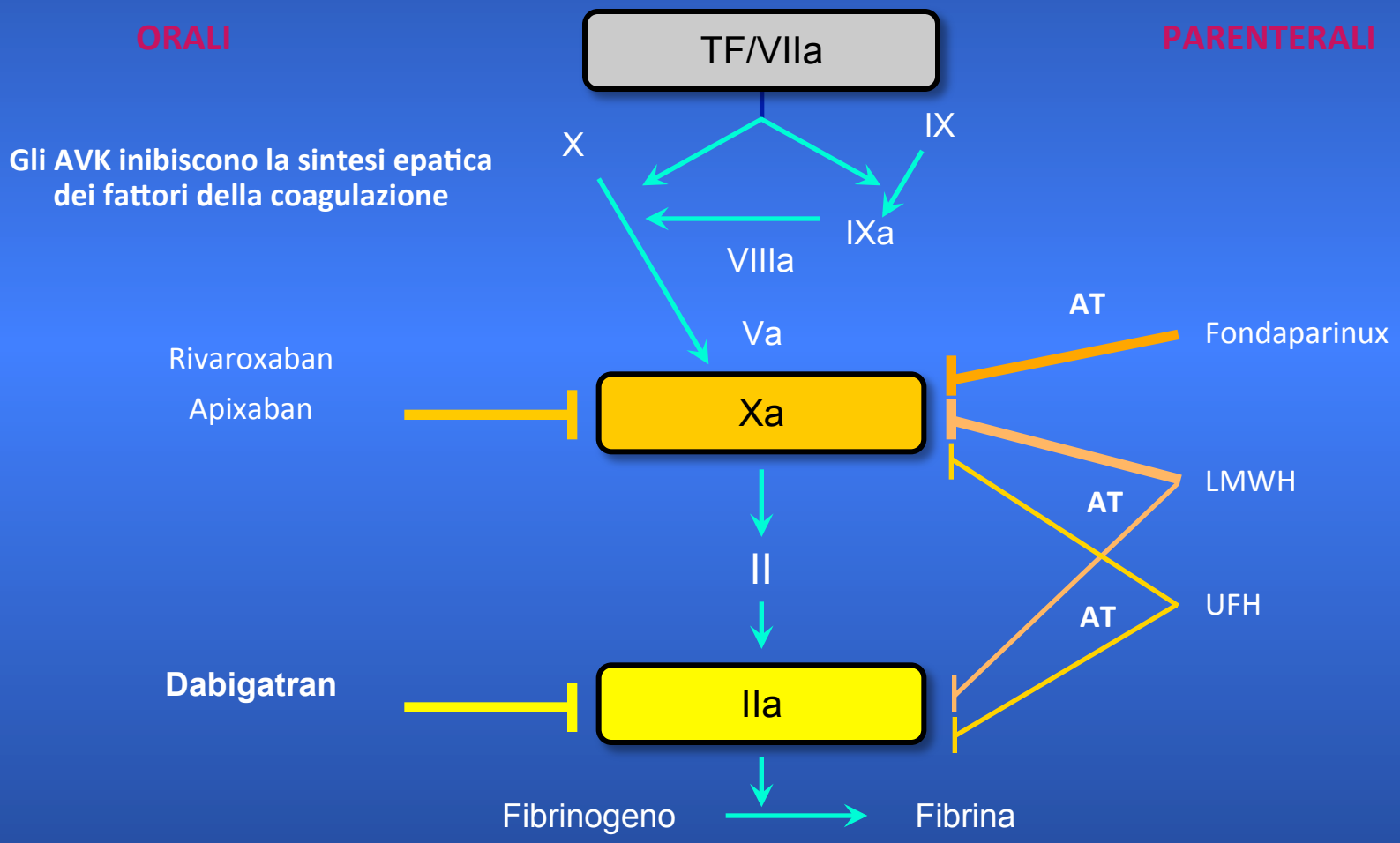
AVK

INIBITORI FATTORE II

PHOTO: BOEHRINGER INGELHEIM

INIBITORI FATTORE X

Target degli anticoagulanti



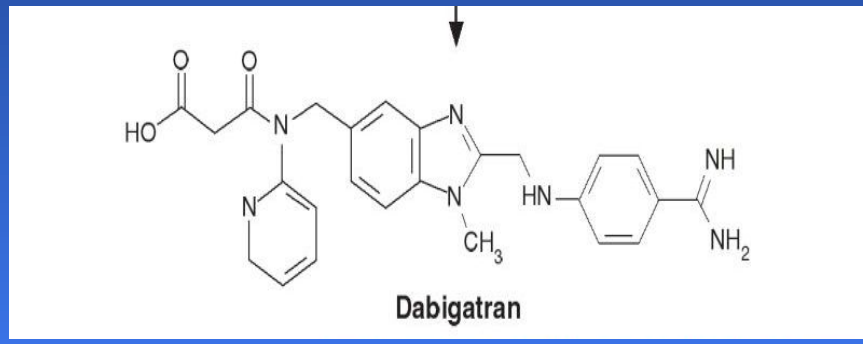
Modificata da Weitz JI, Bates SM. *J Thromb Haemost* 2005;3:1843-53;
Weitz JI, et al. *Chest* 2008;133:234-56

RE-LY® ROCKET-AF ® ARISTOTLE ®

Popolazioni studiate

RELY® Study of stroke prevention in atrial fibrillation

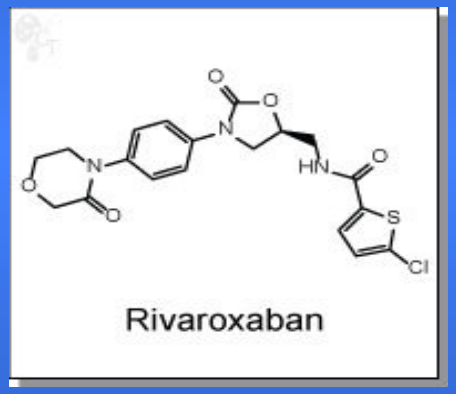
150mg BID	6076
110mg BID	6015
W	6022



Dabigatran

ROCKET AF

20mg OD	619
15mg OD	1462
W	7081



Rivaroxaban

ARISTOTLE

5mg BID	8692
2.5mg BID	428
W	9081

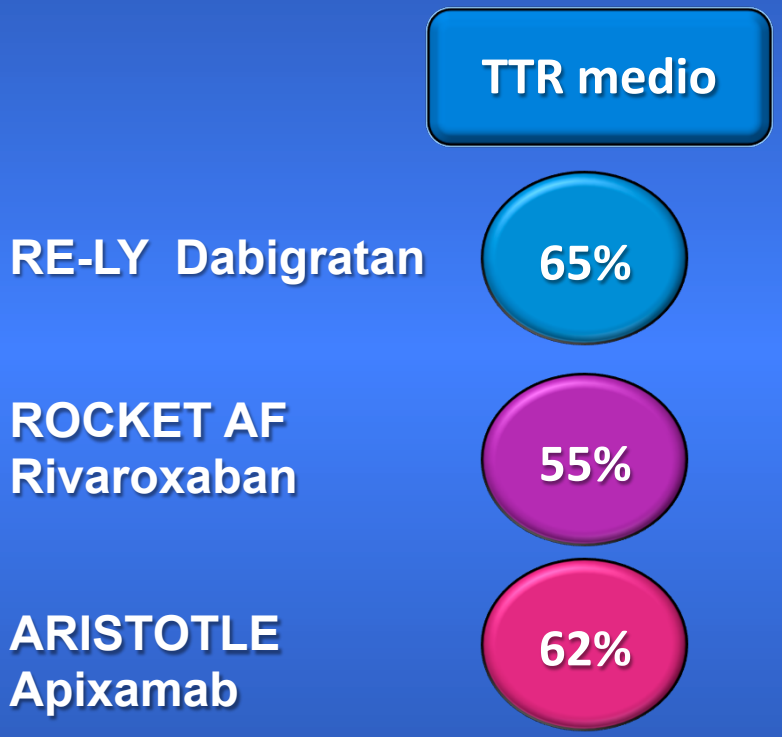
Connolly et al. NEJM 2009; 361:1139-51; Patel et al. NEJM 2011; 365:883-91; Granger et al. NEJM 2011; 365:981-92; Fox et al. European Heart Journal 2011; 32:2387-2394

	RE-LY[4]			ROCKET-AF[5]		ARISTOTLE[7]		ENGAGE AF-TIMI 48[8]			Combined	
	Dabigatran 150 mg (n=6076)	Dabigatran 110 mg (n=6015)	Warfarin (n=6022)	Rivaroxaban (n=7131)	Warfarin (n=7133)	Apixaban (n=9120)	Warfarin (n=9081)	Edoxaban 60 mg (n=7035)	Edoxaban 30 mg (n=7034)	Warfarin (n=7036)	NOAC (n=42 411)	Warfarin (n=29 272)
Age (years)	71·5 (8·8)	71·4 (8·6)	71·6 (8·6)	73 (65–78)	73 (65–78)	70 (63–76)	70 (63–76)	72 (64–68)	72 (64–78)	72 (64–78)	71·6	71·5
≥75 years	40%	38%	39%	43%	43%	31%	31%	41%	40%	40%	38%	38%
Women	37%	36%	37%	40%	40%	36%	35%	39%	39%	38%	38%	37%
Atrial fibrillation type												
Persistent or permanent	67%	68%	66%	81%	81%	85%	84%	75%	74%	75%	76%	77%
Paroxysmal	33%	32%	34%	18%	18%	15%	16%	25%	26%	25%	24%	22%
CHADS2*	2·2 (1·2)	2·1 (1·1)	2·1 (1·1)	3·5 (0·94)	3·5 (0·95)	2·1 (1·1)	2·1 (1·1)	2·8 (0·97)	2·8 (0·97)	2·8 (0·98)	2·6 (1·0)	2·6 (1·0)
0–1	32%	33%	31%	0	0	34%	34%	<1%	<1%	<1%	17%	17%
2	35%	35%	37%	13%	13%	36%	36%	46%	47%	47%	35%	33%
3–6	33%	33%	32%	87%	87%	30%	30%	54%	53%	53%	48%	50%
Previous stroke or TIA*	20%	20%	20%	55%	55%	19%	18%	28%	29%	28%	29%	30%
Heart failure†	32%	32%	32%	63%	62%	36%	35%	58%	57%	58%	46%	47%
Diabetes	23%	23%	23%	40%	40%	25%	25%	36%	36%	36%	31%	31%
Hypertension	79%	79%	79%	90%	91%	87%	88%	94%	94%	94%	88%	88%
Prior myocardial infarction	17%	17%	16%	17%	18%	15%	14%	11%	12%	12%	15%	15%
Creatinine clearance‡												
<50 mL/min	19%	19%	19%	21%	21%	17%	17%	20%	19%	19%	19%	19%
50–80 mL/min	48%	49%	49%	47%	48%	42%	42%	43%	44%	44%	45%	45%
>80 mL/min	32%	32%	32%	32%	31%	41%	41%	38%	38%	37%	36%	36%
Previous VKA use§	50%	50%	49%	62%	63%	57%	57%	59%	59%	59%	57%	57%
Aspirin at baseline	39%	40%	41%	36%	37%	31%	31%	29%	29%	30%	34%	34%
Median follow-up (years)¶	2·0	2·0	2·0	1·9	1·9	1·8	1·8	2·8	2·8	2·8	2·2	2·2
Individual median TTR	NA	NA	67 (54–78)	NA	58 (43–71)	NA	66 (52–77)	NA	NA	68 (57–77)	NA	65 (51–76)

Data are mean (SD), median (IQR), or percent, unless otherwise indicated. NOAC=new oral anticoagulant. $CHADS_2$=stroke risk factor scoring system in which one point is given for history of congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, and diabetes, and two points are given for history of stroke or transient ischaemic attack. TIA=transient ischaemic attack. VKA=vitamin K antagonist. TTR=time in therapeutic range. NA=not available. *ROCKET-AF and ARISTOTLE included patients with systemic embolism. †ROCKET-AF included patients with left ventricular ejection fraction <35%; ARISTOTLE included those with left ventricular ejection fraction<40%. ‡RE-LY <50 mL/min, 50–79 mL/min, ≥80 mL/min; ARISTOTLE ≤50 mL/min, >50–80 mL/min, >80 mL/min. §RE-LY, ARISTOTLE, and ENGAGE AF-TIMI 48 patients who used VKAs for ≥61 days; ROCKET AF patients who used VKAs for ≥6 weeks at time of screening. ¶IQRs not available.

Table: Baseline characteristics of the intention-to-treat populations of the included trials

C.T. Ruff el al. LANCET 2014:383;955-62



- LINEE GUIDA ESC: Tenere i pazienti al di sotto del range terapeutico per il 60% del tempo può annullare completamente i benefici degli AVK[1]
- HASBLED: Labile INR, si riferisce a instabile/alto o basso tempo nell'intervallo terapeutico TTR < 60%[1]
- Linee guida AHA/ASA: importanti preoccupazioni sono state sollevate circa l'interpretazione dei dati del ROCKET AF, in particolare relativamente alla cattiva gestione di warfarin (tempo medio in range terapeutico, 55%) ed al relativamente elevato numero di eventi (ictus o embolia sistemica) nel periodo di monitoraggio di 2 giorni dopo la sospensione del famraco

AVK e TTR

2010

European Heart Journal (2010) 31, 2369–2429
doi:10.1093/eurheartj/ehq278

ESC GUIDELINES

Guidelines for the management of atrial fibrillation

Linee Guida ESC 2010 : *"...avere pazienti con TTR < 60% puo' completamente compromettere il beneficio del VKA..."*

[redacted] Indeed, having patients below the therapeutic range for <60% of the time may completely offset the benefit of VKA.

2012

European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747
doi:10.1093/eurheartj/ehs253

ESC GUIDELINES

2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

Indeed, patients with AF who have stroke risk factor(s) ≥1 are recommended to receive effective stroke prevention therapy, which is essentially OAC with either well-controlled VKA therapy [INR 2–3, with a high percentage of time in the therapeutic range (TTR), for example, at least 70%][28] or one of the NOACs.

Linee Guida Esc 2012: "... per VKA ben controllato si intende almeno TTR almeno 70%..."

Camm AJ et al. European Heart Journal (2012) 33, 2719 2747, Camm AJ - European Heart Journal (2010) 31, 2369–2429 doi:10.1093/eurheartj/ehq278

SECONDARY EFFICACY AND SAFETY OUTCOMES

Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

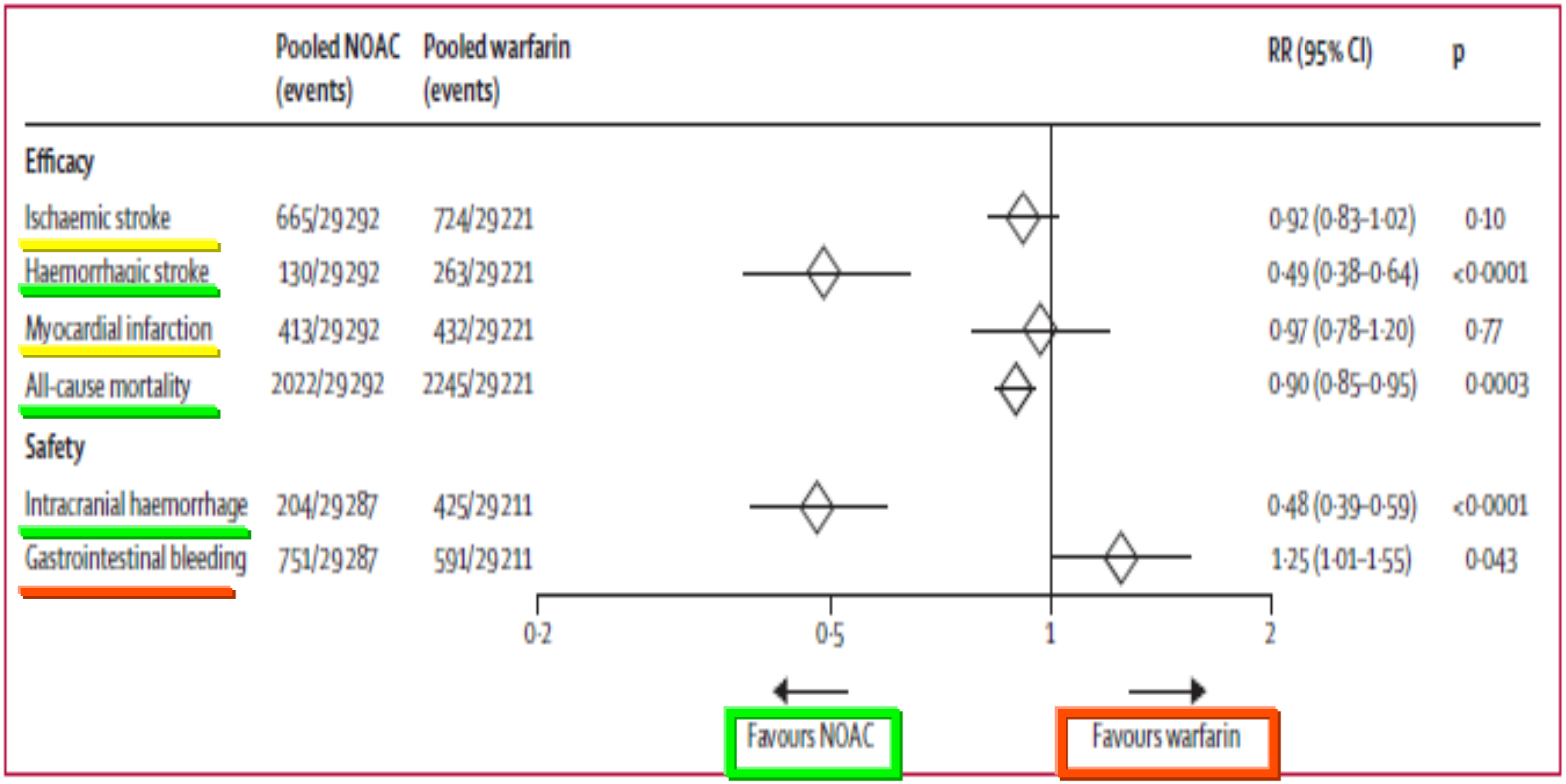


Figure 2: Secondary efficacy and safety outcomes

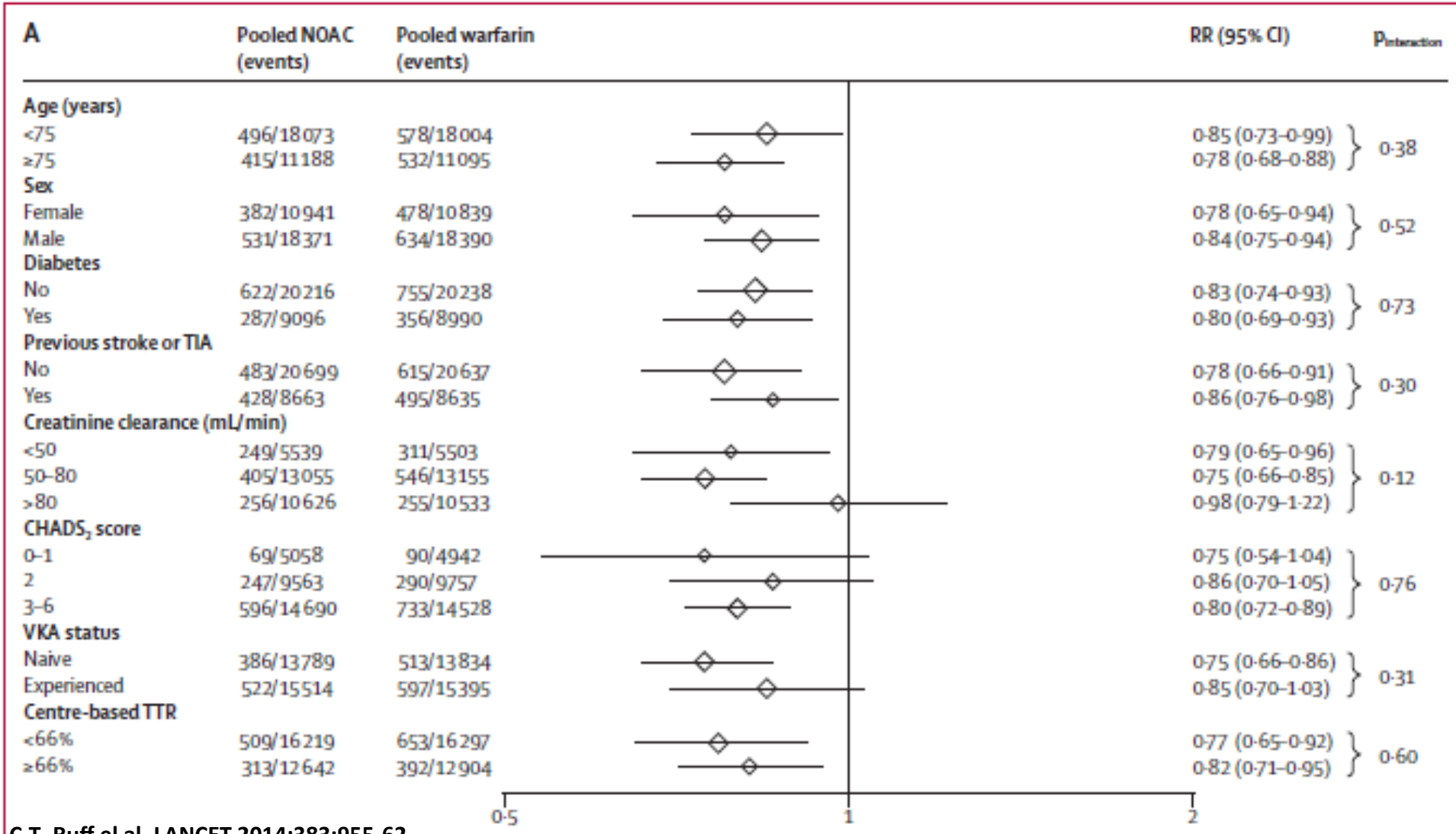
Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity: ischaemic stroke I^2=32%, p=0·22; haemorrhagic stroke I^2=34%, p=0·21; myocardial infarction I^2=48%, p=0·13; all-cause mortality I^2=0%, p=0·81; intracranial haemorrhage I^2=32%, p=0·22; gastrointestinal bleeding I^2=74%, p=0·009. NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio.

C.T. Ruff el al. LANCET 2014:383;955-62

EFFICACY: STROKE or SYSTEMIC EMBOLIC EVENTS SUBGROUPS

Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman



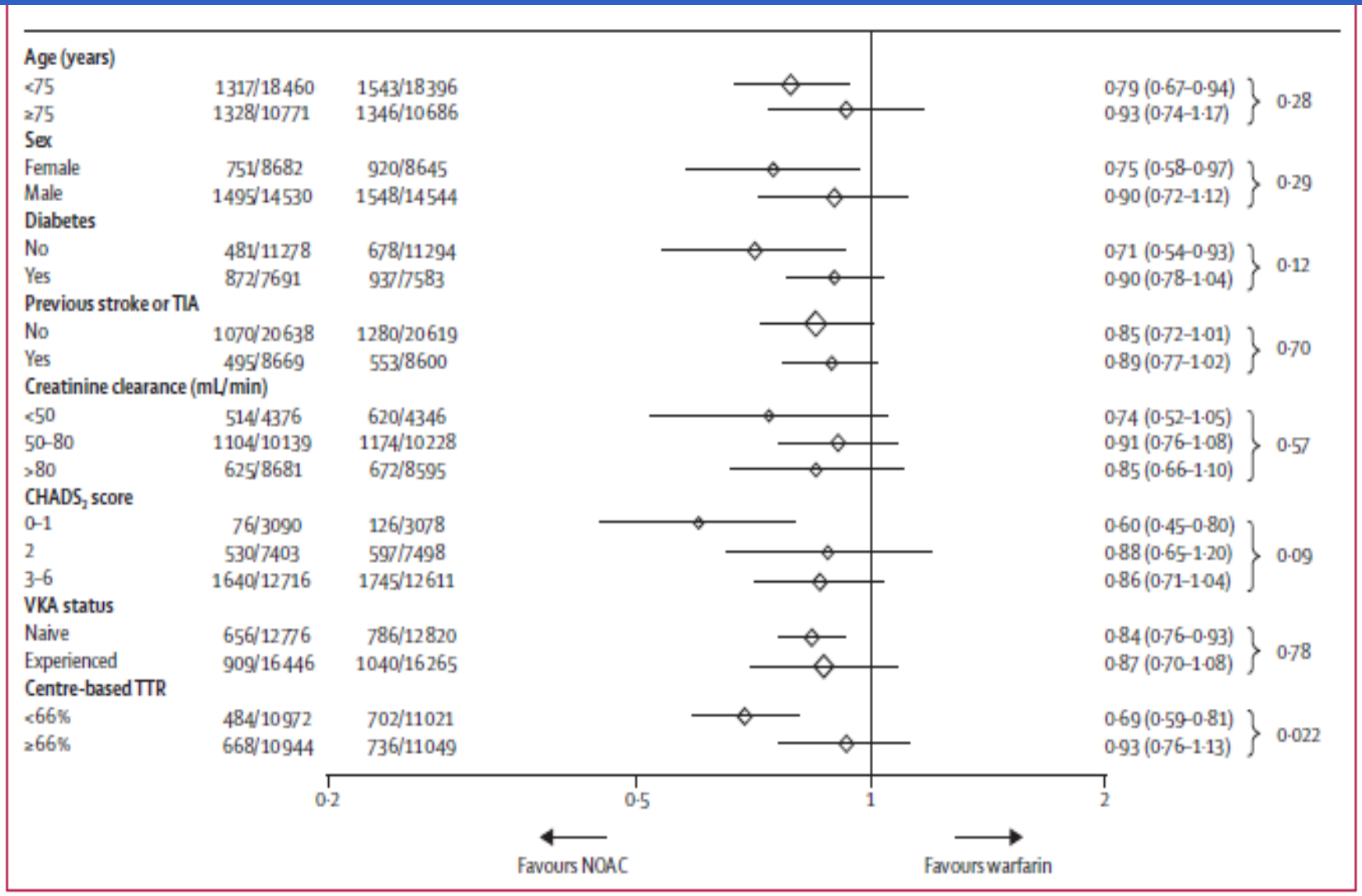
C.T. Ruff el al. LANCET 2014:383;955-62

MAJOR BLEEDING SUBGROUPS

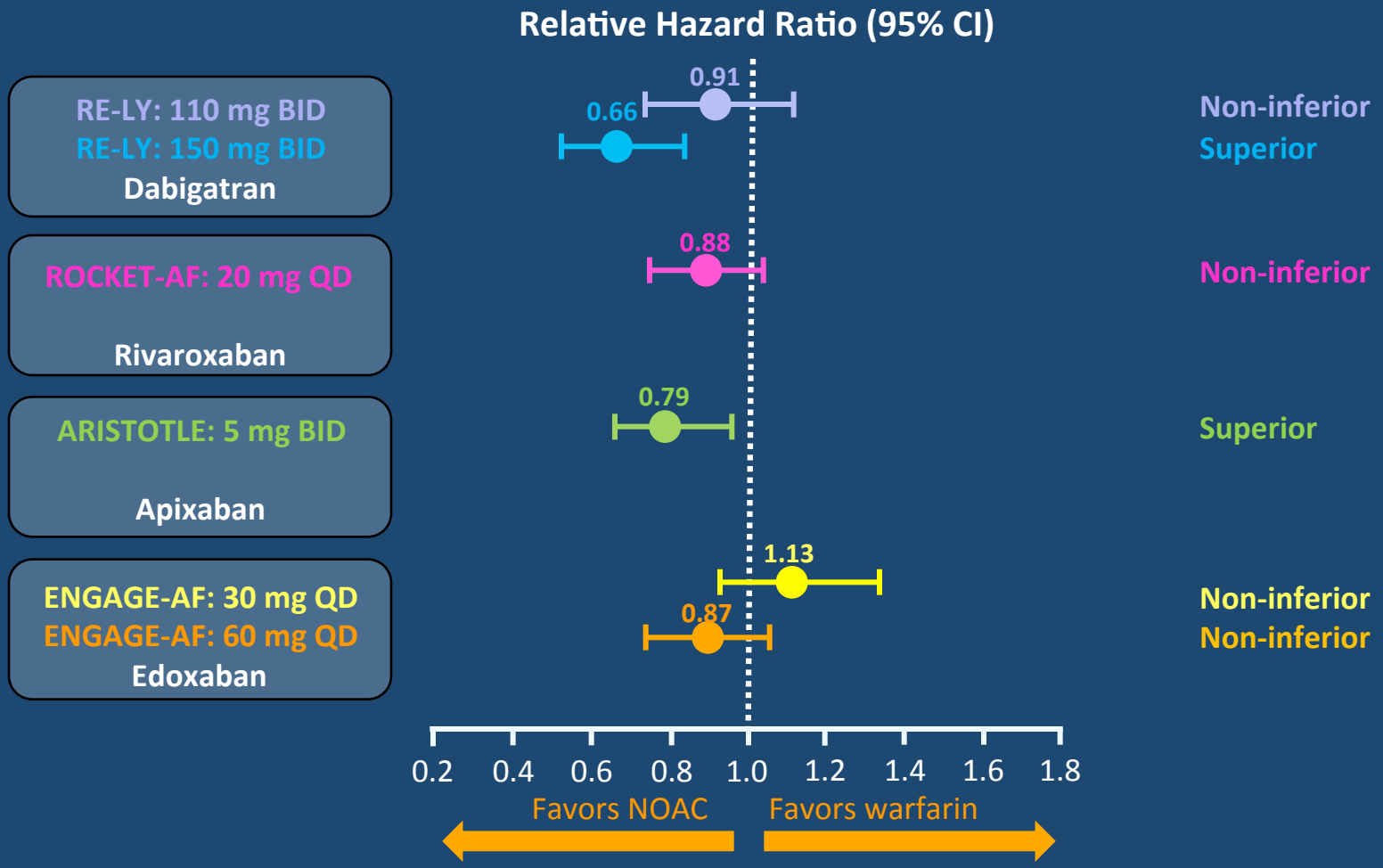
C.T. Ruff el al. LANCET 2014:383;955-62

Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

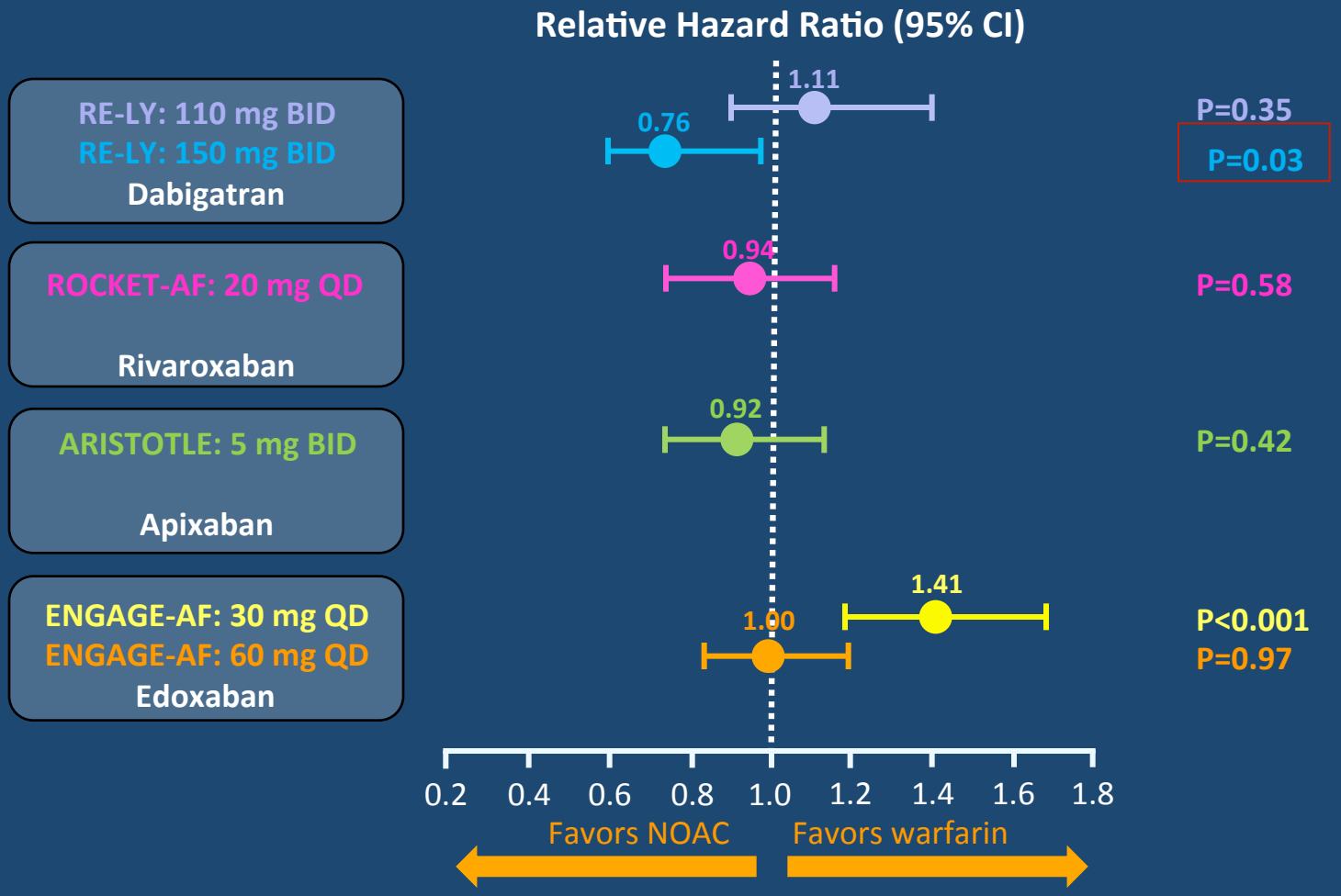


Phase III AF trials: ITT efficacy



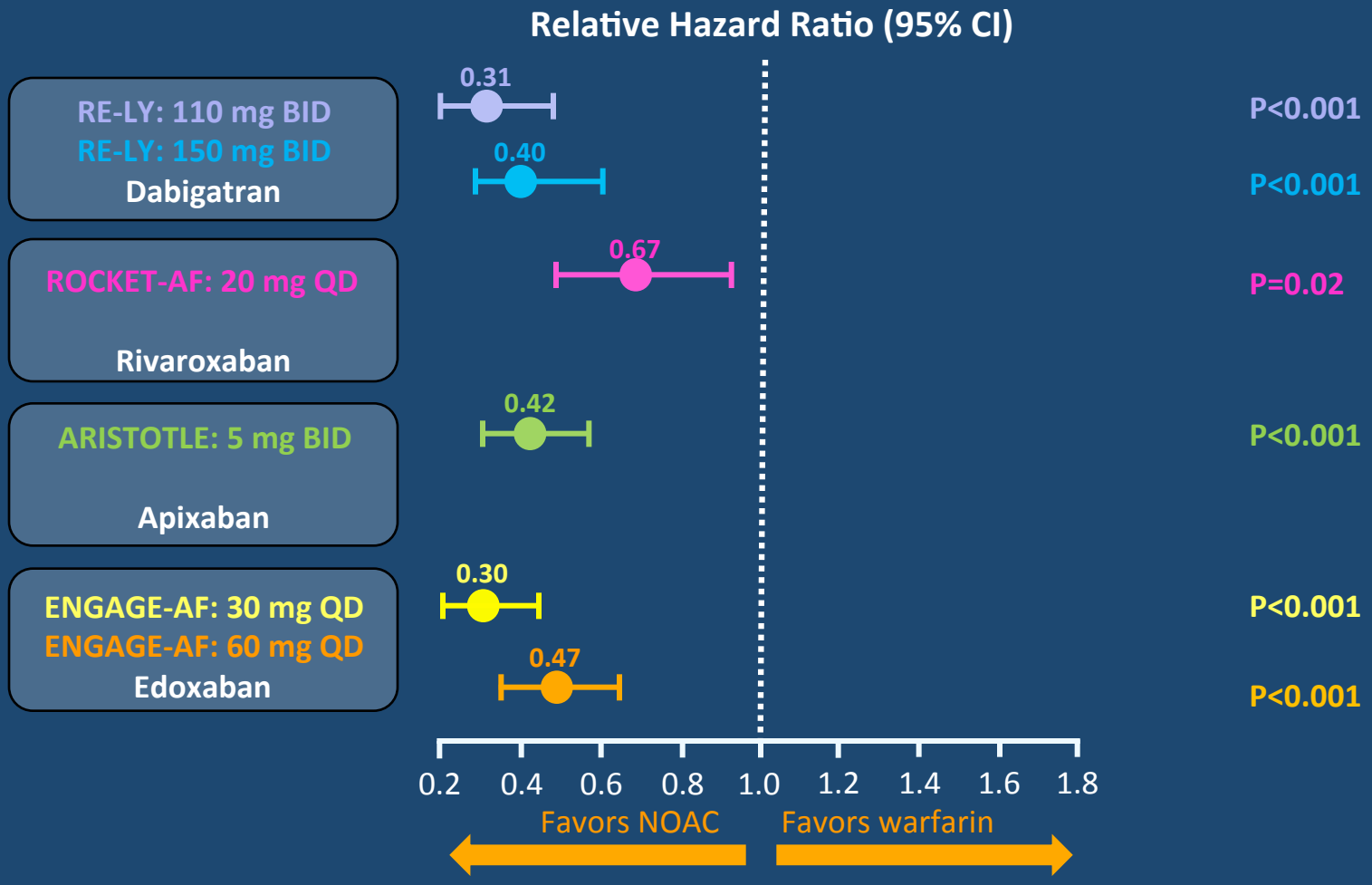
1. Connolly et al. N Engl J Med 2009;361:1139–1151; 2. Patel et al. N Engl J Med 2011;365:883–891
3. Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981–992; 4. Giugliano et al. N Engl J Med 2013; e-pub ahead of print

Phase III AF trials: ischemic stroke



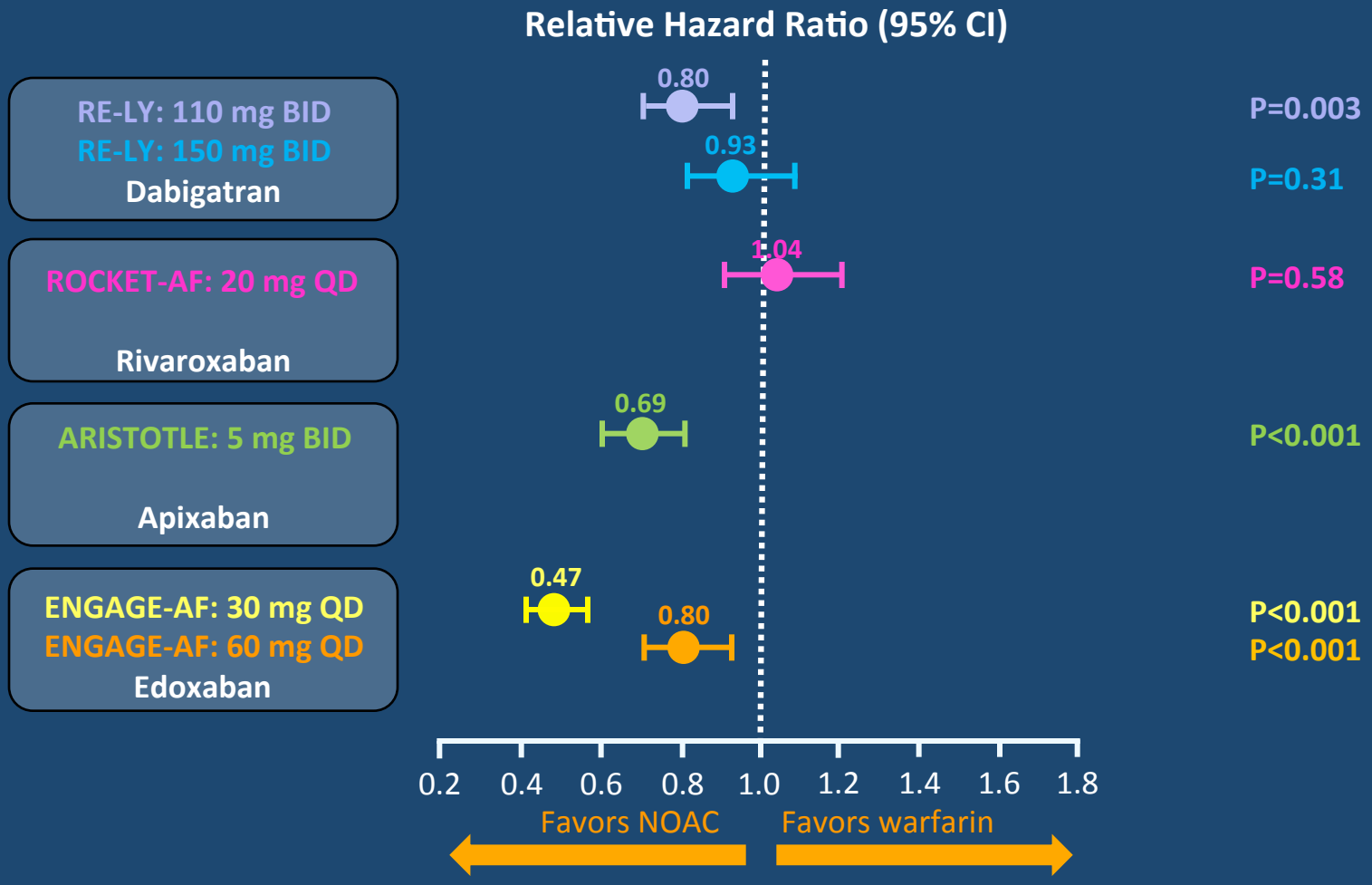
1. Connolly et al. N Engl J Med 2009;361:1139–1151; 2. Patel et al. N Engl J Med 2011;365:883–891
3. Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981–992; 4. Giugliano et al. N Engl J Med 2013; e-pub ahead of print

Phase III AF trials: intracranial hemorrhage



1. Connolly et al. N Engl J Med 2009;361:1139–1151; 2. Patel et al. N Engl J Med 2011;365:883–891
3. Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981–992; 4. Giugliano et al. N Engl J Med 2013; e-pub ahead of print

Phase III AF trials: major bleeding

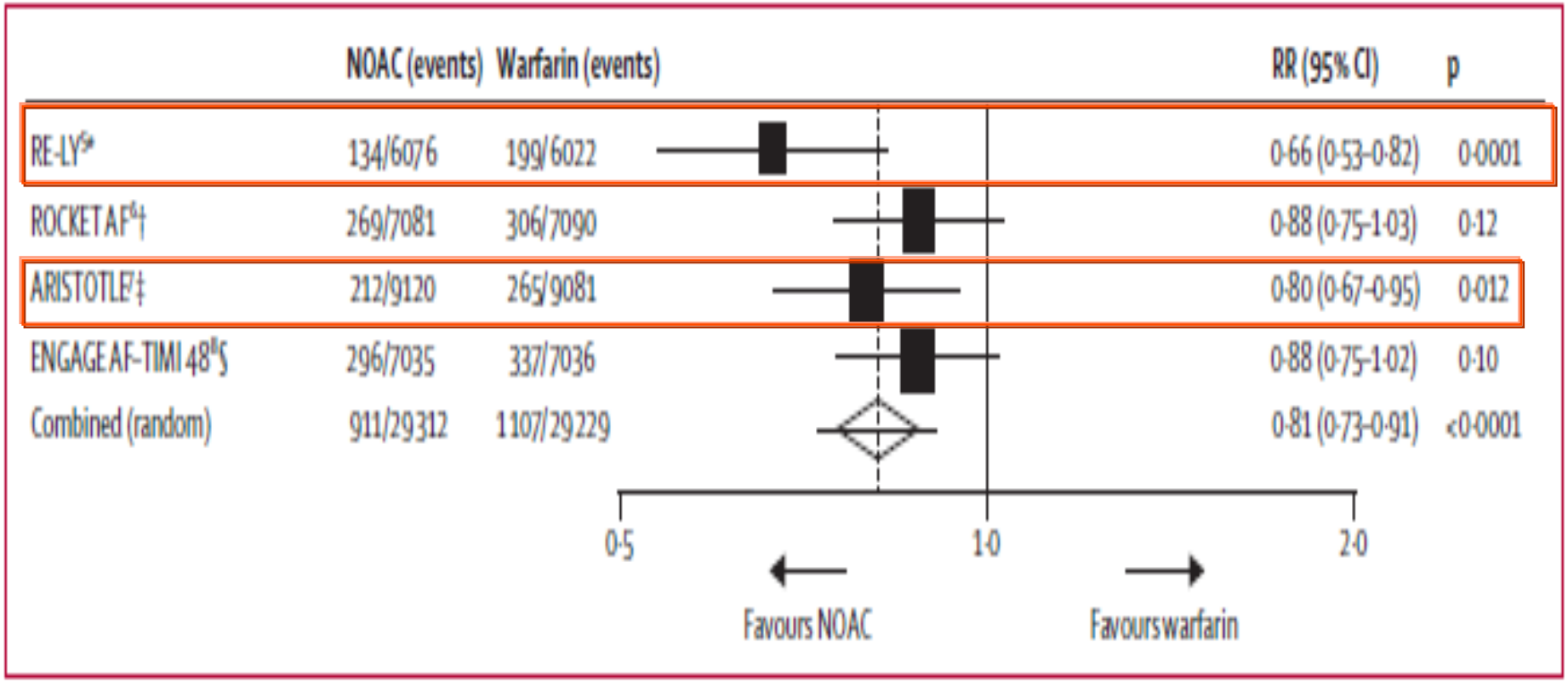


1. Connolly et al. N Engl J Med 2009;361:1139–1151; 2. Patel et al. N Engl J Med 2011;365:883–891
3. Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981–992; 4. Giugliano et al. N Engl J Med 2013; e-pub ahead of print

EFFICACY: STROKE or SYSTEMIC EMBOLIC EVENTS

Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman



C.T. Ruff el al. LANCET 2014:383;955-62

MAJOR BLEEDING

Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

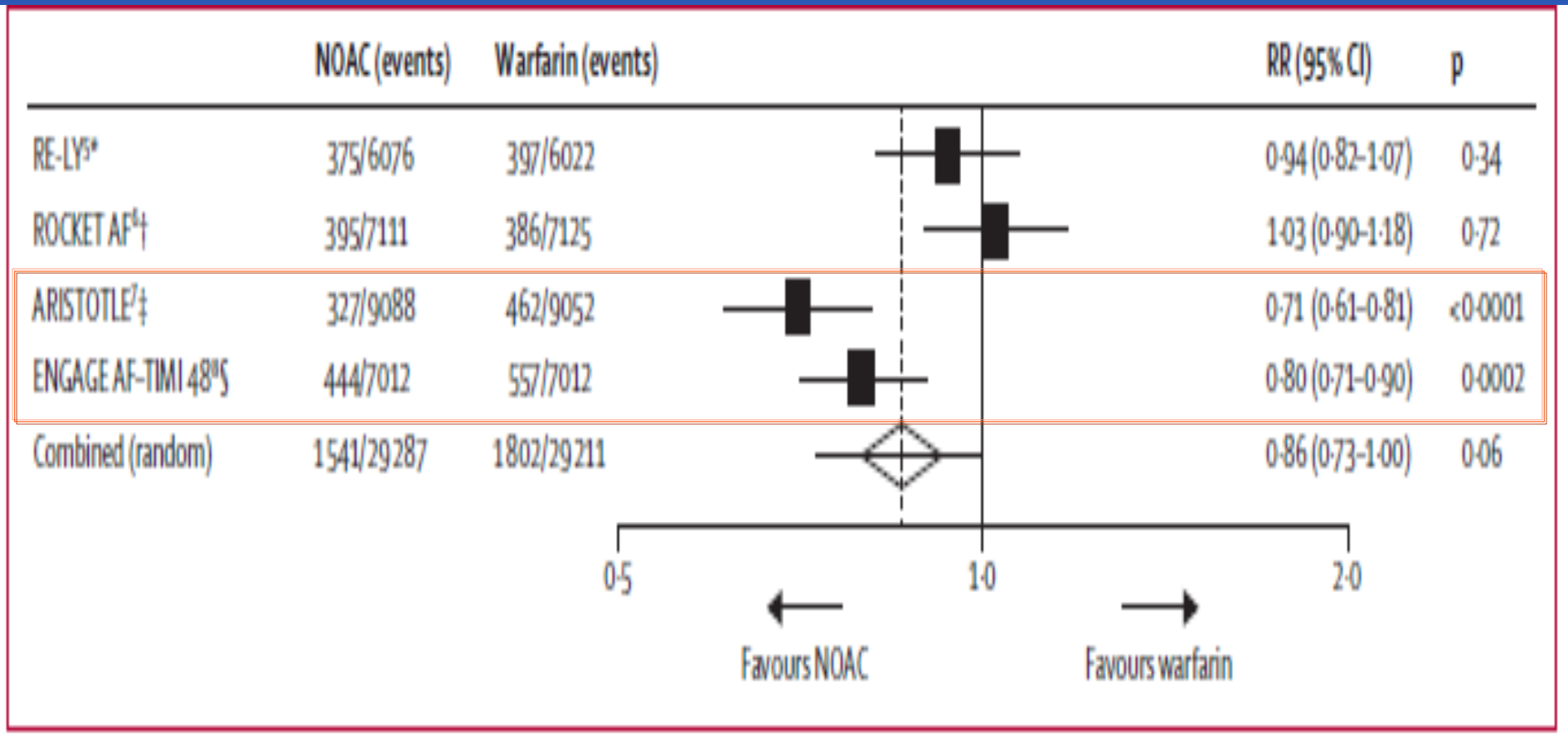


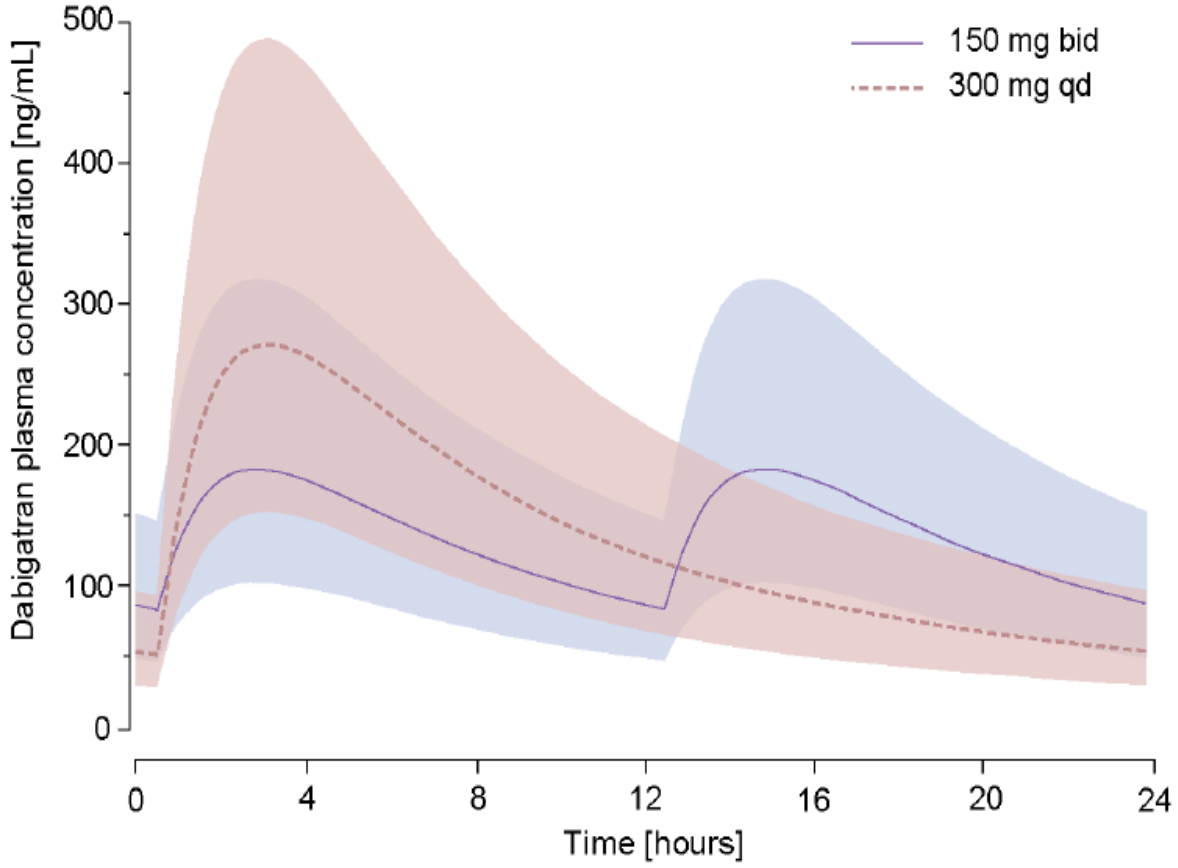
Figure 3: Major bleeding

Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity: I^2=83%; p=0·001. NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio. *Dabigatran 150 mg twice daily. †Rivaroxaban 20 mg once daily. ‡Apixaban 5 mg twice daily. §Edoxaban 60 mg once daily.

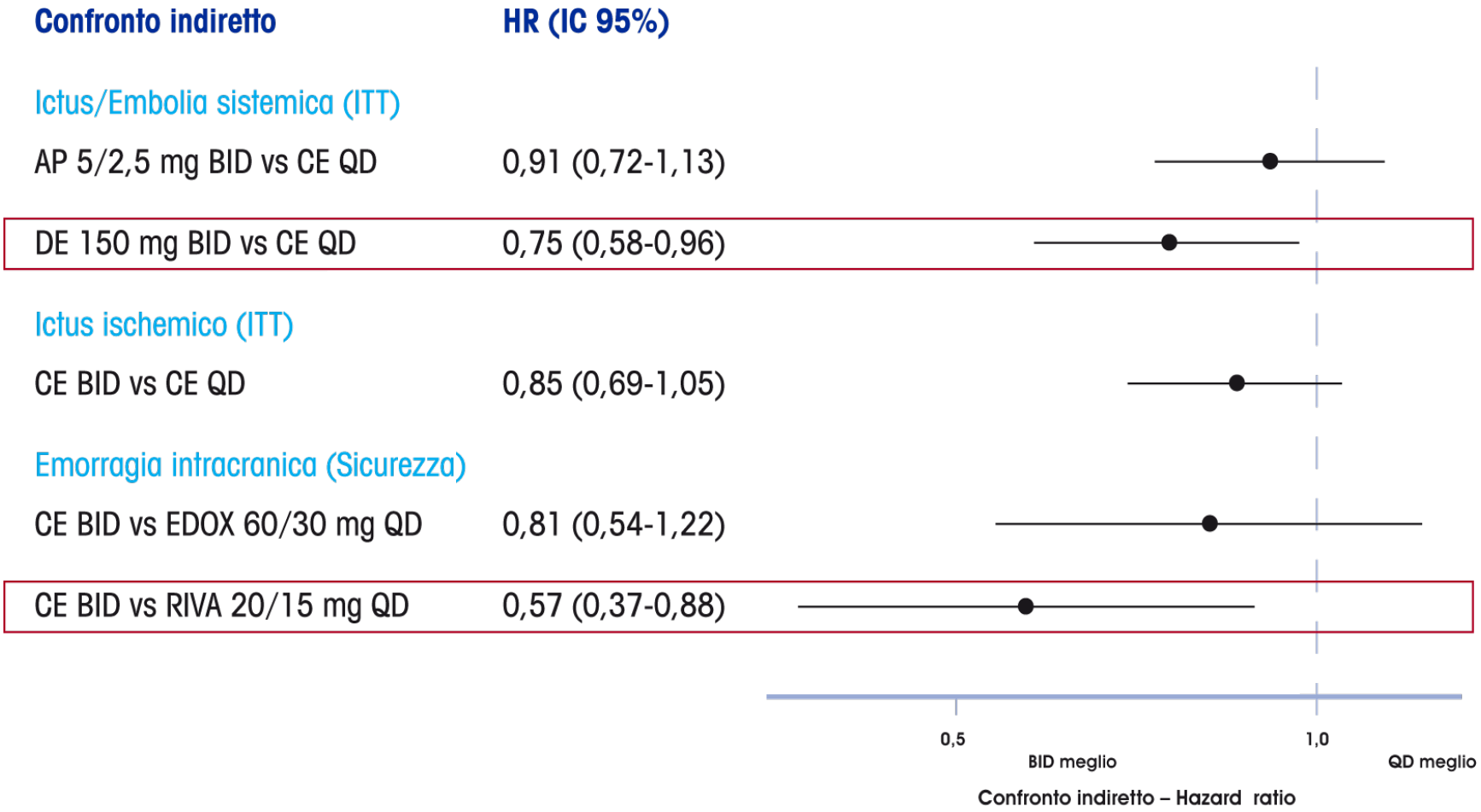
C.T. Ruff el al. LANCET 2014:383;955-62

Somministrazione BD vs QD Dabigratan

Figure 1



In base alle evidenze provenienti dagli studi di fase 3, la somministrazione due volte al giorno degli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K risulta offrire un profilo rischio/beneficio più bilanciato nella prevenzione dell'ictus e dell'emorragia intracranica [1]



DE: dabigatran; AP: apixaban; EDOX: edoxaban; RIVA: rivaroxaban; BID: due volte al giorno; QD: una volta al giorno; CE; stima comune; CE BID: stima comune generata da metanalisi di DE 150 mg BID e AP 5/2,5 mg BID; CE QD; stima comune generata da metanalisi di RIVA 20/10 mg QD ed EDOX 60/30 mg QD; ITT: analisi intention-to-treat; HR: hazard ratio.1

- **Riguardo al problema della ”mancata assunzione di una dose”, un regime di somministrazione due volte al giorno (BID) si confronta in modo favorevole rispetto al regime in monosomministrazione giornaliera (QD)[1]**
- **In base alle valutazioni farmacocinetiche, la mancata assunzione di una dose si traduce in:**
  - **2 ore a rischio nei regimi posologici BID**
  - **10 ore a rischio nei regimi QD[1]**

Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

Interpretation

This meta-analysis is the first to include results from all four new oral anticoagulants studied in the pivotal phase 3 clinical trials for stroke prevention in patients with atrial fibrillation.

New oral anticoagulants showed a favourable risk–benefit profile with significant reductions in stroke, intracranial haemorrhage, and mortality with similar major bleeding as warfarin, but increased gastrointestinal bleeding.

I nuovi anticoagulanti orali mostrano un favorevole profilo rischio \beneficio con significativa riduzione dello stroke, emorragie intracraniche e mortalità, simile incidenza d'emorragie maggiori rispetto al Warfarin, ma incremento dell'emorragie gastrointestinali

The relative efficacy and safety of the anticoagulants was consistent across a wide range of patients with atrial fibrillation. Our findings offer clinicians a more comprehensive picture of the new oral anticoagulants as a therapeutic option to reduce the risk of stroke in this patient population.

C.T. Ruff el al. LANCET 2014:383;955-62

Gestione dei NAO

Controindicazioni agli AVK/NAO

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE	CONTROINDICAZIONI RELATIVE
- Ipersensibilità documentata AVK/ NAO	- Intervento chirurgico maggiore/ trauma recente
- Emorragia maggiore in atto	- Ulcerazioni attive o sanguinamenti in atto del tratto gastrointestinale, genitourinario e respiratorio
- Diatesi emorragica congenita nota	- Emorragia cerebrale
- Piastrinopenia grave (< 30.000/ mmc)	- Aneurisma cerebrale o dissecante
	- Endocardite batterica in fase attiva
	- Pericardite
	- Effusione emorragica

Come e quando misurare l'effetto anticoagulante dei NAO

Il monitoraggio di routine della coagulazione non è richiesto

Ma la valutazione qualitativa dell'esposizione al farmaco può essere necessaria in alcune situazioni di emergenza:

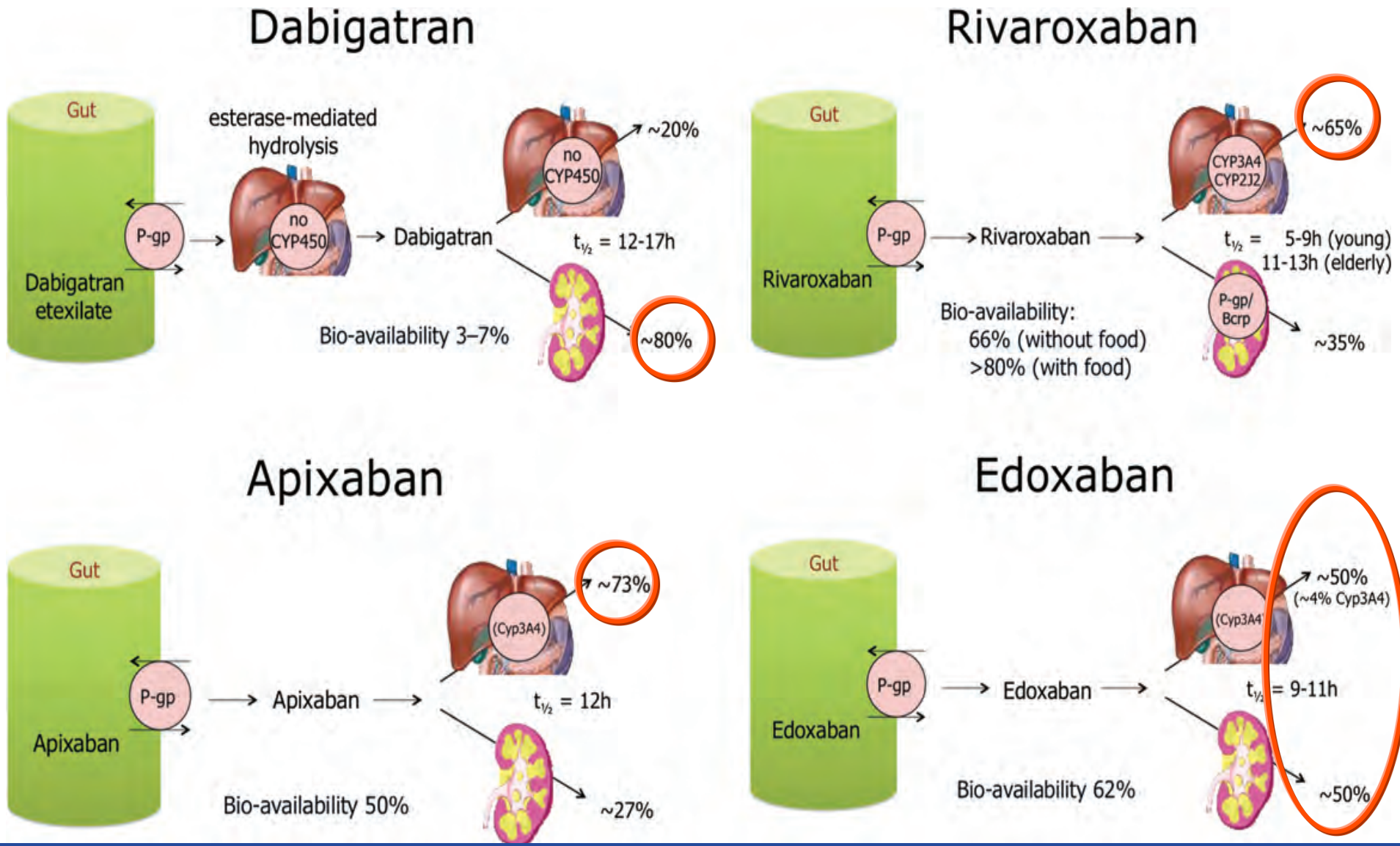
- gravi emorragie ed eventi trombotici
- chirurgia d'urgenza
- insufficienza renale o epatica
- potenziale interazione farmaco-farmaco
- sospetto sovradosaggio

zione dei test di coagulazioInterpretane nei pazienti trattati con i diversi NAO

Heidbuchel H, et al. *Europace* 2013;15:625-51

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Livello plasmatico di picco	2 ore dopo l'assunzione	1-4 ore dopo l'assunzione	2-4 ore dopo l'assunzione
Livello plasmatico di valle	12-24 ore dopo l'assunzione	12-24 ore dopo l'assunzione	16-24 ore dopo l'assunzione
PT	Non può essere usato	Non può essere usato	Prolungato: può indicare un aumentato rischio emorragico ma necessaria calibrazione locale
INR	Non può essere usato	Non può essere usato	Non può essere usato
aPTT	Ai livelli di valle: >2x ULN suggerisce un aumentato rischio emorragico	Non può essere usato	Non può essere usato
dTT	Ai livelli di valle: >200 ng/ml o >65 s: aumentato rischio emorragico	Non può essere usato	Non può essere usato
Anti-Fxa test cromogenici	Non applicabile	No dati disponibili	Quantitativo; no dati sui valori di soglia per sanguinamento o trombosi
ECT	Ai livelli di valle: ≥3x ULN: aumentato rischio emorragico	Non influenzato	Non influenzato

Assorbimento e metabolismo di diversi NAO



Heidbuchel H, et al. *Europace* 2013;15:625-51

NAO nei pazienti con insufficienza renale

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Frazione della dose assorbita eliminata per via renale	80%	27%	35%
Bio-disponibilità	3-7%	50%	66% senza cibo Quasi 100% con il cibo
Frazione della dose somministrata eliminata per via renale	4%	14%	33%
Approvato per CrCl ≥ ….	**≥30 ml/min**	**≥ 15 ml/min**	**≥ 15 ml/min**
Raccomandazioni per il dosaggio	CrCl ≥50 ml/min: nessuna modifica (es. 150 mg bid)	CrrCl ≥ 50 ml/min: nessuna modifica (es. 5 mg bid)	CrCl ≥50 ml/min: nessuna modifica (es. 20 mg qd)
Dosaggio in presenza di malattia renale cronica (CKD)	**Se CrCl 30-49 ml/min, riduzione della dose (es. 110 mg bid) Classe IIb *evidenza C***	**CrCl 15-49 ml/min: riduzione della dose (es. 2,5 mg bid) Classe IIb *evidenza C***	**CrCl 15-49: ml/ min:riduzione della dose (es. 15 mg qd) Classe IIb *evidenza C***
Non raccomandato se…*	**CrCl <30 ml/min**	**CrCl <15 ml/min**	**CrCl <15 ml/min**

Direct thrombin, dabigatran, and factor Xa inhibitor, rivaroxaban, are not recommended with AF and end-stage CKD or on hemodialysis because of the lack of evidence from clinical trials regarding the balance of risks and benefits	III: No Benefit	C
With CHA_2DS_2-VASc score ≥2 and end-stage CKD (CrCl <15 mL/min) or on hemodialysis, it is reasonable to prescribe warfarin for oral anticoagulation	IIa	B

Modificata da Heidbuchel H, et al. *Europace* 2013;15:625-51

Interazioni farmacologiche e raccomandazioni per il dosaggio dei NAO

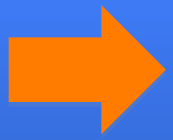
	Meccanismo	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Atorvastatina	Competizione con P-gp e inibizione di CYP3A4	+18%	ND	Nessun effetto
Digossina	Competizione con P-gp	Nessun effetto	ND	Nessun effetto
Verapamil	Competizione con P-gp (e debole inibizione di CYP3A4)	+12-180% (ridurre la dose e assumere contemporaneamente)	ND	Effetto minore (cautela se CrCl 15-50 ml/min)
Diltiazem	Competizione con P-gp e debole inibizione di CYP3A4	Nessun effetto	+40% (RCP)	Effetto minore (cautela se CrCl 15-50 ml/min)
Chinidina	Competizione con P-gp	+50%	ND	+50%
Amiodarone	Competizione con P-gp	+12-60%	ND	Effetto minore (cautela se CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	Inibitore di P-gp e CYP3A4	+70-100% (US: 2 x 75 mg)	ND	ND
Ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo	Competizione con P-gp e BCRP; inibizione CYP3A4	+140-150% (US: 2 x 75%)	+100% (RCP)	Fino a +160%
Fluconazolo	Moderata inibizione CYP3A4	ND	ND	+42% (se somministrato per via sistemica)
Ciclosporina, tacrolimus	Competizione con P-gp	ND	ND	+50%
Claritromicina, eritromicina	Competizione con P-gp e inibizione di CYP3A4	+15-20%	ND	+30-54%
Inibitori della proteasi dell'HIV (es. ritonavir)	Competizione o induzione di P-gp e BCRP; inibizione di CYP3A4	ND	Forte incremento (RCP)	Fino a +153%
Rifampicina, iperico, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale	Induzione di P-gp/BCRP e di CYP3A4/CYP2J2	–66%	–54% (RCP)	Fino a –50%
Antiacidi (H2 antagonisti, PPI, Al-Mg-idrossido)	Ridotto assorbimento GI	–12-30%	ND	Nessun effetto

Rosso:controindicato/non raccomandato; Arancio: dose ridotta; Giallo: m riduzione dose se presente un altro fattore "giallo"

Fattori associati a elevati livelli plasmatici di NAO

		Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Età ≥80 anni	Livelli plasmatici aumentati			
Età ≥75 anni	Livelli plasmatici aumentati			
Peso ≤60 kg	Livelli plasmatici aumentati			
Funzione renale	Livelli plasmatici aumentati			

Altri fattori di rischio per aumento dei sanguinamenti



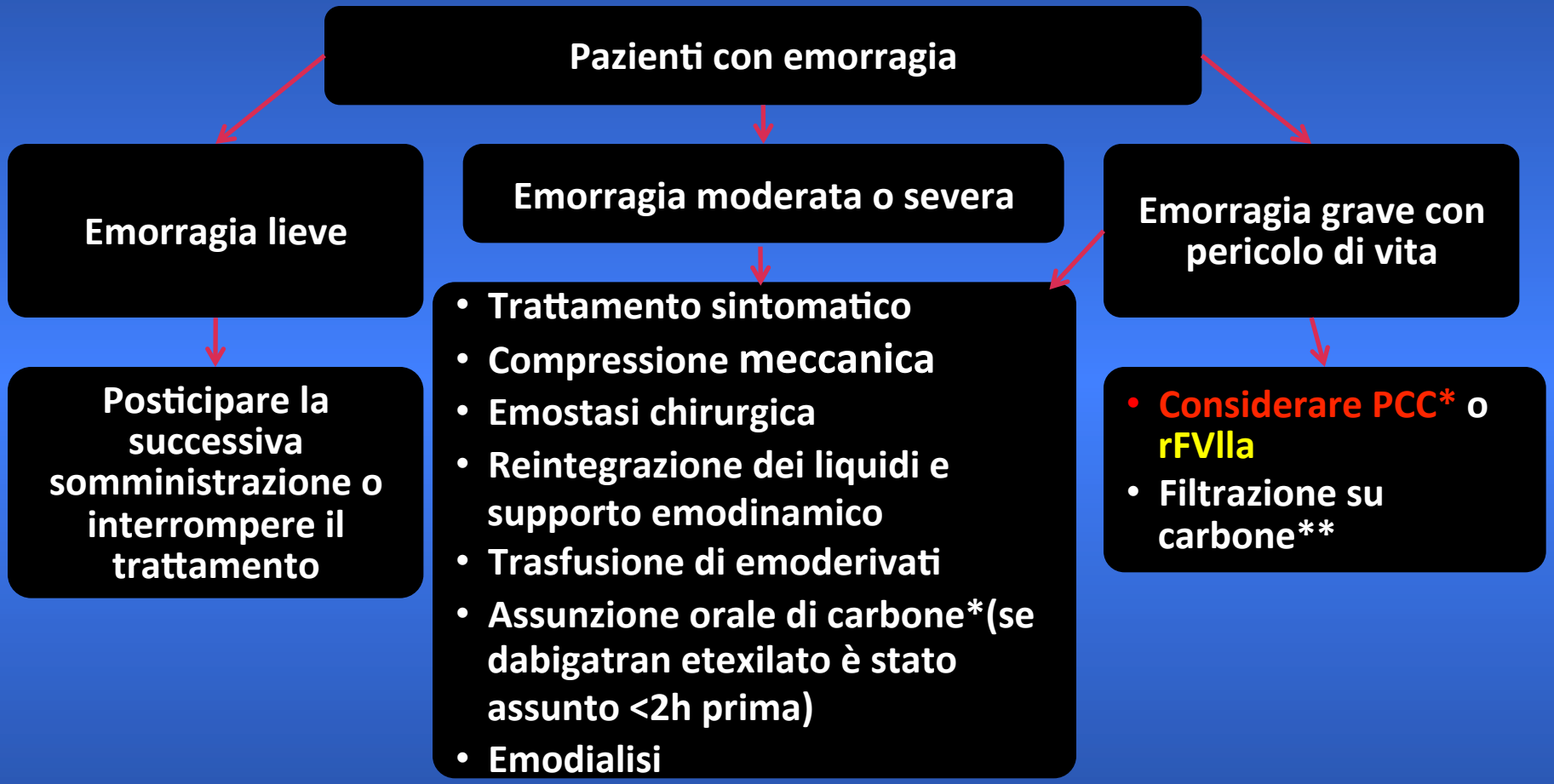
Interazioni farmacodinamiche – Antipiastrinici, FANS
Terapia steroidea sistemica
Altri anticoagulanti
Intervento chirurgico recente su un organo critico (cervello, occhio)
Trombocitopenia (es. chemioterapia)
HAS-BLED ≥3

Arancio: ridurre la dose; **Giallo: considerare riduzione della dose se presente un altro fattore "giallo".** Raccomandazioni ricavate da considerazioni di tipo farmacocinetico.

Heidbuchel H, et al. *Europace* 2013;15:625-51

Emergenza e sovradosaggio
Strategie di reversione dell'effetto anticoagulante

van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010; 103: 1116–1127



- *PCC = concentrato di complessi di protrombina (non-attivato o attivato);
- rFVIIa = fattore VII attivato ricombinante
- **Raccomandazione basata solo su dati non clinici, non c'è esperienza clinica

Classificazioni degli interventi chirurgici in base al rischio emorragico (1)

Interventi che non richiedono necessariamente la sospensione dei NAO:

- **INTERVENTI DENTARI**
  - Estrazione da 1 a 3 denti
  - Chirurgia parodontale
  - Incisione di ascesso
  - Posizionamento di impianto

- **OFTALMOLOGIA**
  - Interventi di cataratta e glaucoma

- **ENDOSCOPIA SENZA INTERVENTO CHIRURGICO**

- **CHIRURGIA SUPERFICIALE** (es. incisione di ascesso, piccola escissione dermatologica)

Eseguire le procedure quando la concentrazione plasmatica è più bassa. Pianificare l'intervento 18-24 ore dopo l'ultima assunzione e poi ricominciare con la terapia 6 ore dopo.

Heidbuchel H, et al. *Europace* 2013;15:625-51

Classificazioni degli interventi chirurgici in base al rischio emorragico (2)

Rischio standard

- Endoscopia con biopsia
- Biopsia della prostata o della vescica
- Studio elettrofisiologico intracavitario o ablazione transcatetere con radiofrequenza per tachicardie sopraventricolari
- Angiografia

Alto rischio

- **Ablazioni sinistre complesse: PVI/TV**
- **Anestesia spinale o epidurale**
- **Puntura lombare diagnostica**
- **Chirurgia toracica/addominale/Vascolare maggiore**
- **Chirurgia ortopedica maggiore**
- **Neurochirurgia**
- **Biopsia epatica/renale**
- **Resezione transuretrale della prostata**
- **Impianto di pacemaker o ICD**

ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; PVI, isolamento delle vene polmonari; TV, tachicardia ventricolare.

Heidbuchel H, et al. *Europace* 2013;15:625-51

Interruzione di apixaban, dabigatran e rivaroxaban prima di intervento chirurgico o manovre invasive

Clearance creatinina, mL/min	Emivita, Ore	Timing dell'ultima dose prima della chirurgia (Ore)	
		Rischio emorragico standard *	Rischio emorragico elevato §
Apixaban	12 (9-14)	24	48
Dabigatran			
- **> 80**	13 (11-22)	24	48
- **>50 e </=80**	15 (12-34)	24	48
	18 (13-23)	48	96
- **>30 e </=50**	27 (2-35)	96	144
- **</= 30**			
Rivaroxaban			
- **>30**	12 (11-13)	24	48
- **<30**	Sconosciuto	48	96

*Esempi includono il cateterismo cardiaco, la ablazione, la colonscopia diagnostica, le procedure laparoscopiche non complicate (ad esempio colecistectomia).

§ Esempi includono la cardiochirugia, la neurochirurgia, l'impianto di pacemakers o defibrillatori (rischio di ematoma della tasca), chirurgia addominale/ oncologica/ ortopedica/urologica/vascolare maggiore.

TABELLA 3

Pazienti candidati a un intervento chirurgico urgente

- Interrompere la terapia con NAO.
- Provare a rinviare l'intervento di almeno 12 ore, preferibilmente 24 ore, dall'assunzione dell'ultima dose.
- Nei pazienti dello studio RE-LY in terapia con NAO, la chirurgia d'urgenza è stata associata a percentuali di sanguinamento più elevate rispetto agli interventi chirurgici in elezione, ma più bassi rispetto ai pazienti trattati con dicumarolici.
- I test della coagulazione possono essere utilizzati, ma una strategia basata su questi risultati non è mai stata validata. Pertanto tale strategia non può essere raccomandata o utilizzata di routine.

Heidbuchel H, et al. *Europace* 2013;15:625-51

Cambiamenti tra vari trattamenti antitrombotici

AVK > NAO	**INR <2,0: immediato** INR 2,0-2,5: immediato o il giorno successivo INR >2,5: stimare il tempo necessario per un INR <2,5 in base a INR ed emivita del AVK
NAO >AVK	**Somministrare contemporaneamente fino a INR in range terapeutico** Misurare INR subito prima della successiva assunzione di NAO. Re-test 24 ore dopo l'ultima dose di NAO Monitorare INR nel primo mese fino al raggiungimento di valori stabili (2,0-3,0)
Eparina ev non frazionata > NAO	**Iniziare NAO all'interruzione dell'eparina ev (t½=2h)**. Considerare tempi più lunghi in pazienti con insufficienza renale
Eparina a basso peso molecolare > NAO	**Iniziare NAO quando la successiva dose di eparina a basso peso molecolare dovrebbe essere somministrata**
NAO > eparina	**Iniziare eparina quando dovrebbe essere somministrata la dose successiva di NAO**
NAO > NAO	**Iniziare quando dovrebbe essere somministrata la dose successiva di NAO** ad eccezione di casi con concentrazioni plasmatiche verosimilmente elevate (es. insufficienza renale)
Aspirina o clopidogrel a NAO	Switch immediato, a meno che non sia richiesta una terapia combinata

Heidbuchel H, et al. Europace 2013;15:625-51

Come trattare gli errori di dosaggio?

Dose non assunta:	• BID: assumere la dose mancata fino a 6 ore dopo l'orario programmato. Se non possibile, saltare la dose e assumere la successiva all'ora programmata. • QD: assumere la dose mancata fino a 12 ore dopo l'orario programmato. Se non possibile, saltare la dose e assumere la successiva all'ora programmata.
Assunzione di doppia dose:	• BID: non assumere la dose successiva e ricominciare la somministrazione BID dopo 24 ore. • QD: continuare il normale regime terapeutico
Assunzione dubbia:	• BID: continuare il normale regime terapeutico • QD: assumere un'altra dose e poi continuare il normale regime terapeutico
Overdose:	• Consigliata ospedalizzazione

BID, due volte al giorno; QD, una volta al giorno

Heidbuchel H, et al. *Europace* 2013;15:625-51

Nei pazienti naive cosa somministrare?

Nao o AVK

SAMe-TT 2 R 2 Score

Apostolakis S., et al: CHEST 2013:144:1555-1563

Acronym	Definitions	Points
S	Sex (female)	1
A	Age (< 60 y)	1
M	**Medical history** (two of the following: hypertension, diabetes, MI, PAP, congestive heart failure, history of stroke, pulmonary disease, hepatic or renal disease	1
e		
T	Treatment (interacting drugs, es. amiodarone for rhythm control)	1
T	Tobacco use (whitin 2 y)	2
R	Race (nonwhite)	2
Maximum points		8

Score result/Action

- **0-2** Patients are likely to achieve a high TTR (eg. >65%) so initiating with a **VKA** is likely beneficial.

- **>2** Select a **NOAC** or improved education regarding anticoagulation control (eg. a structured educational programme would be better initial options).

Cardioversione nei pazienti in trattamento con NAO

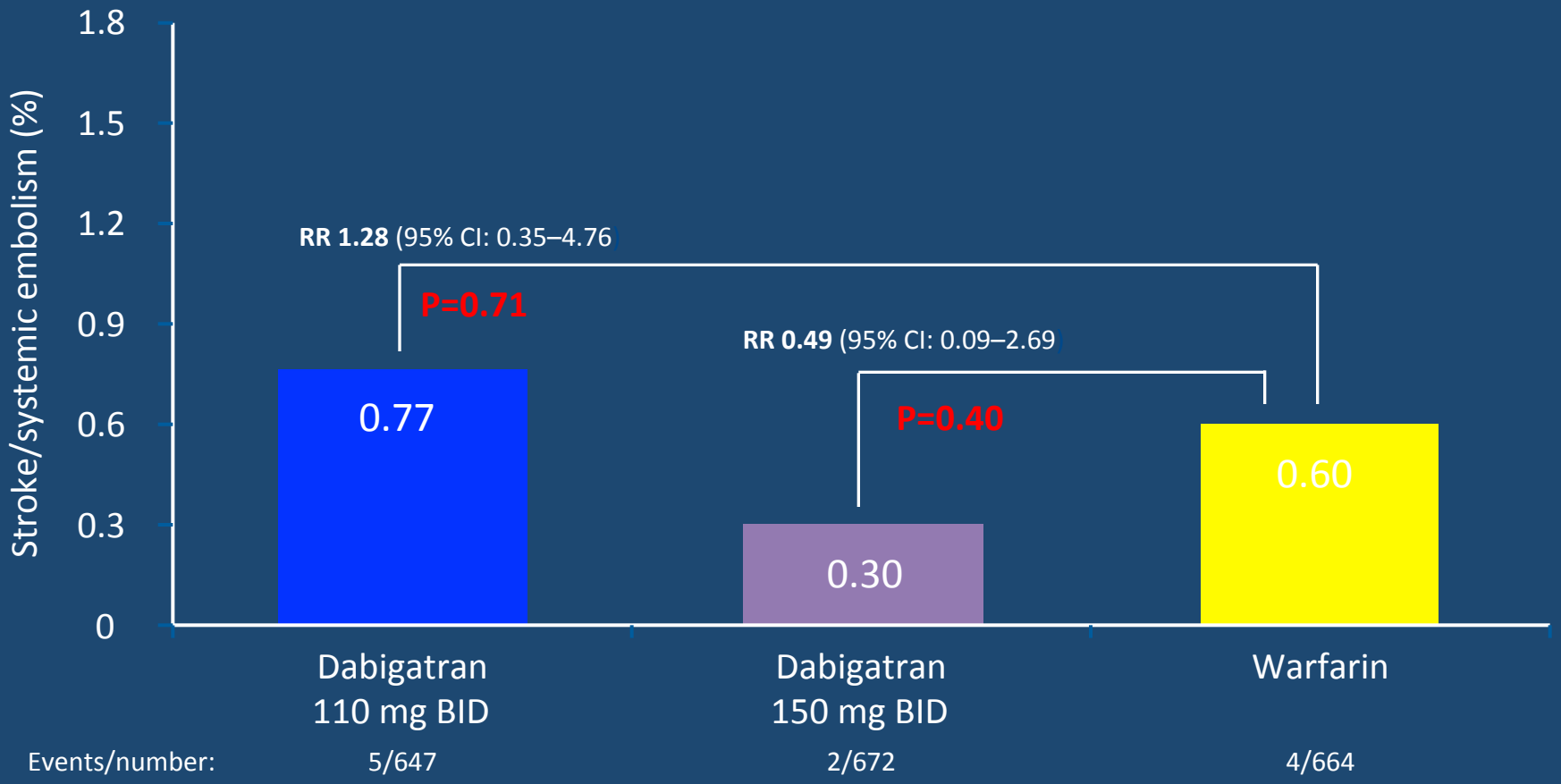
- Nei pazienti con FA di durata >48 ore che devono essere sottoposti a cardioversione, gli anticoagulanti orali dovrebbero essere somministrati per almeno 3 settimane prima della procedura.
- La terapia con anticoagulanti orali deve essere continuata per 4 settimane dopo la cardioversione.
- I dati dei trial clinici non mostrano un significativo aumento dei rischi nei pazienti trattati con NAO versus dicumarolici.
- Se la compliance alla terapia con NAO è attendibile, la cardioversione dovrebbe essere una procedura sicura.
- Se vi sono dei dubbi riguardo alla compliance alla terapia, si deve considerare l'esecuzione di un TEE prima della procedura.

FA, fibrillazione atriale; NAO, nuovi anticoagulanti orali; TEE, ecocardiogramma transesofageo

Heidbuchel H, et al. *Europace* 2013;15:625-51

Rates of stroke/SE within 30 days of cardioversion in RE-LY® were similarly low for both dabigatran and warfarin

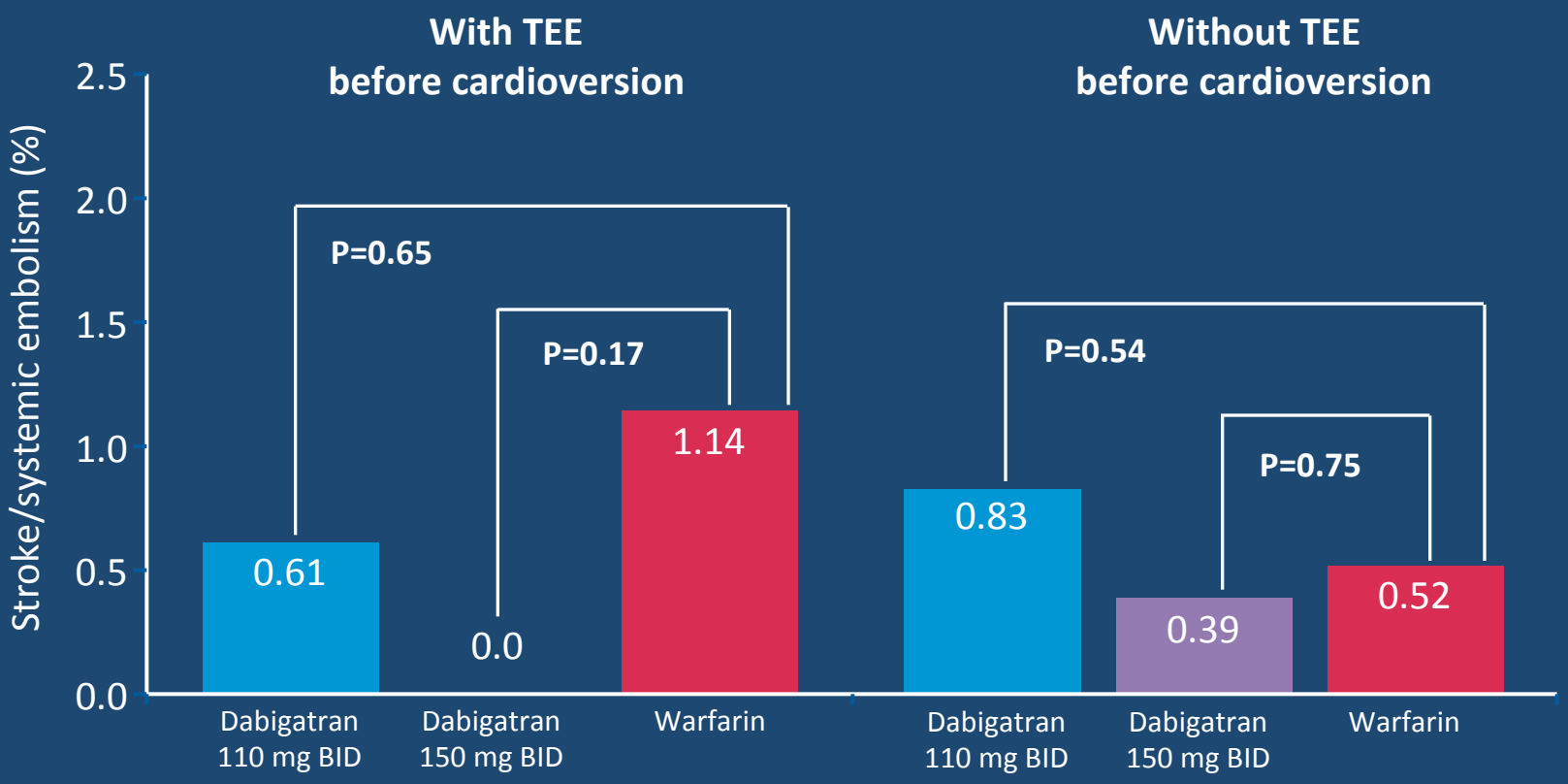
No significant differences between dabigatran and warfarin for all cardioversions and first cardioversions



BID = twice daily; RR = relative risk; SE = systemic embolism

Nagarakanti R et al. Circulation 2011;123:131–6

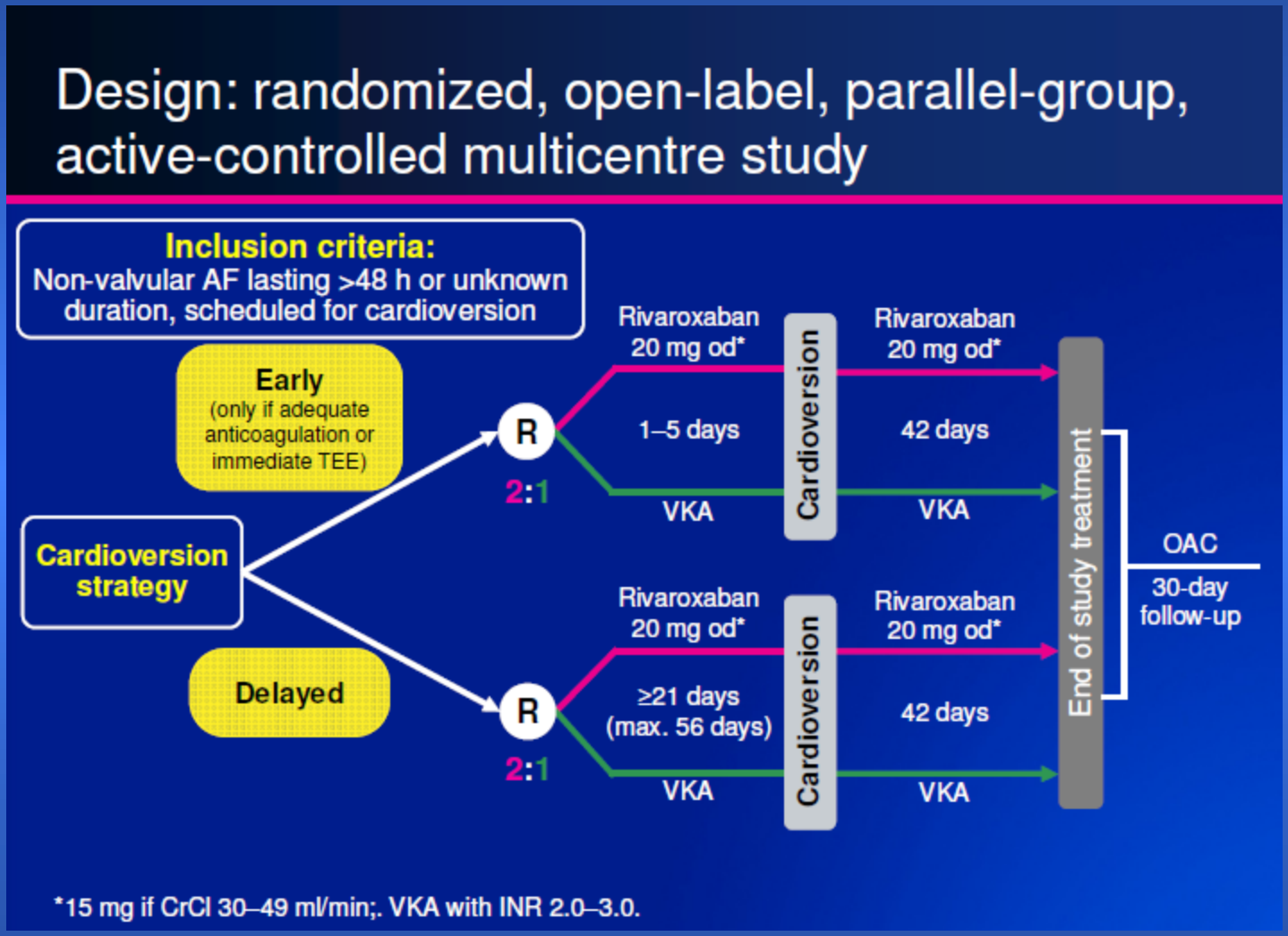
Rates of stroke/SE within 30 days of cardioversion in RE-LY® were similar in patients with and without TEE



BID = twice daily; SE = systemic embolism; TEE = transoesophageal echocardiography

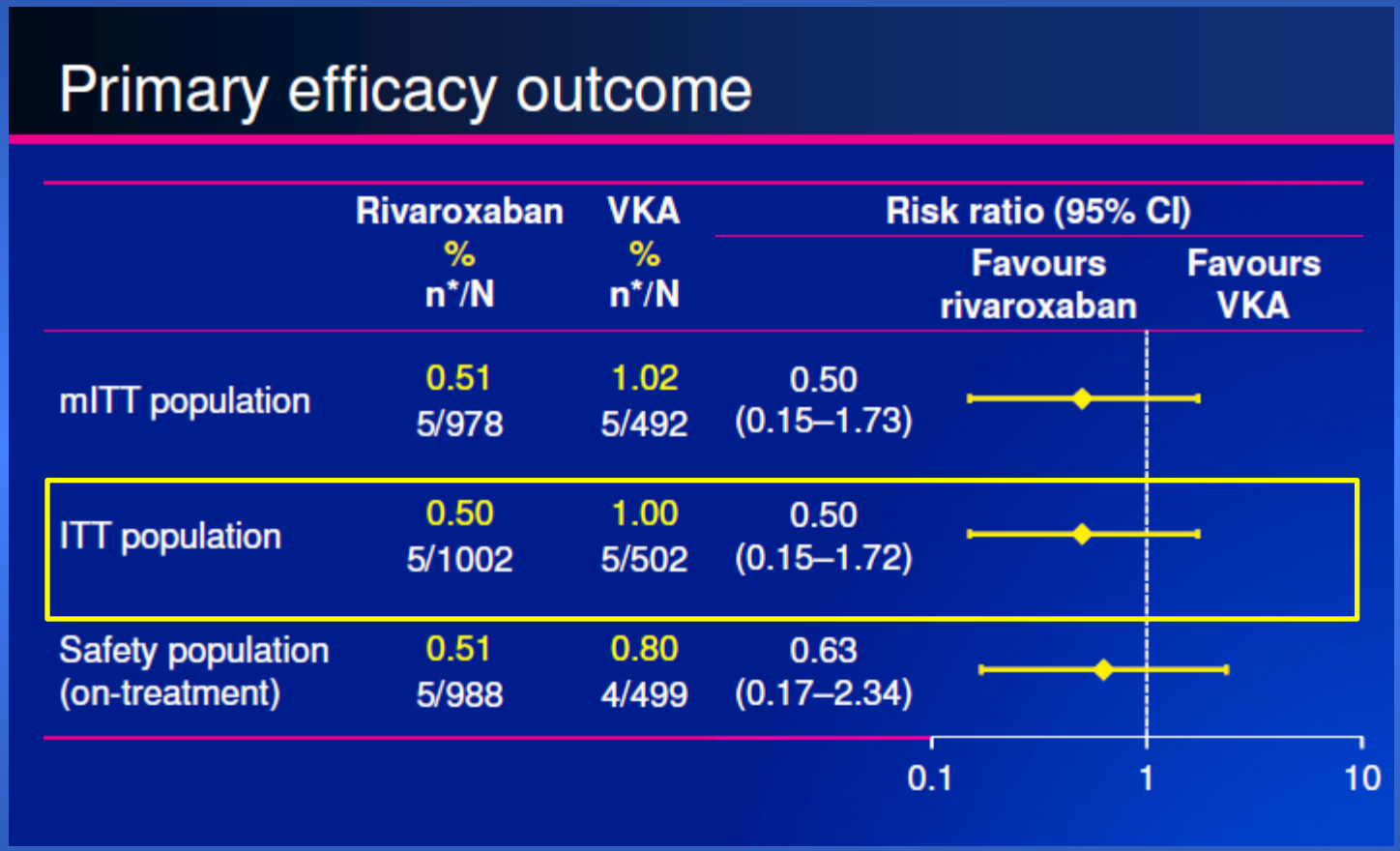
Nagarakanti R et al. Circulation 2011;123:131–6

X-VeRT study



Cappato, et al. European Heart Journal 2014

X-VeRT study



*Number of patients with events

mITT = tutti i pazienti tranne quelli con trombi in auricola/atrio sx al TEE

ITT = tutti i pazienti randomizzati

Cappato, et al. European Heart Journal 2014

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

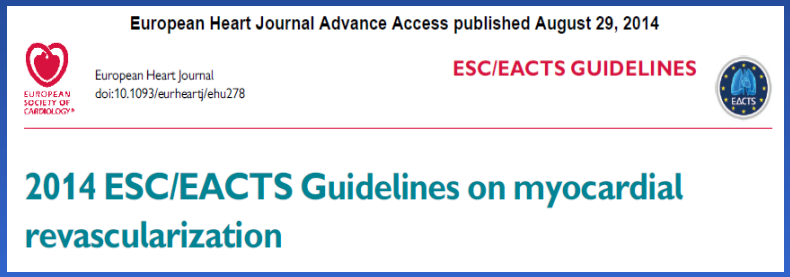
American Heart Association

2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society

Recommendations for Electrical and Pharmacological Cardioversion of AF and Atrial Flutter

Recommendations	COR	LOE
Thromboembolism prevention		
With AF or atrial flutter for ≥48 h, or unknown duration, anticoagulate with warfarin for at least 3 wk prior to and 4 wk after cardioversion	I	B
With AF or atrial flutter for >48 h or unknown duration requiring immediate cardioversion, anticoagulate as soon as possible and continue for at least 4 wk	I	C
With AF or atrial flutter <48 h and high stroke risk, IV heparin or LMWH, or factor Xa or direct thrombin inhibitor, is recommended before or immediately after cardioversion, followed by long-term anticoagulation	I	C
Following cardioversion of AF, long-term anticoagulation should be based on thromboembolic risk	I	C
With AF or atrial flutter for ≥48 h or unknown duration and no anticoagulation for preceding 3 wk, it is reasonable to perform a TEE prior to cardioversion, and then cardiovert if no LA thrombus is identified, provided anticoagulation is achieved before TEE and maintained after cardioversion for at least 4 wk	IIa	B
With AF or atrial flutter ≥48 h, or unknown duration, anticoagulation with dabigatran, rivaroxaban, or apixaban is reasonable for ≥3 wk prior to and 4 wk after cardioversion	IIa	C
With AF or atrial flutter <48 h and low thromboembolic risk, IV heparin, LMWH, a new oral anticoagulant, or no antithrombotic may be considered for cardioversion	IIb	C

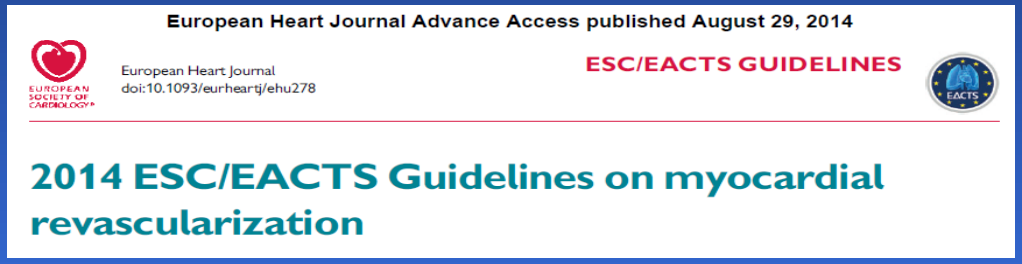
FA con CHA_2DS_2-Vasc ≥2 e PTCA con STENT Per CAD stabile



HAS-BLED	STENT	Triplice NAO o AVK + ASA +Clopidogrel	Duplice NAO o AVK + ASA o clopidogrel
≤ 2	DES (BMS)	1 mese	Fino ad un anno
≥3	BMS (DES)	1 mese	Fino ad un anno

Classe IIa con *evidenza C*

FA con CHA_2DS_2-Vasc ≥2 e PTCA con STENT per SCA



HAS-BLED	STENT	Triplice NAO o AVK + ASA +Clopidogrel	Duplice NAO o AVK +ASA o clopidogrel
≤ 2	**DES** (MBS)	Fino a 6 mesi	Fino ad un anno
≥3	**BMS** (DES)	1 mese	Fino ad un anno

Classe IIa con *evidenza C*

Vantaggi degli Anticoagulanti Orali

- Elevata efficacia e sicurezza
- Significativa riduzione del rischio emorragico
- Dose - risposta prevedibile: dose fissa giornaliera
- Non necessità di monitoraggio dell'anticoagulazione
- Inizio e termine d'azione rapidi: non necessità di bridge con eparina
- Minime interazioni farmacologiche
- Assenza di interazioni alimentari

Di Pasquale G, Riva L. G Ital Cardiol 2011;12:556-65

Potenziali criticità' dei Nuovi Anticoagulanti Orali

- Necessità di nuovi test laboratoristici da eseguire in caso di eventi emorragici o trombotici
- Mancanza di antidoto in caso di sovradosaggio o emorragie
- Inizio e termine d'azione rapidi: potenziale svantaggio nei pazienti con bassa aderenza terapeutica
- Difficoltà di valutare l'aderenza del paziente alla terapia
- Possibile ridotta consapevolezza della terapia da parte del paziente

Di Pasquale G, Riva L. G Ital Cardiol 2011;12:556-65

MMG

- Identificare i pazienti potenzialmente meritevoli di NAO
- Eseguire l'intera valutazione preliminare alla prescrizione
- Controllare-ricontrollare test ematochimici di base
- Calcolare CHA_2DS_2-VASc e HAS-BLED
- Calcolare TTR (se utilizzatori di VKA)
- Inviare il paziente in consulenza
- Allegare documentazione necessaria
- Riprendere in carico il paziente per il follow-up

Centro prescrittore	
Medico prescrittore (nome e cognome)	
Tel.	
e-mail	

Cognome	In accordo alla normativa sulla privacy 196/2003, nel DB centrale il paziente sarà identificato solo dal codice che sarà assegnato automaticamente dal sistema	
Nome		
CF		
Data di nascita	*../../....*	***E*** *solo pazienti > 18 anni*
Sesso	M F	
Comune di nascita		
Estero		
Se estero indicare codice STP		
ASL di residenza		
ASL di domicilio se diverso		
Nome cognome di MMG		
Codice ASL MMG		

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Ai fini dell'eleggibilità bisogna rientrare ad una delle seguenti condizioni (1 OR 2 OR 3)

	E	**Paziente con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV)**	Si / No	**blocco**
1		*Combinazione di tutti e due i seguenti criteri (CHA_2DS_2-VASc ≥1 AND HAS-BLED >3)*		
	C	Scompenso cardiaco/disfunzione ventricolare sinistra (Congestive heart failure)	..	*combo con valori: 0 e 1*
	H	Ipertensione arteriosa (Hypertension)	..	*combo con valori: 0 e 1*
	A	Età ≥75 anni (Age)	..	*combo con valori: 0 e 2*
	D	Diabete mellito (Diabetes mellitus)	..	*combo con valori: 0 e 1*
	S	Pregresso ictus cerebrale/TIA/ Episodio trombo-embolico TE (Prior Stroke or TIA)	..	*combo con valori: 0 e 2*
	V	Malattie vascolari: precedente IM, malattia arteriosa periferica o placca aortica (Vascular disease)	..	*combo con valori: 0 e 1*
	A	Età 65-74 anni (Age)	..	*combo con valori: 0 e 1*
	Sc	Sesso femminile (Sex category: female gender)		*combo con valori: 0 e 1*
		Punteggio totale CHA_2DS_2-VASc	∑	***blocco se <1***
	H	**Ipertensione arteriosa (Hypertension)**	..	***combo con valori: 0 e 1***
	A	Alterata funzionalità renale (Abnormal renal function): dialisi, trapianto renale, creatinina sierica >200 µmol/L	..	*combo con valori: 0 e 1*
		Alterata funzionalità epatica (Abnormal liver function): cirrosi epatica, evidenza di insufficienza epatica (livelli di bilirubina di 2 volte superiori la norma, livelli di AST/ALT di 3 volte superiori la norma)	..	*combo con valori: 0 e 1*
	S	Pregresso ictus cerebrale (Stroke in past)	..	*combo con valori: 0 e 1*
	B	Storia di sanguinamento o diatesi emorragica o anemia (Bleeding)	..	*combo con valori: 0 e 2*
	L	Labile controllo dell'INR (INR instabile con tempo in range terapeutico <60%)	..	*combo con valori: 0 e 1*
	E	Età >65 anni (Elderly)	..	*combo con valori: 0 e 1*
	D	Terapia farmacologica (Drug Therapy): terapia concomitante con antiaggreganti piastrinici, FANS	..	*combo con valori: 0 e 1*
		Etilismo cronico (Alcohol intake)	..	*combo con valori: 0 e 1*
		Punteggio totale HAS-BLED	∑	***blocco se ≤ 3***
2	E	Il paziente è in terapia con anticoagulanti (farmaci antagonisti della vitamina K)?	Si / No	***blocco***
	Se si, indicare:			
	E	TTR negli ultimi 6 mesi (%)	..	***bloccante (TTR) >70%***
	O	INR >4 negli ultimi 6 mesi	..	
	O	INR <2 negli ultimi 6 mesi	..	
3	E	Il trattamento anticoagulante non è attuabile per difficoltà oggettive ad eseguire i controlli di INR?	Si / No	***bloccante***

Il paziente ha avuto:

O	Episodi emorragici (sanguinamenti)	*maggiori*
		minori
		nessuno
O	Infarto	Si
		No
O	Embolia	Si
		No
O	Attacco ischemico transiente (TIA)	Si
		No
O	Ictus	Si
		No

E	Il paziente continua il trattamento	Si	
		No	*blocca*

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Fine Trattamento

O	Data di FT	../../....	*Successiva al*
		Tossicità Trasferimento Perso al follow up Decesso del paziente	*Link RNFV*
O	Numero di PT ricevute prima di questa scheda	...	*Valore inseri*
O	Se motivo di FT è decesso indicare la causa del decesso:	Malattia Tossicità Altro	
	Se altro, indicare	...	*Testo libero*
	Se motivo di FT è decesso indicare la data del decesso:	../../....	

Proposta SIMG

Egregio Collega,
ti invio..... per valutare l'opportunità di prescrivere terapia con nuovi anticoagulanti (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, creatininemia); Cockroft & Gault = ...
- Sotto riportati i valori di CHA_2DS_2-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: .....

TOTALE =

Ulteriori elementi utili:
.....

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

Codice ASL .....

Follow-up dei pazienti in terapia con NAO

Follow-up Checks :

- **compliance**
- **eventi tromboembolici**
- **eventi emorragici**
- **eventi avversi**
- **farmaci concomitanti**
- **esami ematici (funzione renale)**

Parametri da considerare durante il follow-up (1, 3, 6 mese) dei pazienti con fibrillazione atriale in terapia con NAO

	Frequenza	Commenti
1. Compliance	Ogni visita	• Istruire il pz. a portare con sé il farmaco rimanente: annotare e calcolare l'aderenza media al trattamento • Educare il pz. circa l'importanza di una stretta osservanza dello schema di somministrazione • Informarlo sugli aiuti alla compliance (confezioni speciali, applicazioni per smartphone ecc.)
2. Trombo-embolismo	Ogni visita	• Circolazione sistemica (TIA, ictus, TE periferico) • Circolazione polmonare
3. Sanguinamento	Ogni visita	• Sanguinamenti "fastidiosi": sono possibili misure preventive? (PPI, emorroidectomia ecc.). Motivare il paziente a continuare diligentemente il trattamento anticoagulante • Sanguinamenti rischiosi o con impatto sulla qualità della vita: è possibile la prevenzione? Vi è necessità di rivedere l'indicazione o la dose di trattamento anticoagulante?
4. Altri effetti collaterali	Ogni visita	• Valutare attentamente la relazione con il NAO: decidere per il proseguo della terapia (e motivarlo), l'interruzione temporanea (con terapia "bridging") o la sostituzione del farmaco anticoagulante
5. Terapie concomitanti	Ogni visita	• Farmaci che necessitano di ricetta; farmaci da banco • Anamnesi attenta degli intervalli di somministrazione: anche l'uso temporaneo può essere rischioso!
6. Analisi di laboratorio	Ogni anno Ogni 6 mesi Ogni 3 mesi Al bisogno	• Emoglobina, funzionalità epatica e renale • Funzionalità renale se CrCl 30-60 ml/min, o se in trattamento con dabigatran ed età >75 anni o pz. fragile • Se CrCl 15-30 ml/min • Se compaiono condizioni che possono alterare la funzionalità renale o epatica

Heidbuchel H, et al. *Europace* 2013;15:625-51

Aderenza terapeutica

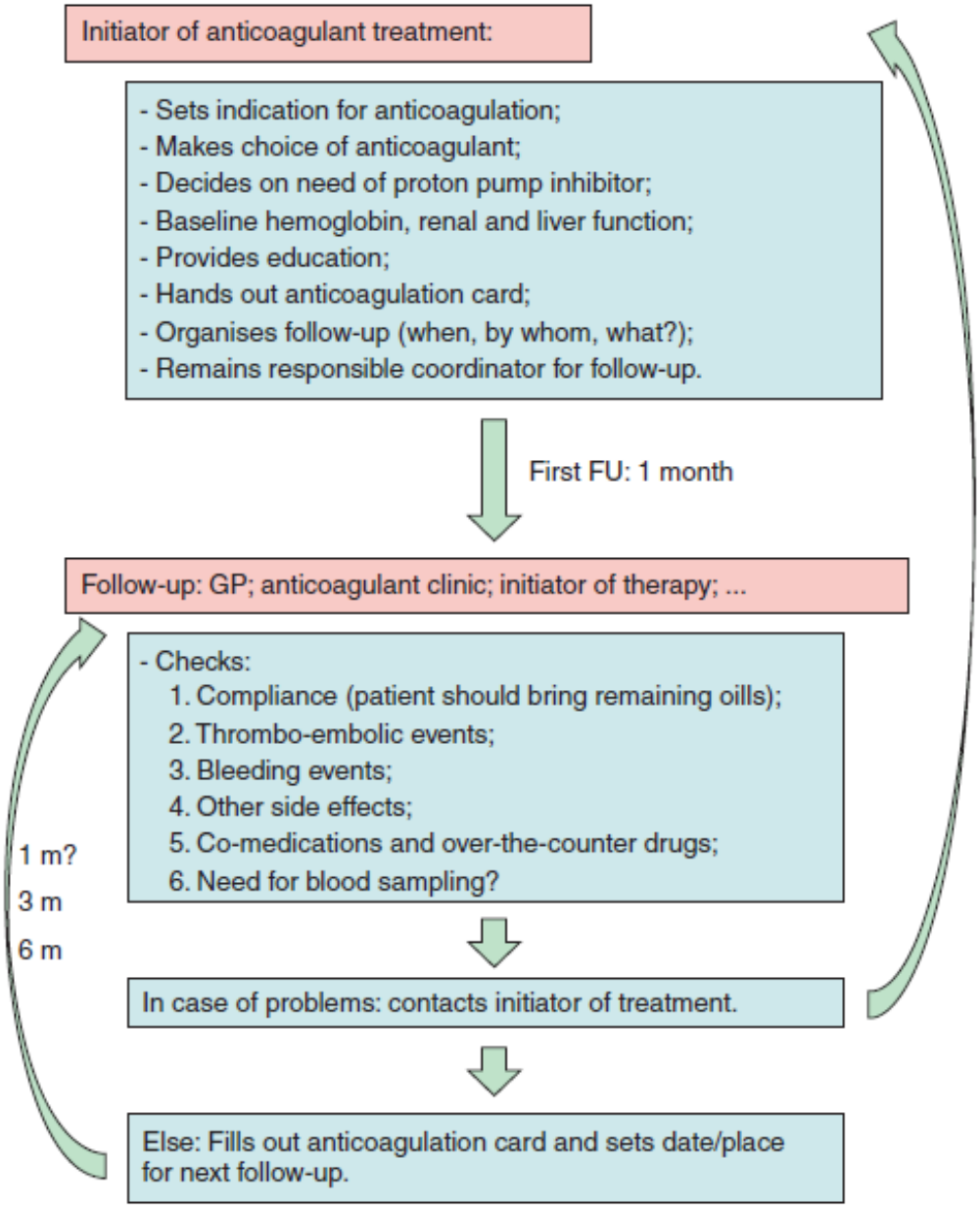
- Effetto antitrombotico **dell'AVK si riduce** per mancata assunzione, ma **si azzera** solo dopo qualche giorno di non-uso

- Effetto antitrombotico **dei NAO scompare rapidamente** per non-assunzione di una dose

Formula di Cockroft-Gault per il calcolo della clearance della creatinina

$$\frac{(140\text{-età}) \times \text{peso corporeo}}{(\text{creatininemia} \times 72)\ *}$$

* x 0.85 se donna



Heidbuchel H, et al. *Europace* 2013;15:625-51