

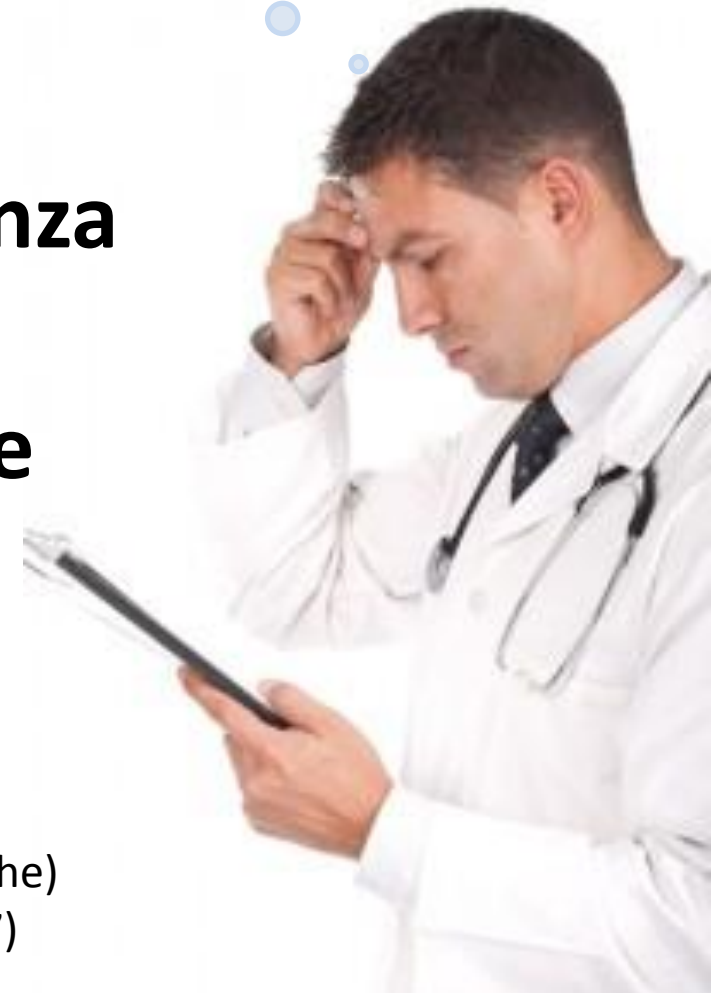
CHI scoagulare?
QUANDO scoagulare?
I N.A.O. cambiano
qualcosa?



CHI (perché) scoagulare?

- + 5 volte rischio di stroke**
(15-25 % causati da FANV)
- + 3 volte rischio di insufficienza cardiaca**
- + 2 volte rischio di sviluppare demenza**
- + 2 volte mortalità**

VALVOLARE (stenosi mitralica e protesi valvolari meccaniche)
Rischio elevatissimo di tromboembolismo e stroke (RR 17)



Che significa.....

🏠 Prevalenza FA 1-2%

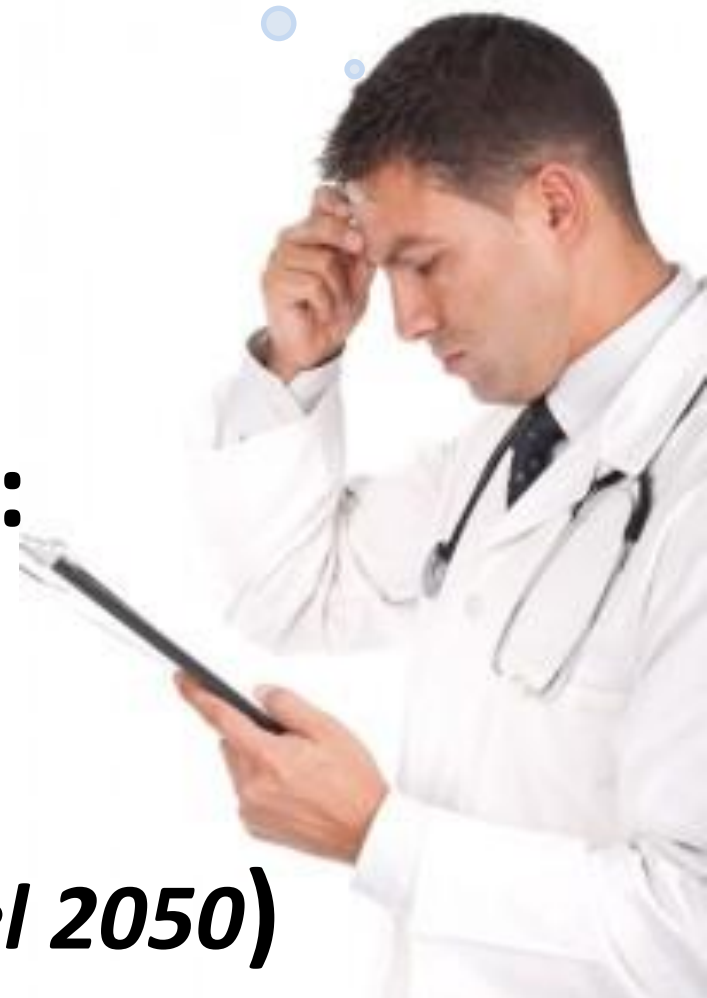
🏠🏠 (5%)

🏠 Distribuzione per età:

1% <60aa

>12% 75-84aa

>33% >84aa 🏠🏠 (50% nel 2050)





CHI..... più a rischio?

ETT:

Disfunzione sistolica del VS

Ejection factor and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley AF Project. Eur J Heart Fail 2012; 14: 295-301.

ETE:

- 1. trombosi atriale** (RR 2,5_p=0,04)
 - 2. ecocontrasto spontaneo "smoke"** (RR 3,7_p<0,001)
 - 3. velocità di svuotamento auricolare** (<20cm/s) (RR 1,7_p<0,01)
- 1. placche aortiche complesse AOasc-arco** (RR 2,1_p<0,001)

Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Ann Intern Med. 1998;128(8):639.

Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. Arch Intern Med. 1998;158(12):1316.





CHI... quanti anni ha?

🏠 **>65aa RR 1.4% per decade**

🏠 **<60aa no FR rischio ictus bassissimo
(1,3% in 15aa)**

🏠 **≤65aa rischio basso (RR 1%),
ma con 1 FR RR 4% per anno**

Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation.
Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med. 1994;154(13):1449.)





CHI.... sesso?

Sesso Femminile

🏠 **Rischio modestamente maggiore**
(aggiustato per eventi tromboembolici, I.c. >95%)

Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. BMJ. 2012;344:e3522.

🏠 **Maggiore per donne di età >75aa**

Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. JAMA. 1998;279(16):1273
Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with AF: nationwide cohort study. Br. Med. J. 2011; 342.



CHI... comorbidity?

🏠 **Storia di ictus/TIA** (RR 2.5/aa)

🏠 **Diabete** (RR 1,7/aa)

🏠 **Ipertensione arteriosa** (RR 2/aa)

Evidenze per target PAm > 160/95 mmHg, poche con i target di definizione attuali

🏠 **Vasculopatia**

Evidenze per IMA e per arteriopatia periferica, non per angina



CHI.... quindi?

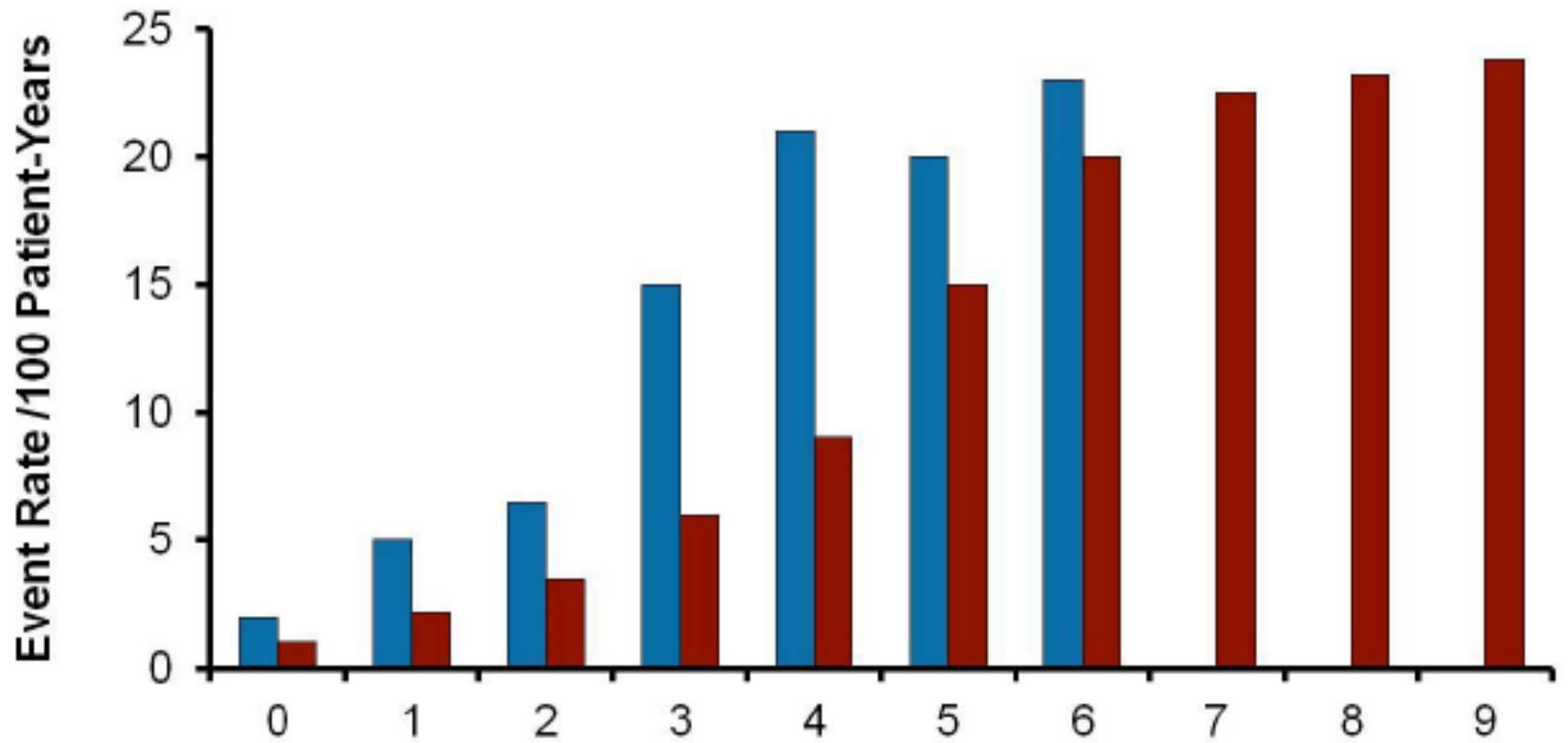


principali LG (ESC, AHA, NICE, APRS) suggeriscono
migliore l'approccio:

CHA2DS2VASC (Cardiac failure, Hypertension,
Age >75x2, Diabetes, Strokex2, Vascular disease, Age>65,
Sexcategory

⏏ (LG ESC) “*identifica i truly no risk!*”
da qui la raccomandazione di trattare se
 $CHA2DS2VASC \geq 1$





■ CHADS ₂	1.67	4.75	7.34	15.47	21.55	19.71	22.36			
■ CHA ₂ DS ₂ -VASc	0.78	2.01	3.71	5.92	9.27	15.26	19.74	21.5	22.38	23.64

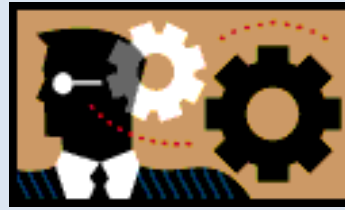
CHI..... NO?



🏠 NO PROFILASSI:

- ✓ M F
- ✓ <65aa
- ✓ lone FA
- ✓ no FR





LE LG SUGGERISCONO: CHA2DS2VASc

0 nessuna terapia

>=1 ESC

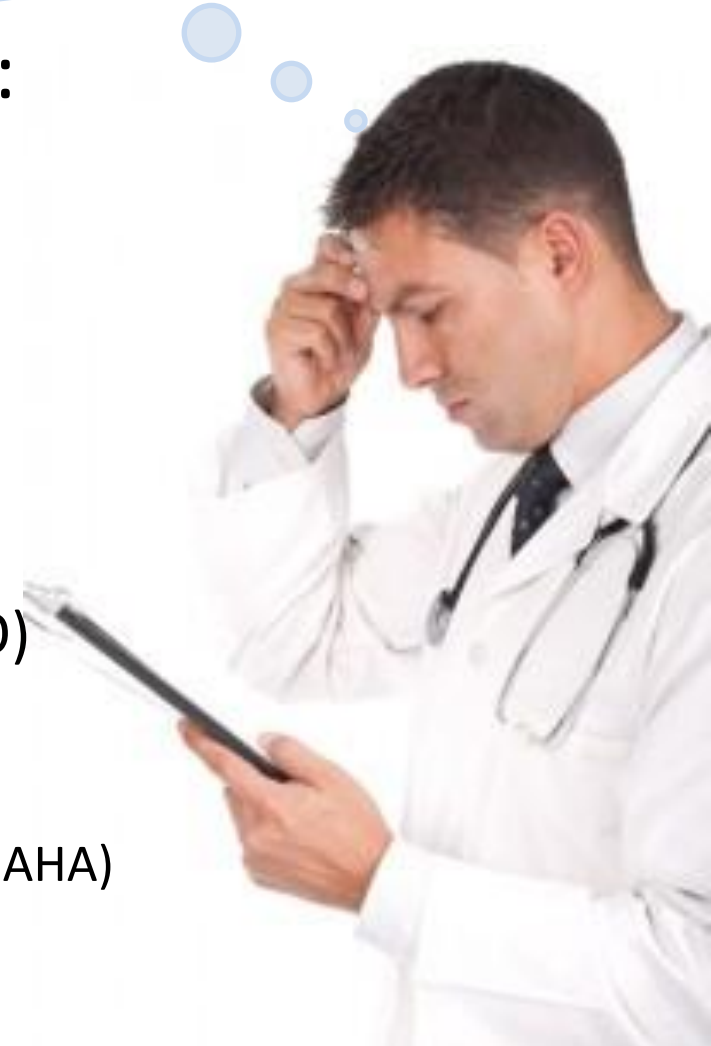
>=2 AHA, NICE, APRS

(1: AHA nulla o TAO o ASA, NICE nulla o TAO)

SWITCH NAO: se RRT<70%: (ESC, AHA, NICE)

ASA: se il soggetto non intende utilizzare TAO (ESC, AHA)

no ASA: per prevenzione ictus (NICE)



QUANDO.... scoagulare?



Dicembre 2012

Fibrillazione atriale
diffondere le conoscenze e migliorare le cure

INTRODUZIONE

Un caso emblematico di quanto siano sottoutilizzate le potenzialità della prevenzione contro le patologie gravi

di **Ketty Vaccaro** *

I Censis ha raccolto con grande entusiasmo l'opportunità di realizzare questa indagine e fornire un contributo concreto alla riflessione e alla discussione pubblica. stati evidenziati il livello di consapevolezza rispetto alla patologia, le difficoltà e i bisogni assistenziali di chi ne è colpito. A fronte di una immagine sociale molto vaga della malattia, basti ricord

QUADERNI

indagine prodotta da un gruppo indipendente di esperti italiani in collaborazione con il Censis



L'indagine



3 gruppi: 1000 cittadini, 300 mmg, 1200 soggetti affetti da FANV

Non si calcola il rischio cardiovascolare nei soggetti con FANV:
44,3%

Il rischio si determina con score numerico:
40%

Il curante fornisce al paziente e ai caregivers tutte le informazioni sulla condizione e sui rischi associati:
Si **63%**, quando richieste **3,7%**, mai **2,8%**

Chi prescrive la terapia anticoagulante:
Specialista **61%**, MMG **15%**, centro TAO **23%**

Specialisti



AUDIT e questionario

TREVISO: 21 medici su 28

NEW YORK: 22 medici su 22

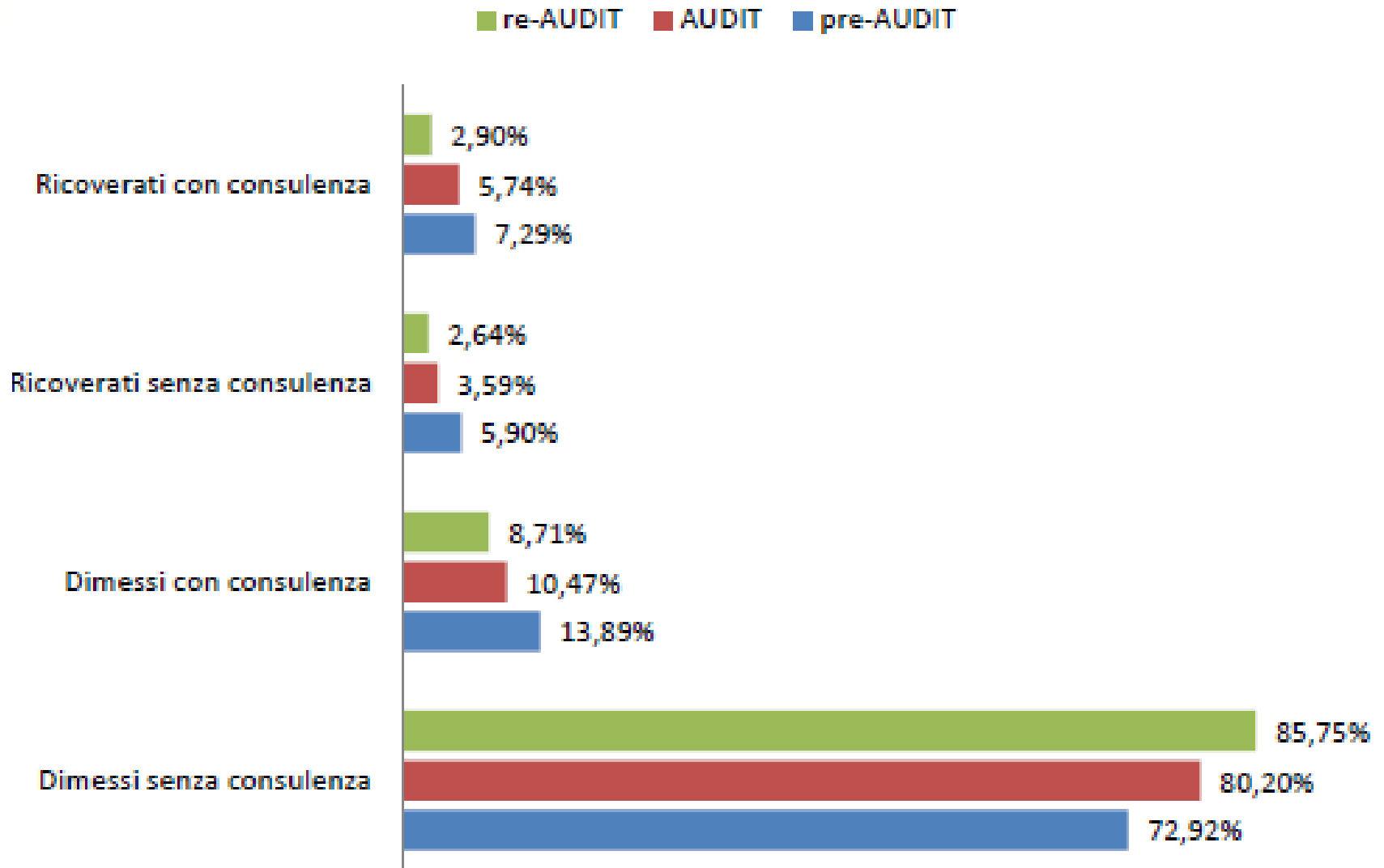
La gestione della FA-FLA in PS?	Treviso	NY
E' efficace	17	-
Non la ritengo efficace	1	-
Meglio inviare al cardiologo	3	-



- Pre-audit: 1/1/2011- 31/12/2011
- Audit: 1/03/2012 - 28/02/2013
- Re-audit: 1/11/2013 – 30/04/2014

AUDIT

Gestione della FA-FLA presso il pronto soccorso di Treviso

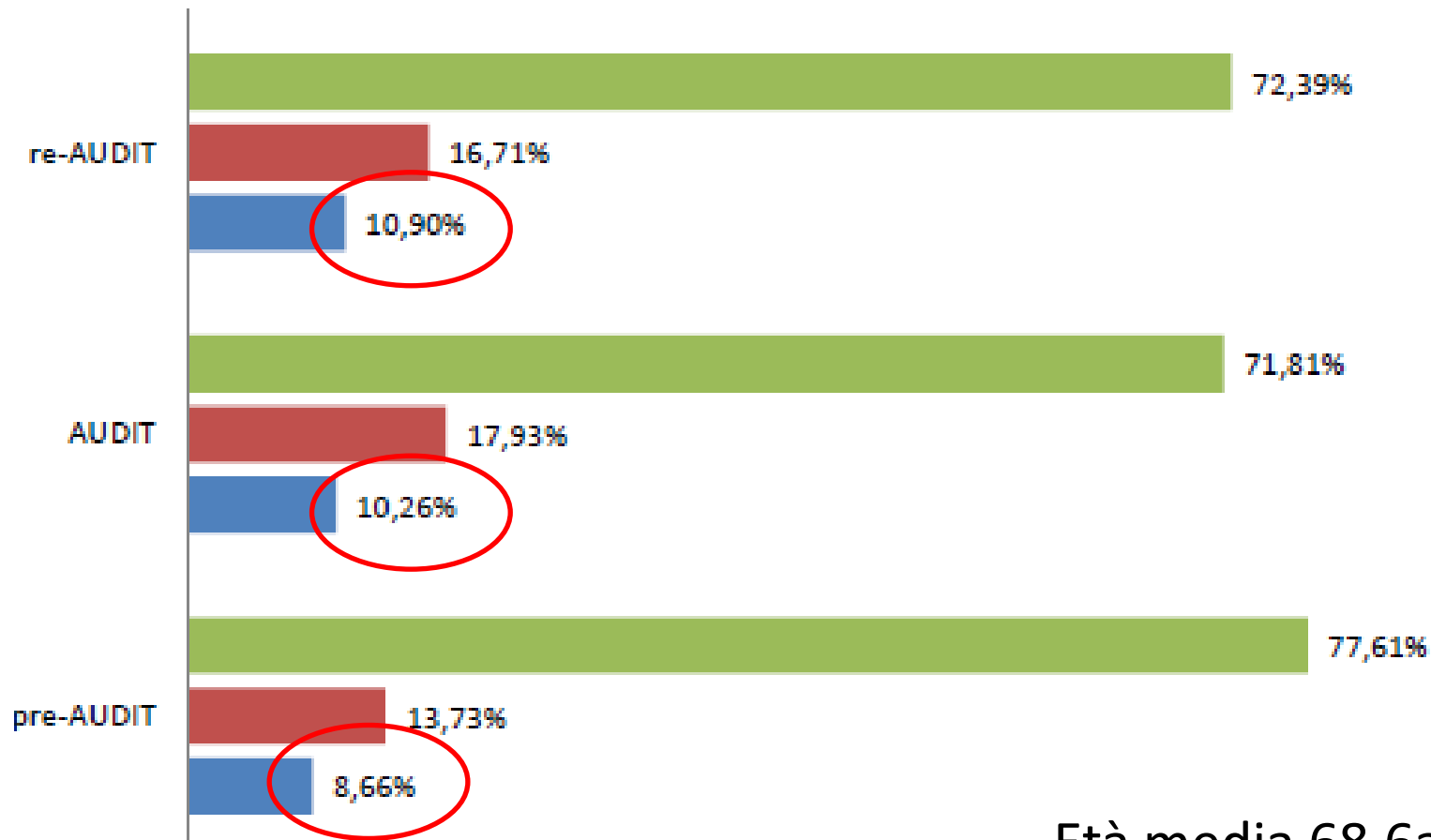


AUDIT

Gestione della FA-FLA presso il pronto soccorso di Treviso

CHA2DS2Vasc

■ ≥ 2 ■ 1 ■ 0



Età media 68,6aa \pm 13

AUDIT

Questionario

Come valuti il rischio nei soggetti con FA-FLA?	Treviso	NY
Score	20	21
Altro	-	-
Non lo valuto	1	1

AUDIT

Questionario

Informi il paziente circa il rischio e le possibili indicazioni terapeutiche?	Treviso	NY
Si	20	18
Demando al curante	-	-
Invio allo specialista	1	3

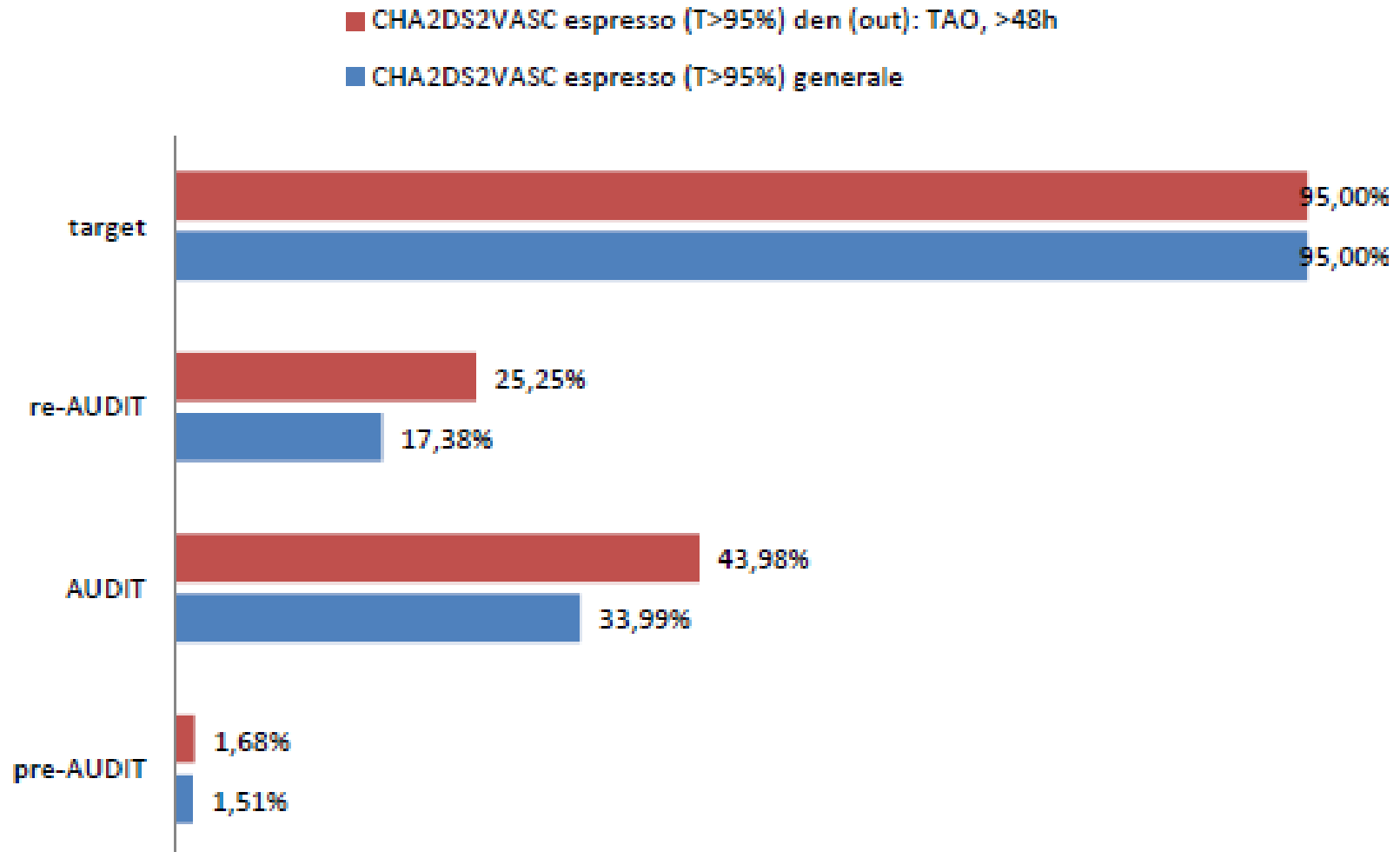
AUDIT

Questionario

Chi pensi debba prendere in considerazione l'anticoagulazione?	Treviso	NY
Il medico di PS	17	7
Lo specialista	1	13
Il MMG	3	2

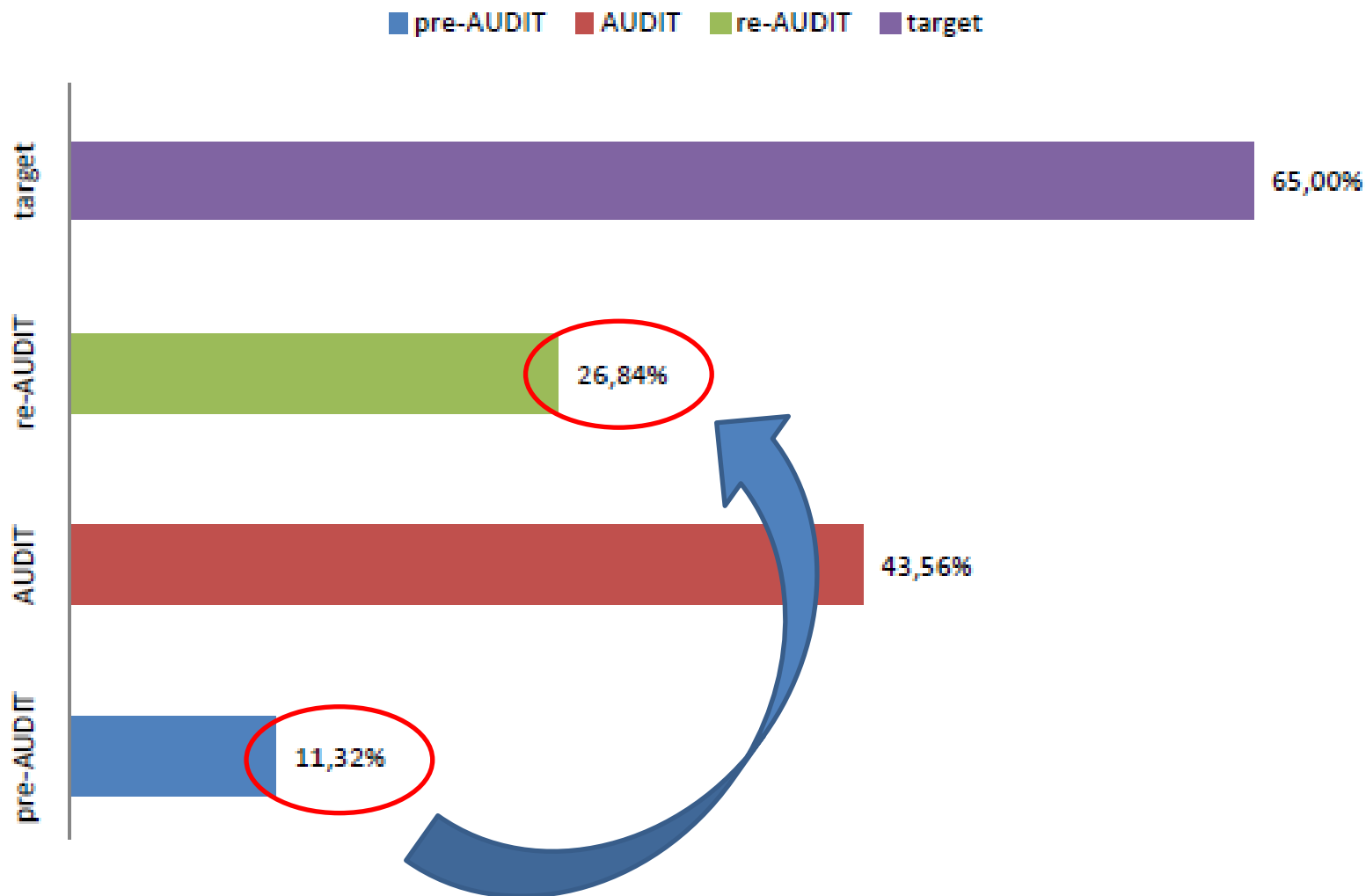
AUDIT

Gestione della FA-FLA presso il pronto soccorso di Treviso CHAD2DS2Vasc espresso in cartella



AUDIT

Gestione della FA-FLA presso il pronto soccorso di Treviso
Profilassi in dimissione FANV<48h (denOUT: TAO)



AUDIT

Gestione della FA-FLA presso il pronto soccorso di Treviso CHAD2DS2Vasc espresso in reminder

Azienda ULSS 9 - Treviso - UOC Medicina d'Urgenza Pronto Soccorso - Direttore M. Sacher

CHECK-LIST CARDIOVERSIONE v1/2012

ETICHETTA PZ		OPERATORI 1. _____ 3. _____ 2. _____ 4. _____		CV ELETTRICA	
PARTE COMUNE		CV FARMACOLOGICA		1- PREPARAZIONE	
SINTOMI <input type="checkbox"/> INSTABILE <input type="checkbox"/> STABILE, EHRA (segna il grado): ① asintomatico ② sintomi che non interferiscono con attività quotidiane (lievi) ③ sintomi che interferiscono con attività quotidiane (intensivi) ④ sintomi che interrompono le attività quotidiane (disabilitanti)		MONITORAGGIO <input type="checkbox"/> Collega e imposta PA ogni 5 minuti <input type="checkbox"/> Collega saturi metro <input type="checkbox"/> Collega elettrodi <input type="checkbox"/> Collega a telemetria <input type="checkbox"/> Verifica bioumorali (kaliemia)		<input type="checkbox"/> Raccogli Consenso Informato <input type="checkbox"/> Verifica paziente a digiuno da almeno 8 ore <input type="checkbox"/> Rimozione di tutti i gioielli <input type="checkbox"/> Posizionamento 2 accessi venosi-rubinetto+SF 500 <input type="checkbox"/> Posizionamento paziente con capo 30-40° <input type="checkbox"/> Verifica Via Aerea Difficile <input type="checkbox"/> Preparazione: <input type="checkbox"/> Carrello Vie Aeree (Guedel disp.) <input type="checkbox"/> Ambu/Respir (o via aerea) + O2 + splanometria <input type="checkbox"/> Preparazione farmaci: <input type="checkbox"/> Collegamento al monitor in Ant/Post <input type="checkbox"/> Accensione defibrillatore + Attivazione SYNC <input type="checkbox"/> Selezione modalità cardioversione SYNC	
INSORGENZA <input type="checkbox"/> > di 48 ore <input type="checkbox"/> < di 48 ore		DILUIZIONE FARMACO (Secondo schema) <input type="checkbox"/> Propafenone: 2mg/kg in 10-20' in 250 G5% <input type="checkbox"/> Flecainide: 2mg/kg in 10' in 250 G5% <input type="checkbox"/> Amiodarone: 150 mg in 10' in 100 G5% <input type="checkbox"/> Carico Amiodarone: 1mg min in 6h (2fl) + 0,5 mg min in 18h (4fl) in 500 G5% (ATTENZIONE: provoca ipotensione e flebiti, monitorare durante l'infusione)		<input type="checkbox"/> Num.: n. casi CHA2DS2VASC espresso <input type="checkbox"/> Den.: n. casi validi	
SOMMINISTRAZIONE EPARINA BPM <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		SOMMINISTRAZIONE FARMACO <input type="checkbox"/> Inizio ore: _____ <input type="checkbox"/> Fine ore: _____		<input type="checkbox"/> Preossigenazione (O2 100% in maschera ambu per 5') <input type="checkbox"/> Premedicazione/analgesia (segnare farmaci/dose) <input type="checkbox"/> Sedazione (segnare farmaci/dose)	
PROFILASSI TROMBOEMBOLICA <input type="checkbox"/> CHA2DS2_VASC _____ <input type="checkbox"/> HASBLED _____ <input type="checkbox"/> Profilassi antitrombotica suggerita <input type="checkbox"/> Profilassi antitrombotica prescritta <input type="checkbox"/> Profilassi già in corso (qualsiasi) <input type="checkbox"/> NO Profilassi antitrombotica		MONITORAGGIO CENTRALIZZATO <input type="checkbox"/> Per almeno 3 ore		<input type="checkbox"/> Verifica sedazione <input type="checkbox"/> Posizionamento piastre lubrificate con gel <input type="checkbox"/> Caricamento defibrillatore con piastre sul paziente <input type="checkbox"/> VIA TUTTI gli operatori siano lontani del paziente <input type="checkbox"/> SHOCK: <input type="checkbox"/> Controllo polso per verificare ritmo e circolo <input type="checkbox"/> Ripristino ritmo <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Valutazione/Assistenza AB fino al risveglio del paziente <input type="checkbox"/> Valutazione dello stato neurologico	
PROGRAMMATTA CARDIOVERSIONE (in elezione al centro cardiologico) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO (decisa CRONICIZZAZIONE) spunta i <input type="checkbox"/> solo se eseguiti		RIPRISTINO DEL RITMO <input type="checkbox"/> SI (esecuzione ECG 12 derivazioni) <input type="checkbox"/> NO		3- POST-PROCEDURA <input type="checkbox"/> Posizionamento O2 in mascherone con FiO2 del 40% <input type="checkbox"/> Esecuzione ECG a 12 derivazioni <input type="checkbox"/> Posizionamento braccio sinistro dello staff del centro	
				4-COMPLI <input type="checkbox"/> Ipotensione <input type="checkbox"/> Desaturazione <input type="checkbox"/> Aritmie-FV	

>95%

79,9%

65%

62,6%

NAO?

Warfarina 1954
↓64% ictus ↓26%
mortalità vs placebo
↓39% ictus vs ASA

NAO
2010....
71.683 pz

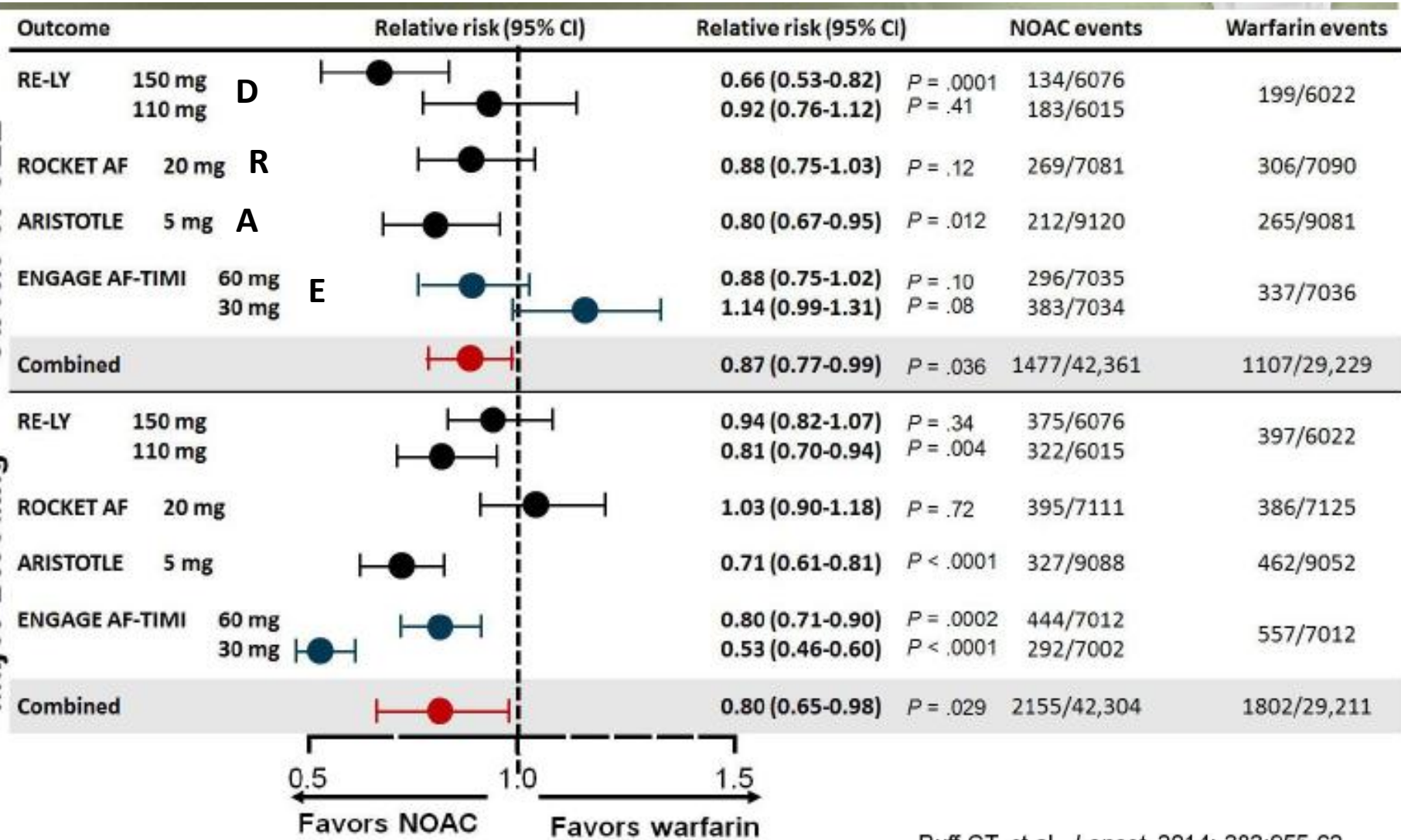
🏠 **Non inferiori/superiori vs W**
Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban,
Edoxaban (*RELY, Rocket AF, Aristotle, Engage AF*)



NAO?

Stroke or SEE

Major Bleeding



NAO?

Warfarina 1954
↓ 64% ictus ↓ 26%
mortalità vs placebo
↓ 39% ictus vs ASA

NAO
2010....
71.683 pz

🏠 non inferiori/superiori vs W

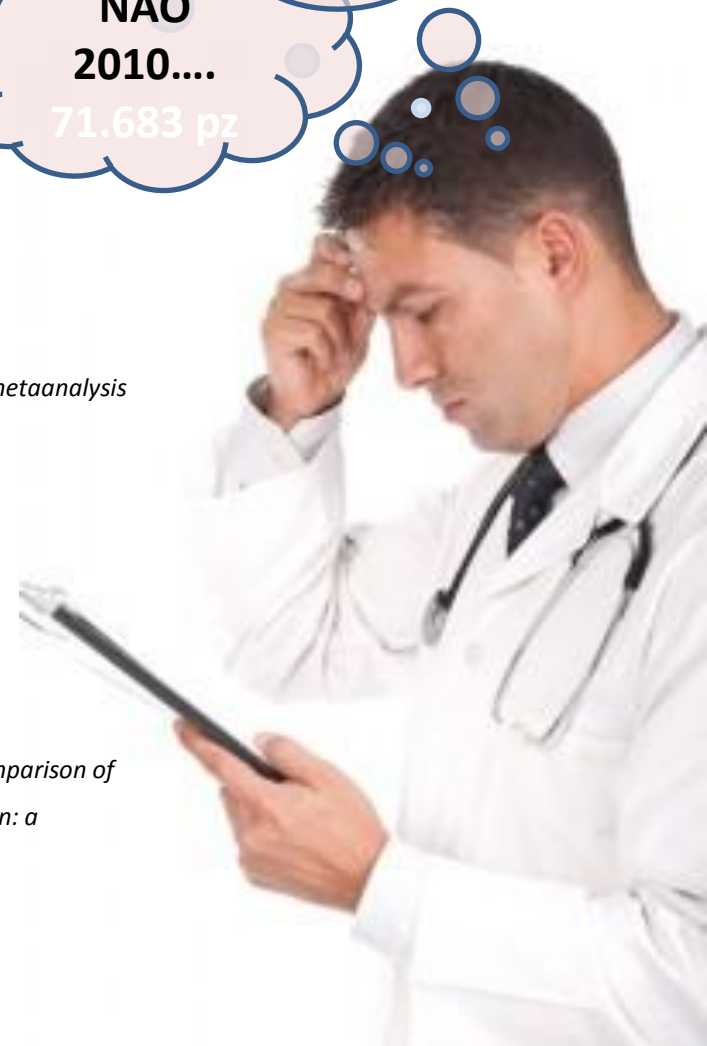
🏠 ↓ ictus dal 4.7% al 3.3% (NNT 71)

Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GJH. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a metaanalysis of randomized trials. J Am Geriatr Soc. 2014;62:857-864.

🏠 ↓ mortalità

▪ Apixaban (Mortalità totale, ARISTOTLE)

▪ Dabigatran (10%) (*Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis of randomised trials. Lancet. 2014;383:955-962.*)



NAO?

	All Cause Mortality Risk Ratio (95% CI)	Major Bleeding Risk Ratio (95% CI)
RE-LY (150 mg)	0.88 (0.77-1.00)	0.94 (0.82-1.07)
ROCKET AF	0.92 (0.82-1.03)	1.03 (0.90-1.18)
ARISTOTLE	0.89 (0.80-0.99)	0.71 (0.61-0.81)
ENGAGE AF-TIMI 48 (60 mg)	0.92 (0.83-1.01)	0.80 (0.71-0.90)
Combined (Random effects mode)	0.90 (0.85-0.95) <i>P</i> = .003	0.86 (0.73-1.00) <i>P</i> = .06
N = 58,498		Heterogeneity <i>P</i> = .001

E il rischio emorragico?

🏠 **30-40% >75aa** (nei diversi trial)

🏠 **ICH NAO meglio di Warfarina**

Connolly S, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-1151

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-891

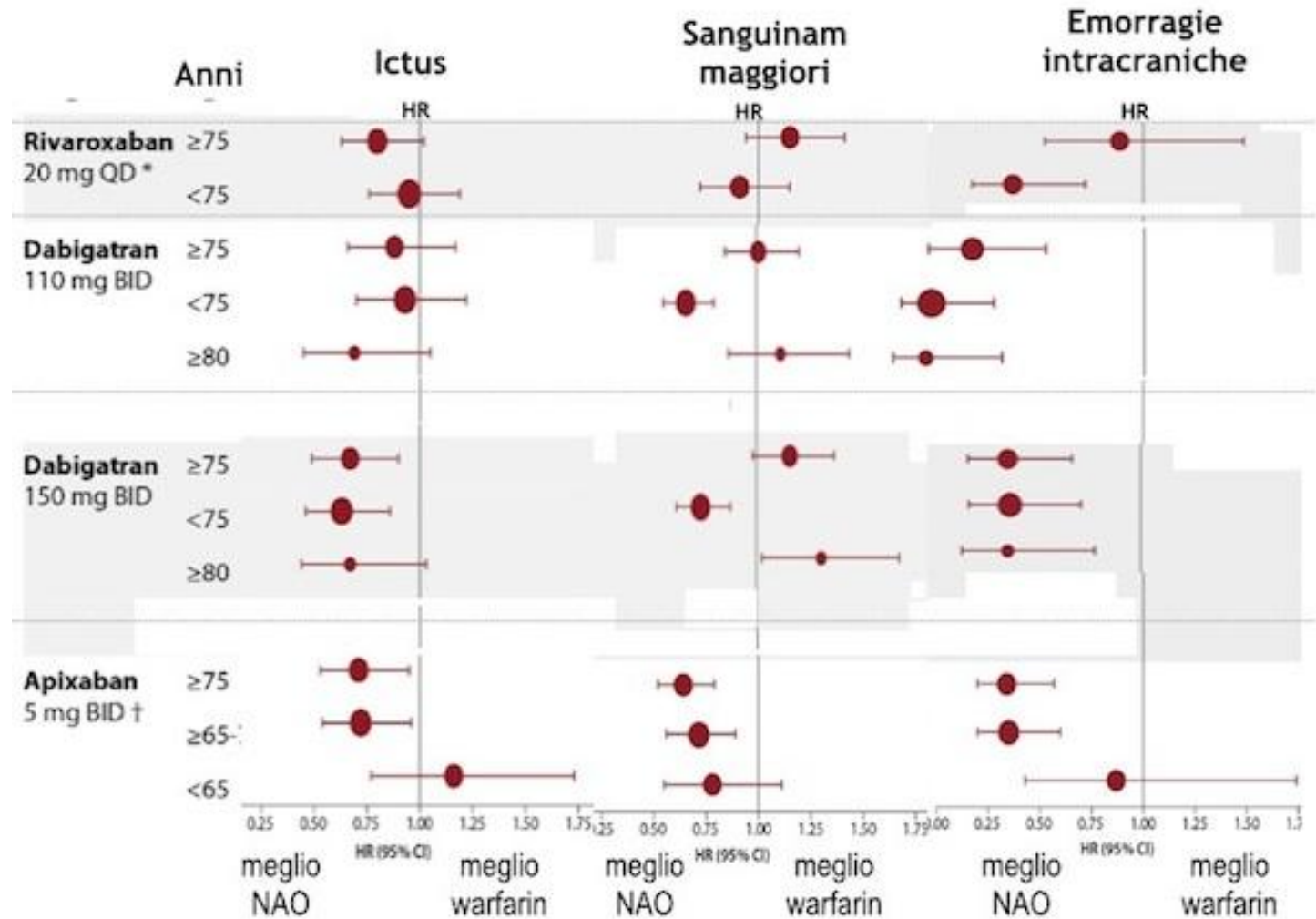
Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-992

🏠 **Sanguinamenti maggiori:**

Profili diversi per NOAc e Dosaggi

Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GJH. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a metaanalysis of randomized trials. J Am Geriatr Soc. 2014;62:857-864.





Barco S, Cheung YW, Eikelboom JW, Coppens M. New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Pract Clin Haematol* 2013 Jun;26(2):215-24

Anziani ?

🏠 TAO poco prescritta (età e timore sanguinamento)

Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP, et al. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: the ATA AF study. Int J Cardiol 2013;167:2895-903.
Scowcroft AC, Lee S, Mant J. Thromboprophylaxis of elderly patients with AF in the UK: an analysis using the General Practice Research Database (GPRD) 2000-2009. Heart 2013 Jan; 99(2): 127-32.

🏠 Ultraottantenni: 🏠 FANV


Arowolaju A 2nd, Gillum RF. A new decline in hospitalization with atrial fibrillation among the elderly. Am J Med. 2013;126:455-457.

🏠 Beneficio α età

Singer DE, Chang Y, Fang MC. The net clinical benefit of earfarin in atrial fibrillation. Ann Intern Med 2009 151: 297-305



In conclusione...



Risolvono svantaggi della TAO coi WKA Migliore aderenza	
Miglior profilo di sicurezza	Il rischio emorragico persiste Non esistono test attendibili
Minori interazioni farmacologiche	Ancora pochi dati
Probabile economico impatto positivo	Ma molte categorie sono escluse..



CHI... NO/ni?

🏠 **NO/ni: FA VALVOLARE**



EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary[†]

Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme¹, Marco Alings², Matthias Antz³, Werner Hacke⁴, Jonas Oldgren⁵, Peter Sinnaeve¹, A. John Camm⁶, and Paulus Kirchhof^{7,8}

- Definite contraindication for NOAC therapy
 - Prosthetic valves
 - Moderate to severe mitral regurgitation (most often rheumatic)
 - Rationale
 - Excluded from phase 3 trials
 - Adverse outcome with dabigatran after prosthetic valve surgery^a
 - No clinical data with any of the Xa-inhibitors
- Likely eligible
 - Other native valve disease
 - 14.1-26.4% had more than moderate VD, with similar outcomes^{b, c}
 - Note: severe aortic stenosis: excluded from RE-LY and few in other trials
 - Bioprosthetic valves or after valve repair
 - But limited prospective data (n=251 [1.4%] in ARISTOTLE)^c
 - Maybe excluding the first weeks postoperatively

CHI... NO/ni?

🏠 **NO: FA VALVOLARE**

🏠 **NO/ni: Insufficienza renale**
(no se clearance $<30\text{ml/min}$)

🏠 **NO/ni: TAO**

- ✓ RRT $>70\%$
- ✓ senza eventi
- ✓ che non desiderano cambiare



Ho dei limiti di prescrizione?



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. 146 DEL 19 AGO. 2014

OGGETTO: Indicazioni operative per la terapia con i Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)
Integrazione del Decreto n. 75 del 25 luglio 2013.



Regione Emilia-Romagna

**Documento regionale di indirizzo
dei nuovi anticoagulanti orali (NAO)**
nella prevenzione del cardioembolismo
nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare

Regione Lazio

**Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali
(NAO)**
nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente
con fibrillazione atriale non valvolare



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

Terapia NAO

Documento di indirizzo per la gestione del
paziente con fibrillazione atriale non
valvolare da avviare alla terapia con i nuovi
anticoagulanti orali



CHI... SI?

Decisione individualizzata:

🏠 **caratteristiche e preferenze del
paziente**

🏠 **compliance e rischio**

🏠 **costi e normativa**





🏠 **Facili: possibile migliore
aderenza ma BiD (De A)**

🏠 **Breve emivita**

🏠 **Monitoraggio attento della
funzione renale**

🏠 **Rispetto dei dosaggi suggeriti**





GRAZIE !



anfavaro@ulss.tv.it

favaro_andrea@fastwebnet.it

Che faccio in caso di emergenza emorragica?

SANGUINAMENTI LIEVI:

 Ritardo di 12h o salto della dose se bis in die.

ALTRI SANGUINAMENTI:

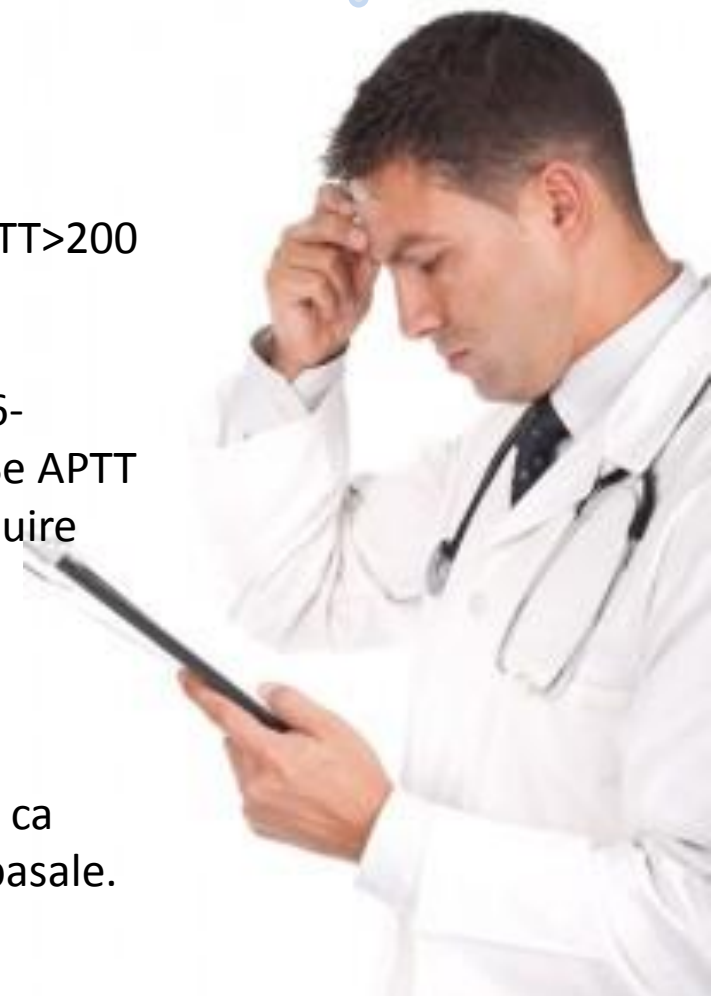
 Accertarsi dell'orario dell'ultima somministrazione

TEST DABIGATRAN:

1. **dTT (tempo di trombina)**, se normale non attività farmacologica, la ditta dichiara rischio emorragico se $dTT > 200$ ng/mL a valle ($> 10h$ dall'ultima somministrazione)
2. Valutazione del **APTT** (2^a scelta, più approssimativo):
(Dabigatran 150mgx2 comporta incremento di circa 1,6-2,0/basale, Dabigatran 110mgx2 circa 1,4-1,7/basale. Se APTT normale e emergenza può comunque essere utile eseguire dTT.)



TEST RIVAROXABAN/APIXABAN

1. **Attività anti Xa**
2. Valutazione **PT e APTT** (2^a scelta, più approssimativo):
Rivaroxaban 10mg/die (concentrazione farmaco attesa ca 200ng/mL) comporta incremento PT e APTT circa 1,5/basale.
APIXABAN minimo effetto su questi test







Che faccio in caso di emergenza emorragica?

TRATTAMENTO:

-  PCC 3 o, meglio, 4 fattori 30-50 UI/kg giudicato beneficio probabile
-  Fattore VIIa (Novoseven/Niastase) giudicato beneficio possibile

NB: il plasma fresco congelato è giudicato inefficace

-  considerare emodialisi se Dabigatran
-  mantenimento dell'output urinario
-  carbone vegetale (se assunzione <2h)
-  piastrine se conta < 70-80x10⁹/L



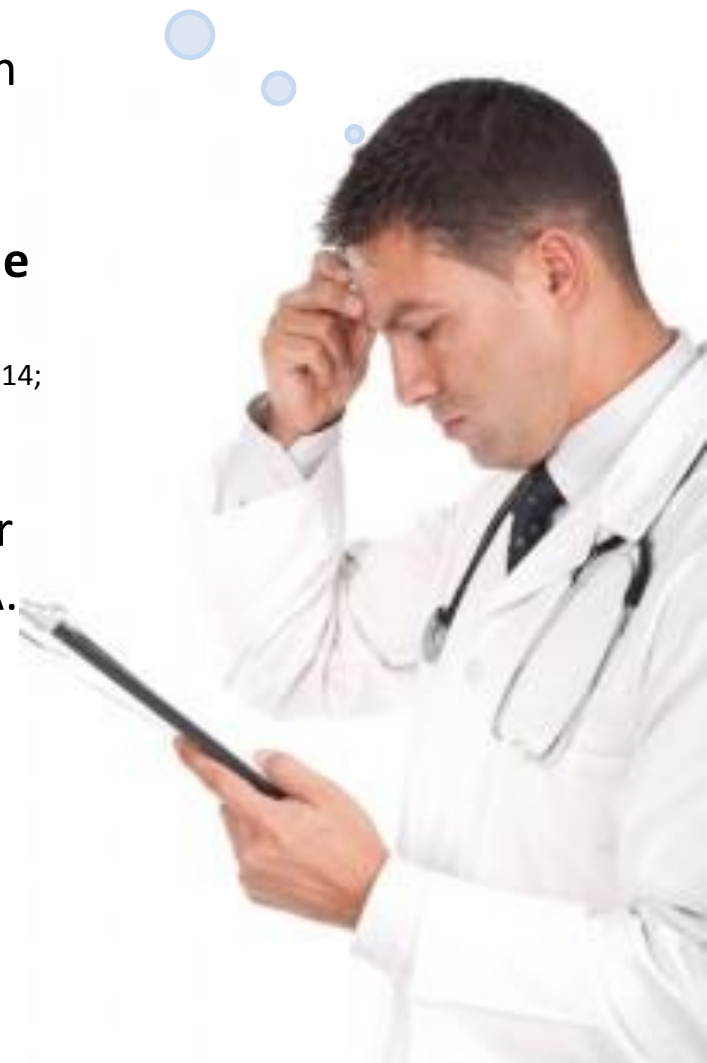
Potrei utilizzare ASA?

Studio retrospettivo registro svedese incrociato con il registro di prescrizione farmacologica (2005-2009). 115.185 pz FA: 58.671 ASA e 56.514 senza trattamenti. FW medio 1,5aa. **ASA > rischio stroke e tromboembolismo.**

Atrial fibrillation patients do not benefit from ASA. Sjalander et Al. Europace. May 2014; 16(5): 631-8

AVERROES (Apixaban 5mgx2 vs ASA 81-324mg per warfarina controindicata). Doppio cieco. 5599pz FA. FW medio 1,1aa. **Sospensione dello studio per evidenza di significativa riduzione di stroke ed embolismi sistemici fra i due bracci.**

Apixaban in patients with AF. Connolly et al. NEJM 2011; 364(9): 806-17



Important Drug-Drug Interactions With NOACs

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp weak CYP3A4	+ 18%	No data	No effect	No effect
Digoxin	P-gp	No effect	No data	No effect	No effect
Verapamil	P-gp weak CYP3A4	+ 12%-180% Reduce dose, take together	No data	+ 53% (SR) Reduce dose	Minor effect; use with caution if CrCL 15-50 mL/min
Diltiazem	P-gp weak CYP3A4	No effect	+ 40%	No data	Minor effect; use with caution if CrCL 15-50 mL/min
Quinidine	P-gp	+ 50%	No data	+ 80% Reduce dose	+50%
Amiodarone	P-gp	+ 12%-60%	No data	No effect	Minor effect; use with caution if CrCL 15-50 mL/min
Dronedarone	P-gp weak CYP3A4	+ 70%-100%	No data	+ 88% Reduce dose	No data yet

Comparative Pharmacology

Characteristic	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Target	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Thrombin
Prodrug	No	No	No	Yes
Bioavailability, %	66 (100% with food)	50	62	3-7
Dosing	Once daily	Twice daily	Once daily	Twice daily
Half life, h	7-11	12	9-11	12-17
Renal, %	33 (66)	25	50	80
Interactions	3A4/P-gp	3A4/P-gp	P-gp	P-gp