

IL PAZIENTE FRAGILE IN CARDIOLOGIA

CARDIOLOGI E MEDICI DI MEDICINA GENERALE IN RETE

# **FIBRILLAZIONE ATRIALE: QUALI PAZIENTI ANTICOAGULARE E COME**

Dott. Alberto De Salvia

S.S. Elettrostimolazione

S.C. Cardiologia – Osp. San Giovanni Bosco

Torino, 9-11-2019

# PERCHE' ANTICOAGULAZIONE NELL'FA

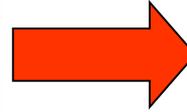
La Fa è presente nel ~3% della popolazione adulta

- < 0,5% 40-50 anni
- 5-15% a 80 anni
- L'incidenza raddoppierà nei prossimi 50 anni
- ¼ dei quarantenni di oggi svilupperà Fa nel corso della vita!

CONDIZIONI FAVORENTI: CAD, ipertensione, obesità, diabete, scompenso cardiaco, valvulopatie, IRC.....

# CORRELATI CLINICI DELL'FA

Event	Association with AF
Death	Increased mortality, especially cardiovascular mortality due to sudden death, heart failure or stroke.
Stroke	20–30% of all strokes are due to AF. A growing number of patients with stroke are diagnosed with 'silent', paroxysmal AF.
Hospitalizations	10–40% of AF patients are hospitalized every year.
Quality of life	Quality of life is impaired in AF patients independent of other cardiovascular conditions.
Left ventricular dysfunction and heart failure	Left ventricular dysfunction is found in 20–30% of all AF patients. AF causes or aggravates LV dysfunction in many AF patients, while others have completely preserved LV function despite long-standing AF.
Cognitive decline and vascular dementia	Cognitive decline and vascular dementia can develop even in anticoagulated AF patients. Brain white matter lesions are more common in AF patients than in patients without AF.



L'Fa aumenta di 5 volte il rischio di stroke

- Piu' gravi
- Alta ricorrenza (7-10% anno in assenza di altri fattori di rischio)
- Costo 1,5 volte superiore a stroke di altra causa

AF = atrial fibrillation; LV = left ventricular.

**LA TERAPIA ANTICOAGULANTE (VK/NAO) E' L'UNICA STRATEGIA CHE RIDUCA MORTALITA' E STROKE. TUTTE LE ALTRE TERAPIE RIDUCONO SOLO I SINTOMI E IL DETERIORAMENTO DI FUNZIONE CARDIACA**

ESC GUIDELINES ON FA 2012 - 2016

AHA/ACC GUIDELINES ON FA 2014

AHA / ASA GUIDELINE FOR PREVENTION OF STROKE

# TERAPIA DELL'FA

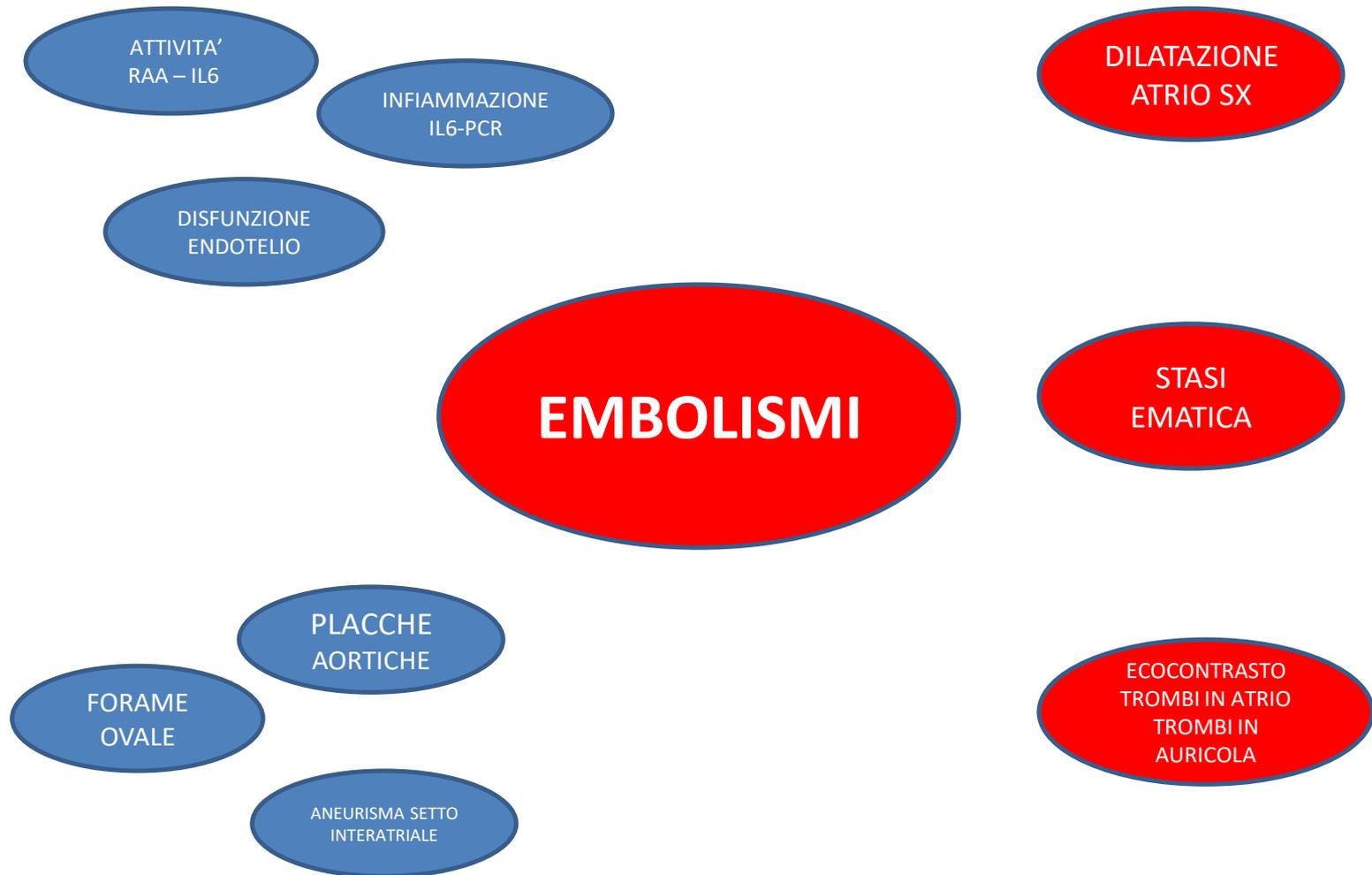
**Table 10** Goal-based follow-up

Category	Intervention	Follow-up aspects	Performance indicator (examples)
Prognostic	Comorbidity control (relevant examples given)	Obesity Arterial hypertension Heart failure Coronary artery disease  Diabetes Valvular heart disease	Weight loss Blood pressure control Heart failure therapy and hospitalizations Statin and antiplatelet therapy; revascularization Glycaemic control Valve repair or replacement
Prognostic	Anticoagulation	Indication (risk profile; timing, e.g. post-cardioversion). Adherence (NOAC or VKA) and INR (if VKA). NOAC dosing (co-medications; age; weight; renal function).	Stroke Bleeding Mortality
Mainly symptomatic Partly prognostic	Rate control	Symptoms Average resting heart rate <110 bpm	Modified EHRA score Heart failure status
Symptomatic at present	Rhythm control	Symptoms vs. side effects Exclusion of pro-arrhythmia (PR; QRS; QTc interval)	LV function Exercise capacity Hospitalization Therapy complications
Relevant for implementation of therapy and adherence	Patient education and self-care capabilities	Knowledge (about disease; about treatment; about management goals) Capabilities (what to do if...)	Adherence to therapy Directed evaluation, preferably based on systematic checklists
Relevant for chronic care management	Caregiver involvement	Who? (spouse; GP; home nurse; pharmacist) Clearly spelling out participation roles Knowledge and capabilities	Directed evaluation of task performance (e.g. via patient card) Dispensed medication Log of follow-up visits

b.p.m. = beats per minute; mEHRA symptoms scale = modified European Heart Rhythm Association symptoms scale; GP = general practitioner; INR = international normalized ratio; LV = left ventricular; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; VKA = vitamin K antagonist.

**Solo la terapia anticoagulante e quella delle condizioni cardiovascolari concomitanti ( CHF, diabete, obesità...) hanno valore prognostico. Le altre terapie hanno un valore prevalentemente sintomatico**

# FA: CONDIZIONE PROTROMBOTICA

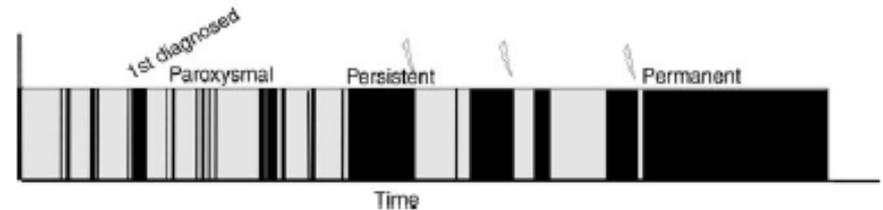


# L'FA E' UNA MALATTIA PROGRESSIVA

AF pattern	Definition
First diagnosed AF	AF that has not been diagnosed before, irrespective of the duration of the arrhythmia or the presence and severity of AF-related symptoms.
Paroxysmal AF	Self-terminating, in most cases within 48 hours. Some AF paroxysms may continue for up to 7 days. <sup>2</sup> AF episodes that are cardioverted within 7 days should be considered paroxysmal. <sup>2</sup>
Persistent AF	AF that lasts longer than 7 days, including episodes that are terminated by cardioversion, either with drugs or by direct current cardioversion, after 7 days or more.
Long-standing persistent AF	Continuous AF lasting for $\geq 1$ year when it is decided to adopt a rhythm control strategy.
Permanent AF	AF that is accepted by the patient (and physician). Hence, rhythm control interventions are, by definition, not pursued in patients with permanent AF. Should a rhythm control strategy be adopted, the arrhythmia would be re-classified as 'long-standing persistent AF'.



"Natural" time course of AF



10% nel primo anno dopo che si è manifestata  
5%/anno successivamente

## Il rischio embolico non dipende dal numero di episodi o dal tipo di fibrillazione



6. Selection of anticoagulant therapy should be based on the risk of thromboembolism, irrespective of whether the AF pattern is paroxysmal, persistent, or permanent.<sup>54.1.1-20-54.1.1-23</sup>

Kirkkhoff e coll. European Heart J 2007

Nardi e coll. G. Ital cardiol 2016

AHA/ACC/HRS 2019 on Atrial Fibrillation

# CHI TRATTARE CON ANTICOAGULANTE?

**Table 1 | Clinical risk factors for stroke, transient ischaemic attack, and systemic embolism in the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score**

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc risk factor	Points
<b>Congestive heart failure</b> Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left-ventricular ejection fraction	+1
<b>Hypertension</b> Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
<b>Age 75 years or older</b>	+2
<b>Diabetes mellitus</b> Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
<b>Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism</b>	+2
<b>Vascular disease</b> Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
<b>Age 65–74 years</b>	+1
<b>Sex category (female)</b>	+1

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female).

## CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score

(ESC 2016: racc I A)

ACC/AHA/HRS 2019: racc I B)

1 punto (max 9) per ciascuno dei seguenti		
H	Hypertension	Ipertensione (pressione arteriosa non controllata >160 mmHg)
A	Abnormal renal/liver function	Epatopatia (cirrosi o incremento di 2 volte della bilirubina e di 3 volte delle transaminasi) o nefropatia (dialisi o trapianto renale o creatinina >2.27 mg/dl)
S	Stroke	Pregresso ictus
B	Bleeding	Storia di sanguinamento o predisposizione alle emorragie (diatesi emorragica, anemia)
L	Labile INR	INR labile (instabile o con TTR <60%)
E	Elderly	Età >65 anni
D	Drugs/alcohol	Farmaci (FANS, antiaggreganti) o abuso di alcol (≥8 unità/settimana)

FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; INR, international normalized ratio; TTR, tempo in range terapeutico.

HAS-BLED score: identifica i fattori di rischio potenzialmente modificabili per sanguinamenti maggiori  
Non determina la scelta di NON scoagulare!!  
(ESC 2016 racc IIa liv B)

# CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score

PUNTEGGIO CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	STRATEGIA
0 (Uomini) 1 donne	NON NECESSARIA ANTICOAGULAZIONE ( ESC 2016: cl III: dannosa)
1 (Uomini) 2 donne*	TERAPIA ANTICOAGULANTE PUO' ESSERE CONSIDERATA** (AHA/ACC/HRS 2019 IIB ed ESC 2016: cl IIA)
≥ 2 (Uomini) ≥ 3 donne	NECESSITA ANTICOAGULAZIONE (AHA/ACC/HRS 2019 ed ESC 2016: cl IA)

\*Sesso femminile: aumenta il rischio embolico se correlato ad età > 65 o ad altri fdr non sesso correlati e non per sè

ETA': aumento del rischio embolico in maniera lineare

\*\*SOLO 1 FATTORE DI RISCHIO: decisione “individualizzata ” e concordata col paziente (“MODIFIERS: IRC, atrio sinistro, dimensione /ipertrofia Vsx, fattori bioumorali...)

# STRATEGIE PER MINIMIZZARE IL RISCHIO EMORRAGICO

Modificabili
Hypertension (especially when systolic blood pressure is >160 mmHg) <sup>abc</sup>
Labile INR or time in therapeutic range <60% <sup>c</sup> in patients on vitamin K antagonists
Medication predisposing to bleeding, such as antiplatelet drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs <sup>ad</sup>
Excess alcohol (≥8 drinks/week) <sup>ab</sup>
Potenzialmente modificabili
Anaemia <sup>bcd</sup>
Impaired renal function <sup>ab,cd</sup>
Impaired liver function <sup>ab</sup>
Reduced platelet count or function <sup>b</sup>
Non modificabili
Age <sup>e</sup> (>65 years) <sup>f</sup> (≥75 years) <sup>bcd</sup>
History of major bleeding <sup>ab,cd</sup>
Previous stroke <sup>ab</sup>
Dialysis-dependent kidney disease or renal transplant <sup>ac</sup>
Cirrhotic liver disease <sup>a</sup>
Malignancy <sup>b</sup>
Genetic factors <sup>b</sup>
Biomarker-based bleeding risk factors
High-sensitivity troponin <sup>e</sup>
Growth differentiation factor-15 <sup>e</sup>
Serum creatinine/estimated CrCl <sup>f</sup>



**Controllare l'ipertensione**



**Range INR e posologie NAO rispettati!**



**Compliance, epatopatia, cadute...**



**Storia di bleeding / anemia: fonti gastrointestinali prevalenti  
Dopo la correzione del meccanismo si può riprendere l'anticoagulazione**



**Considerare anche**

**Cadute frequenti, demenza, necessità di "bridge therapy" per interventi intercorrenti**

ABC = age, biomarkers, clinical history; ATRIA = AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation; CKD = chronic kidney disease; CrCl = creatinine clearance; HAS-BLED = hypertension, abnormal renal/liver function (1 point each), stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65 years), drugs/alcohol concomitantly (1 point each); HEMORR<sub>2</sub>HAGES = hepatic or renal disease, ethanol abuse, malignancy, older (age >75), reduced platelet count or function, rebleeding risk (prior bleed; 2 points), hypertension (uncontrolled), anaemia, genetic factors (CYP 2C9 polymorphisms), excessive fall risk (including neuropsychiatric disease), and stroke; INR = international normalized ratio; ORBIT = Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation; TTR = time in therapeutic range; VKA = vitamin K antagonist.

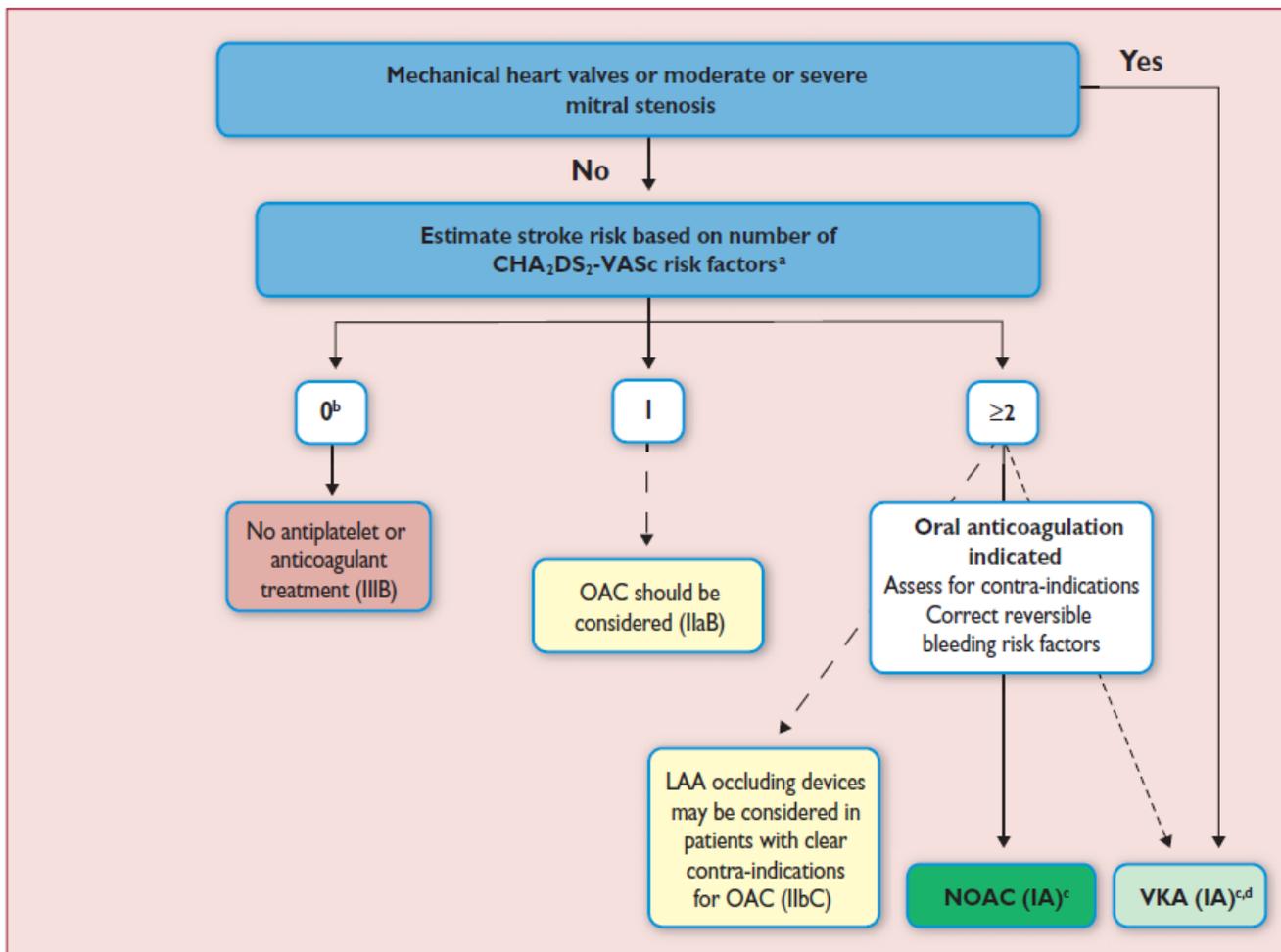
<sup>a</sup>Derived from the HAS-BLED score.<sup>384</sup>

<sup>b</sup>Derived from the HEMORR<sub>2</sub>HAGES score.<sup>383</sup>

<sup>c</sup>Derived from the ATRIA score.<sup>385</sup>

<sup>d</sup>Derived from the ORBIT score.<sup>388</sup>

<sup>e</sup>Derived from the ABC bleeding score.<sup>387</sup>



AF = atrial fibrillation; LAA = left atrial appendage; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulation; VKA = vitamin K antagonist.

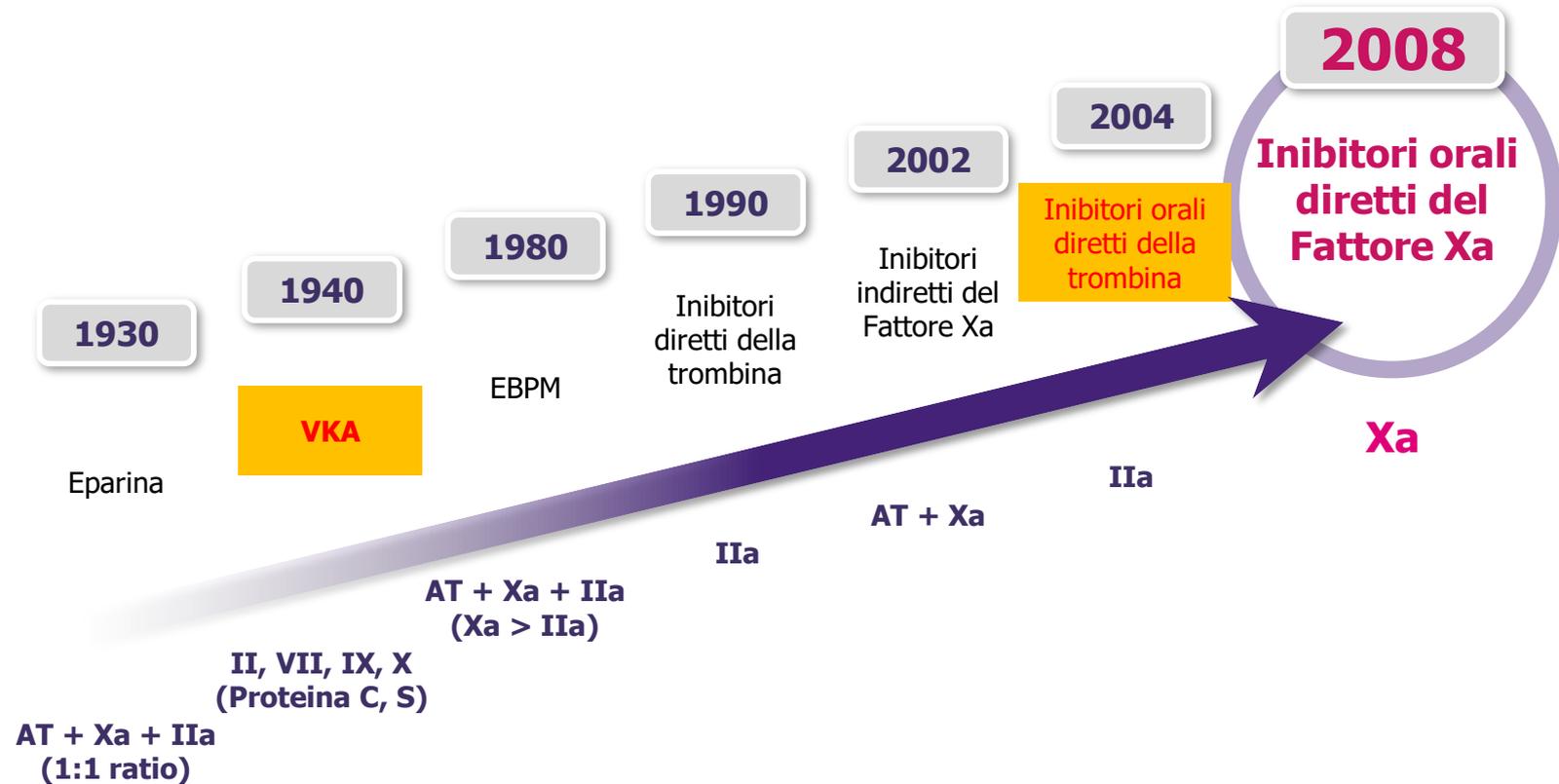
<sup>a</sup>Congestive heart failure, Hypertension, Age  $\geq 75$  years (2 points), Diabetes, prior Stroke/TIA/embolus (2 points), Vascular disease, age 65–74 years, female Sex.

<sup>b</sup>Includes women without other stroke risk factors.

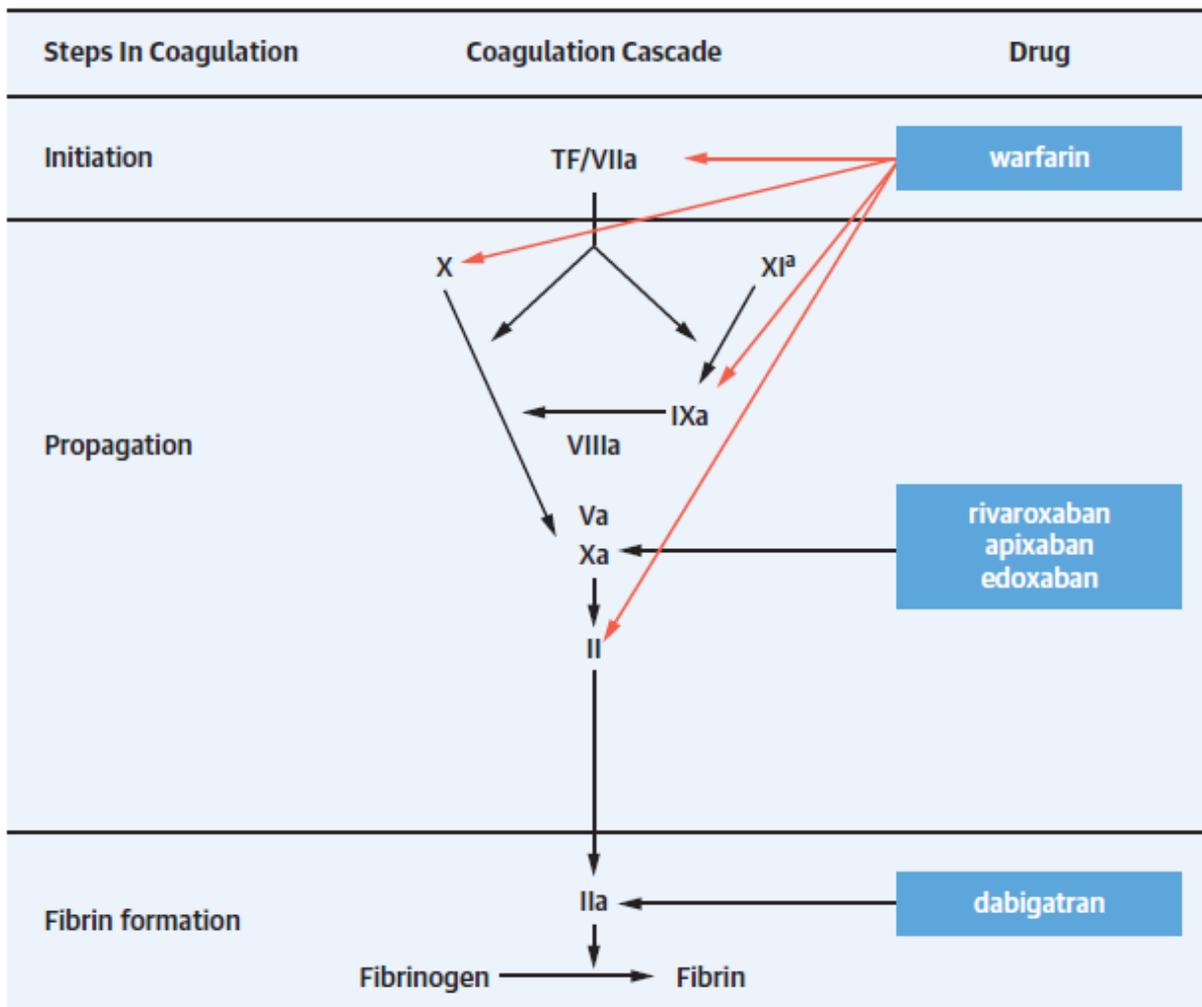
<sup>c</sup>IIaB for women with only one additional stroke risk factor.

<sup>d</sup>IIb for patients with mechanical heart valves or mitral stenosis.

# LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE



AVK, antagonisti della vitamina K; EBPM, eparina a basso peso molecolare.





- Nel 2003 e nel 2004 warfarin era al primo posto per numero di segnalazioni di “decessi per farmaci che causano eventi avversi nell’uso terapeutico”.
- Warfarin ha causato il 6% dei 702.000 eventi avversi da farmaci trattati nel dipartimento di emergenza/anno; il 17% dei quali ha richiesto il ricovero.



3. Among patients treated with warfarin, the international normalized ratio (INR) should be determined at least weekly during initiation of anticoagulant therapy and at least monthly when anticoagulation (INR in range) is stable.<sup>54.1.1-12-54.1.1-14</sup>

AHA/ACC/HRS 2019 on Atrial Fibrillation

**NONOSTANTE UNO STRETTO MONITORAGGIO I PAZIENTI SONO SPESSO FUORI RANGE!!**

### **Trial clinici**

Solo il 58% dei valori INR nel range terapeutico (INR 2,0-2,85)

### **Pratica clinica reale**

Fino a solo il 37% del tempo nel range terapeutico (INR 2,0-2,85)

Modificata da Schulman e coll. *J Intern Med* 1994  
Willey et al. *Clin Ther* 2004



**SOTTOPRESCRIZIONE (37.4%-66.9%)** ATA/AF STUDY Int J cardiol2013  
**FREQUENTE ABBANDONO DELLA TERAPIA (con aumentato rischio embolico!)** Studi AFFIRM e RACE

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<u>Meccanismo d'azione</u>	Inibitore diretto della trombina	Inibitore diretto del fattore Xa	Inibitore diretto del fattore Xa	Inibitore diretto del fattore Xa
Profarmaco	Sì Convertito da esterasi nella forma attiva	No	No	No
Biodisponibilità	6-7%	70% senza il cibo >90% con il cibo	50-66%	60%
Legame con proteine plasmatiche	35%	90-95%	80-90%	40-50%
Picco plasmatico dopo somministrazione orale	1-2h	2-4h	1-3h	1-2h
<u>Ermivita</u>	12-17h Incremento in caso di disfunzione renale (23-35h)	5-9h Incremento con l'età e in caso di disfunzione renale (11-13h)	8-15h Incremento con l'età e in caso di disfunzione renale	10-14h Incremento con l'età e in caso di disfunzione renale
Eliminazione renale	80-85%	35%	25-30%	35% della dose somministrata e 50% di quella assorbita
Eliminazione non renale	15-20%	65%	70-75%	50%
Dializzabilità	Sì	No	No	No
<u>Assunzione</u>	Con o senza cibo Le capsule devono essere assunte intatte; in caso di rottura della capsula può aumentare la biodisponibilità	Raccomandata con il cibo	Con o senza cibo	Con o senza cibo
Interazione con citocromi epatici	No	Sì	Sì	Modesta
Interazione con P-gp	Sì	Sì	Sì	Sì
<u>Dosaggio</u>	150 mg bid  110 mg bid per: - età >80 anni - GFR 30-50 ml/min - terapia con verapamil - alto rischio emorragico (HAS-BLED >3)	20 mg/die in mono-somministrazione  15 mg/die per: - GFR 15-50 ml/min - alto rischio emorragico (HAS-BLED >3)	5 mg bid  2.5 mg bid in caso siano presenti 2 dei seguenti criteri: - età >80 anni - peso <60 kg - GFR 15-30 ml/min	60 mg/die in mono-somministrazione  30 mg/die per GFR 15-50 ml/min  - peso ≤60 kg - terapia concomitante con: • ciclosporina • dronedarone • eritromicina • ketoconazolo
<u>Controindicazioni</u>	Epatopatia cronica (classe Child-Pugh B e C) GFR <30 ml/min Uso forti inibitori P-gp (dronedarone, ketoconazolo, ciclosporine, itraconazolo)	Epatopatia cronica (classe Child-Pugh B e C) GFR <15 ml/min Uso forti inibitori/attivatori P-gp e citocromo P450 3A4 (inibitori delle proteasi HIV, carbamazepina, fenobarbitale, ketoconazolo, ciclosporine)	Epatopatia cronica (classe Child-Pugh B e C) GFR <15 ml/min Uso forti inibitori/attivatori P-gp e citocromo P450 3A4 (inibitori delle proteasi HIV, carbamazepina, fenobarbitale, ketoconazolo, ciclosporine)	Epatopatia cronica severa GFR <15 ml/min Uso forti inibitori P-gp, carbamazepina (cautela), fenobarbitale (cautela)

GFR, velocità di filtrazione glomerulare; P-gp, P-glicoproteina.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<u>Meccanismo d'azione</u>	Inibitore diretto della trombina	Inibitore diretto del fattore Xa	Inibitore diretto del fattore Xa	Inibitore diretto del fattore Xa
Profarmaco	Sì Convertito da esterasi nella forma attiva	No	No	No
Biodisponibilità	6-7%	70% senza il cibo >90% con il cibo	50-66%	60%
Legame con proteine plasmatiche	35%	90-95%	80-90%	40-50%
Picco plasmatico dopo somministrazione orale	1-2h	2-4h	1-3h	1-2h
<u>Emivita</u>	12-17h Incremento in caso di disfunzione renale (23-35h)	5-9h Incremento con l'età e in caso di disfunzione renale (11-13h)	8-15h Incremento con l'età e in caso di disfunzione renale	10-14h Incremento con l'età e in caso di disfunzione renale
Eliminazione renale	80-85%	35%	25-30%	35% della dose somministrata e 50% di quella assorbita
Eliminazione non renale	15-20%	65%	70-75%	50%
Dializzabilità	Sì	No	No	No
<u>Assunzione</u>	Con o senza cibo Le capsule devono essere assunte intatte; in caso di rottura della capsula può aumentare la biodisponibilità	Raccomandata con il cibo	Con o senza cibo	Con o senza cibo
Interazione con citocromi epatici	No	Sì	Sì	Modesta
Interazione con P-gp	Sì	Sì	Sì	Sì
<u>Dosaggio</u>	150 mg bid  110 mg bid per: – età >80 anni – GFR 30-50 ml/min – terapia con verapamil – alto rischio emorragico (HAS-BLED >3)	20 mg/die in mono-somministrazione  15 mg/die per: – GFR 15-50 ml/min – alto rischio emorragico (HAS-BLED >3)	5 mg bid  2.5 mg bid in caso siano presenti 2 dei seguenti criteri: – età >80 anni – peso <60 kg – GFR 15-30 ml/min	60 mg/die in mono-somministrazione  30 mg/die per GFR 15-50 ml/min – peso ≤60 kg – terapia concomitante con: • ciclosporina • dronedarone • eritromicina • ketoconazolo
<u>Controindicazioni</u>	Epatopatia cronica (classe Child-Pugh B e C) GFR <30 ml/min Uso forti inibitori P-gp (dronedarone, ketoconazolo, ciclosporine, itraconazolo)	Epatopatia cronica (classe Child-Pugh B e C) GFR <15 ml/min Uso forti inibitori/attivatori P-gp e citocromo P450 3A4 (inibitori delle proteasi HIV, carbamazepina, fenobarbitale, ketoconazolo, ciclosporine)	Epatopatia cronica (classe Child-Pugh B e C) GFR <15 ml/min Uso forti inibitori/attivatori P-gp e citocromo P450 3A4 (inibitori delle proteasi HIV, carbamazepina, fenobarbitale, ketoconazolo, ciclosporine)	Epatopatia cronica severa GFR <15 ml/min Uso forti inibitori P-gp, carbamazepina (cautela), fenobarbitale (cautela)



**IL PAZIENTE  
PUO'  
CAMBIARE NEL  
TEMPO!!**

GFR, velocità di filtrazione glomerulare; P-gp, P-glicoproteina.

# Precauzioni: cardiopatie valvolari (VHD)

Condition	Eligibility for NOAC therapy
Mechanical prosthetic valve	Contraindicated
Moderate to severe mitral stenosis (usually of rheumatic origin)	Contraindicated
Mild to moderate other native valvular disease (e.g., mild-moderate aortic stenosis or regurgitation, degenerative mitral regurgitation etc.)	Included in NOAC trials
Severe aortic stenosis	Limited data (excluded in RE-LY) Most will undergo intervention
Bioprosthetic valve (after > 3 months post operatively)	Not advised if for rheumatic mitral stenosis Acceptable if for degenerative mitral regurgitation or in the aortic position
Mitral valve repair (after > 3 months post operatively)	Some patients included in some NOAC trials
PTAV and TAVI	No prospective data yet May require combination with single or dual antiplatelet therapy
Hypertrophic cardiomyopathy	Few data, but patients may be eligible for NOACs

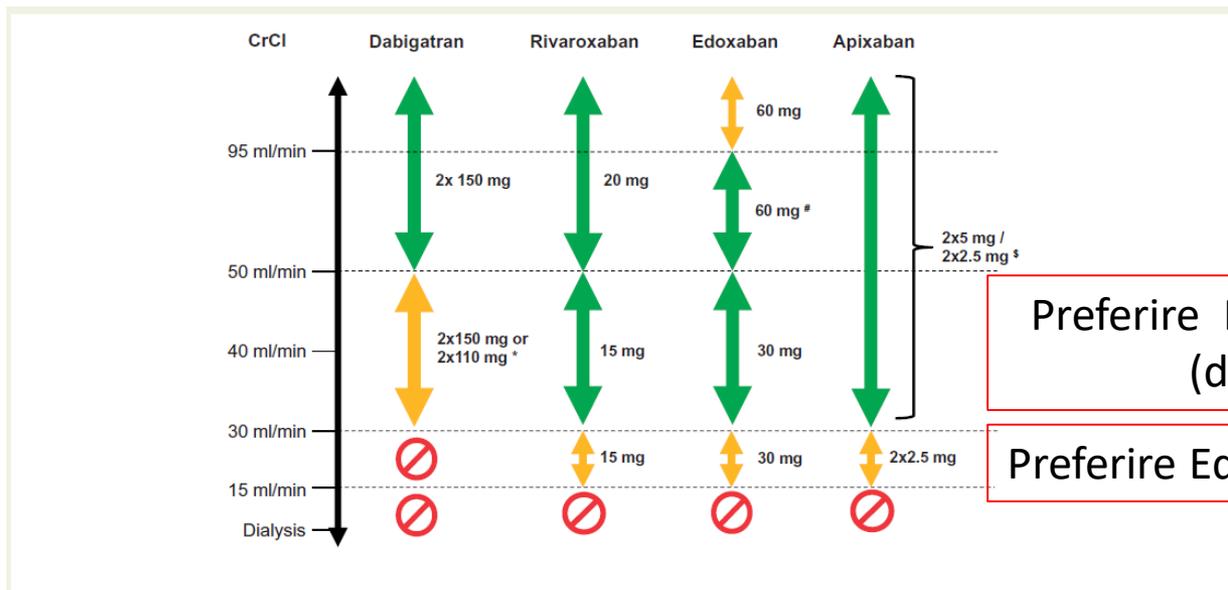
EHRA TYPE 1:  
VHD needing VKA

EHRA TYPE 2:  
VHD needing OAC for Fa

# Precauzioni: nefropatia / epatopatia

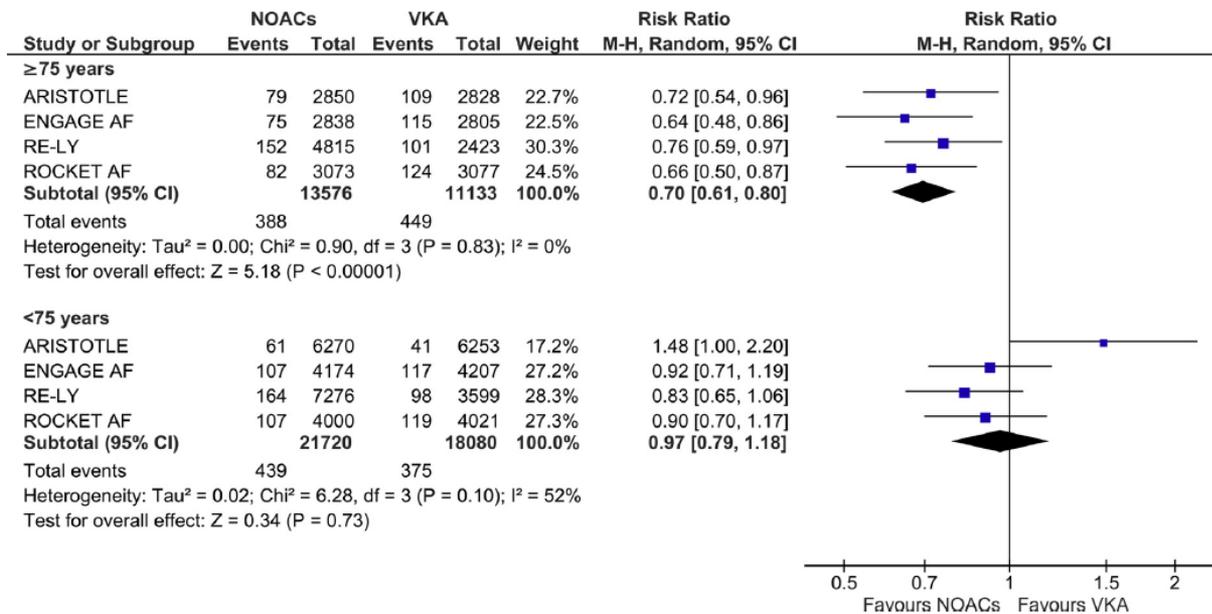
Tutti i NOACs hanno in parte escrezione renale:

- DABIGATRAN 80%
- EDOXABAN 50% RIVAROXABAN 35% APIXABAN 27%



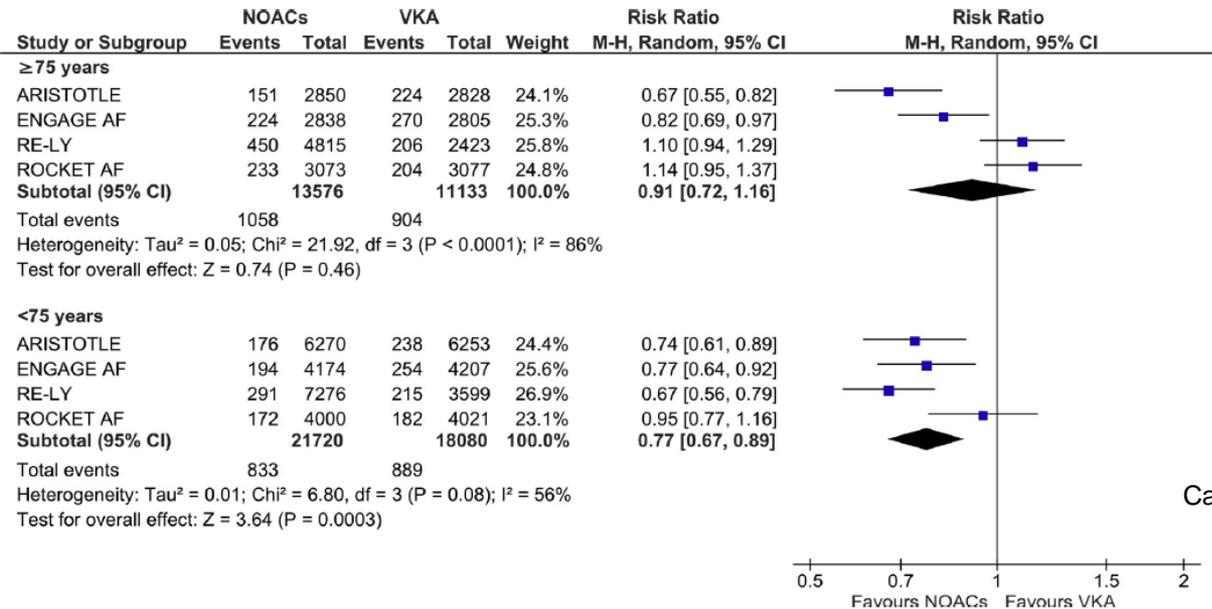
**Figure 4** Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants according to renal function. <sup>\*</sup>2 × 110 mg in patients at high risk of bleeding (per SmPc). <sup>#</sup>Other dose reduction criteria may apply (weight ≤60 kg, concomitant potent P-Gp inhibitor therapy). <sup>\$</sup>2 × 2.5 mg only if at least two out of three fulfilled: age ≥80 years, body weight ≤60 kg, creatinine ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L). Orange arrows indicate cautionary use (dabigatran in moderate renal insufficiency, FXa inhibitors in severe renal insufficiency, edoxaban in 'supranormal' renal function); see text for details.

**EPATOPATIA:** se epatopatia attiva, persistenza AST O ALT x 2/3 o bilirubina x 1,5 o coagulopatia o cirrosi Child C (B per Rivaroxaban) = **NOACS CONTROINDICATI**



**EFFICACIA**

Fig. 1. Forest plot of meta-analysis evaluating stroke and systemic embolism in elderly (≥ 75 years) and younger patients (< 75 years).



**SICUREZZA**

Caldeira e col. Arch Geront Geriatrics 2019

Fig. 3. Forest plot of meta-analysis evaluating major bleeding risk in elderly (≥ 75 years) and younger patients (< 75 years).

# PRINCIPALI VANTAGGI DEI NOAC

- EFFICACIA (EFFETTO DI CLASSE) NON INFERIORE O SUPERIORE AL WARFARIN
- SICUREZZA CON RIDUZIONE DI EMORRAGIE, SPECIE INTRACRANICHE
- RISPOSTA PREVEDIBILE
- BASSA INCIDENZA /GRAVITA' DEGLI EFFETTI INDESIDERATI
- DOSE ORALE FISSA
- ASSENTE NECESSITA' DI MONITORARE L'INR
- SCARSE INTERAZIONI CON FARMACI ED ALIMENTI
- RAPIDA COMPARSA (ON) E SCOMPASA (OFF) DELL'EFFETTO: **NON EMBRICARE! NO BRIDGE THERAPHY**
- MINORI EFFETTI DANNOSI SULLA FUNZIONE RENALE
- RAPPORTO COSTO / EFFICACIA FAVOREVOLE

# PRINCIPALI SVANTAGGI DEI NOAC

- EMIVITA BREVE (CONSEGUENZE IN CASO DI DOSI DIMENTICATE)
- AUMENTATO RISCHIO EMORRAGIE GASTROINTESTINALI
- DIFFICOLTA' NEL MISURARE L'EFFETTO ANTICOAGULANTE QUANDO NECESSARIO  
(emorragie, chirurgia d'urgenza, declino della funzione renale...)
- "ANTIDOTI" (Idarucizumab, Andexanet alfa..)
- COSTI (mensile \$ 436 vs \$ 18 con VKA)

# RACCOMANDAZIONI DELLE LINEE GUIDA

Vitamin K antagonist therapy (INR 2.0–3.0 or higher) is recommended for stroke prevention in AF patients with moderate-to-severe mitral stenosis or mechanical heart valves.	I	B
When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a Vitamin K antagonist.	I	A
AF patients already on treatment with a vitamin K antagonist may be considered for NOAC treatment if TTR is not well controlled despite good adherence, or if patient preference without contra-indications to NOAC (e.g. prosthetic valve).	IIb	A

ESC GUIDELINES FA 2016

I	A	2. NOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban) are recommended over warfarin in NOAC-eligible patients with AF (except with moderate-to-severe mitral stenosis or a mechanical heart valve). <sup>S4.1.1-8-S4.1.1-11</sup>
I	B	5. For patients with AF who have mechanical heart valves, warfarin is recommended. <sup>S4.1.1-15-S4.1.1-19</sup>
I	C-EO	11. For patients with AF (except with moderate-to-severe mitral stenosis or a mechanical heart valve) who are unable to maintain a therapeutic INR level with warfarin, use of a NOAC is recommended.

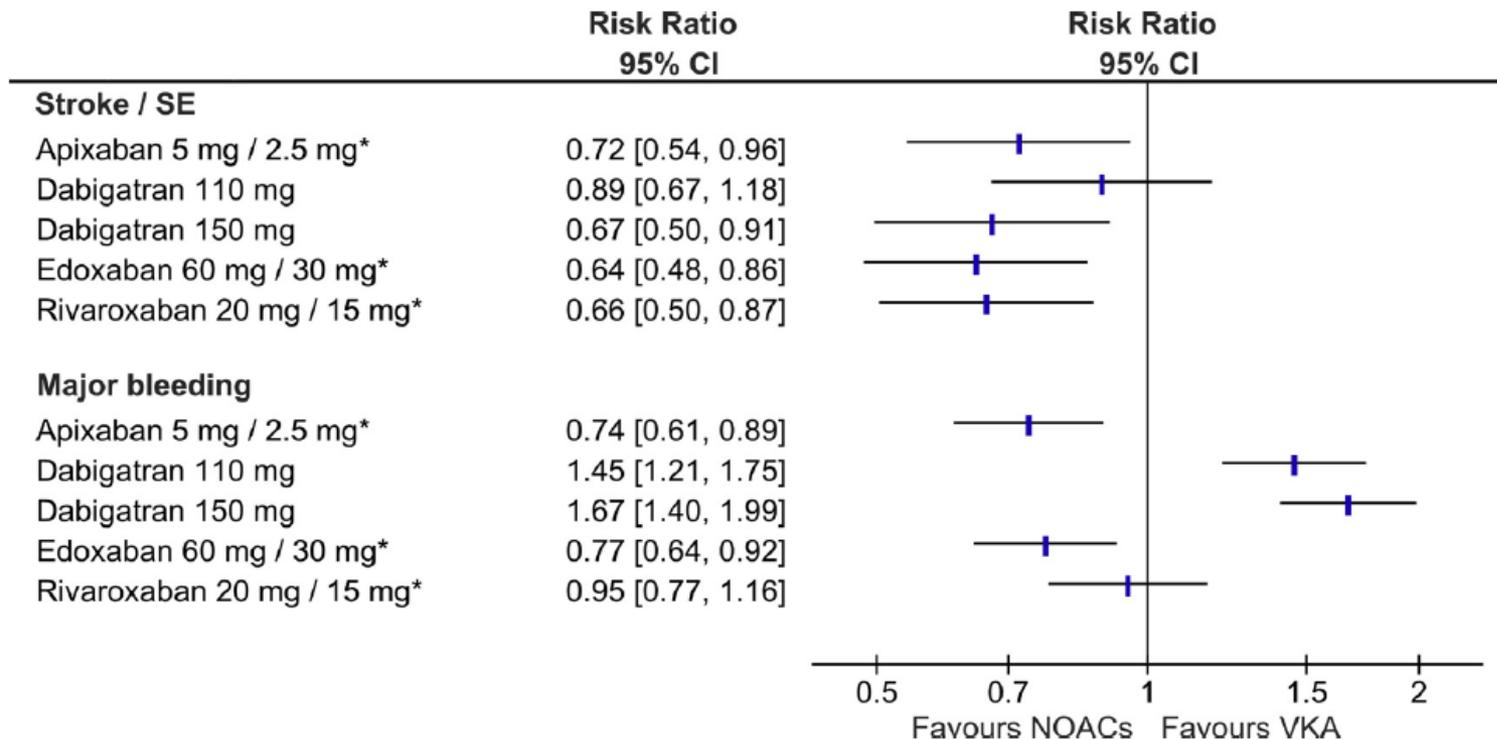
AHA/ACC/HRS 2019

# Criteri per scegliere

A favore di AVK	A favore di NAO
<ul style="list-style-type: none"><li>• TTR &gt;70% nei pazienti già trattati</li><li>• Assenza di rischio trombotico/emorragico elevato</li><li>• Valvulopatie gravi o protesi valvolari</li><li>• Insufficienza renale o epatica grave</li><li>• Neoplasie severe</li><li>• Pazienti in cui è prevedibile una scarsa aderenza</li><li>• Necessità di doppia antiaggregazione (sono in corso studi anche con i NAO a minor dosaggio)</li><li>• Trattamento con farmaci che hanno dimostrato interferenze rilevanti con i NAO</li><li>• Intolleranza ai NAO</li><li>• Preferenza del paziente</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• TTR &lt;60% nei pazienti già trattati con AVK</li><li>• Presenza di rischi trombotico/emorragici elevati</li><li>• Storia di emorragia intracranica</li><li>• Storia di emorragie maggiori non gastrointestinali</li><li>• Problemi logistici per l'effettuazione del monitoraggio dell'INR</li><li>• Difficoltà nell'aggiustamento delle dosi di AVK quando sono molto basse</li><li>• Intolleranza a AVK</li><li>• In trattamento con farmaci che hanno dimostrato interferenze rilevanti con AVK</li><li>• Preferenza del paziente</li></ul>

AVK, antagonisti della vitamina K; INR, international normalized ratio; NAO, nuovi anticoagulanti orali; TTR, tempo in range terapeutico.

# EFFICACIA E SICUREZZA DELLE DIFFERENTI POSOLOGIE



Results of efficacy and safety of the different approved regimens for AF in elderly patients. \*Reduced doses used according to the criteria of each trial.

# SCEGLIERE IL DOAC PIU' APPROPRIATO

Clinical situation	First choice	Second choice	Avoid
High thromboembolic and low bleeding risk	Dabigatran 150 mg	Apixaban, edoxaban 60 mg, rivaroxaban, dabigatran 110 mg	Edoxaban 30 mg
Low thromboembolic and high bleeding risk	Edoxaban 30 mg Apixaban	Edoxaban 60 mg Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg Rivaroxaban
Moderate thromboembolic and bleeding risk	Apixaban Edoxaban 60 mg Dabigatran 110 mg	Rivaroxaban Dabigatran 150 mg	Edoxaban 30 mg
High thromboembolic and bleeding risk	Apixaban	Rivaroxaban Edoxaban 60 mg Dabigatran 150 mg	Edoxaban 30 mg
Compliance concerns	Edoxaban 60 mg Rivaroxaban <sup>a</sup>	Edoxaban 30 mg	Dabigatran or apixaban
Moderate renal dysfunction <sup>b</sup>	Apixaban	Rivaroxaban Dabigatran 110 mg Edoxaban 60 or 30 mg	Dabigatran 150 mg

<sup>a</sup> Although dosing instruction recommends taking rivaroxaban with evening meal, in reality it means that it needs to be taken with food either in the morning or in the evening

<sup>b</sup> Creatinine clearance 30–44 mL/min (chronic kidney disease stage 3B). We remain hesitant to recommend any of these agents for CKD stages 4 or 5 until published safety data are available

Non esistono al momento trials di confronto head to head tra i doacs  
I paragoni sono estrapolati dalle metanalisi dei differenti trials

# SWITCH VKA ↔ DOAC

APIXABAN:

SHIFT DA VKA iniziare quando INR < 2 Shift a VKA: cosomministrazione sino a INR ≥ 2

RIVAROXABAN:

SHIFT DA VKA: iniziare quando INR < 3 Shift a VKA: cosomministrazione sino a INR > 2

DABIGATRAN:

SWITCH DA VKA: iniziare quando INR < 2 Shift a VKA: cosomministrazione per 3 gg se  
CI crea > 50, dopo 2 se 30-50

EDOXABAN:

SHIFT DA VKA: iniziare quando INR < 2,5 Shift a VKA: Coassunzione (mezza dose) sino  
a INR > 2

# CONSIDERARE LE POSSIBILI INTERAZIONI TRA DOACS ED ALTRI FARMACI! MENO FREQUENTI RISPETTO A VKA

Antiarrhythmic drugs					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12 to 60% <sup>SmPC</sup>	No PK data <sup>a</sup>	+40% <sup>132-134</sup>	Minor effect <sup>a</sup>
Digoxin	P-gp competition	No effect <sup>SmPC</sup>	No effect <sup>135</sup>	No effect	No effect <sup>SmPC</sup>
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect <sup>SmPC</sup>	+40% <sup>136</sup>	No data yet	No effect
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70 to 100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 mL/min)	No PK or PD data: caution	+85% <sup>b</sup>	Moderate effect, should be avoided
Quinidine	P-gp competition	+53% <sup>SmPC</sup>	No data yet	+77% <sup>137</sup> (no dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12 to 180% <sup>SmPC</sup> (if taken simultaneously)	No PK data	+53% (SR) <sup>137,142</sup> (no dose reduction required by label)	No effect
Antibiotics					
Antiviral drugs					
Fungostatics					
Antimitotici, antimetaboliti, antraciline... chemioterapici, agenti ormonali ed immunomodulanti					