

Tromboembolismo Venoso ed Arterioso: Consensus di
Esperti
Castelfidardo (AN) 1 Febbraio 2013 – Klass Hotel

Fibrillazione atriale non valvolare Dalle linee guida...

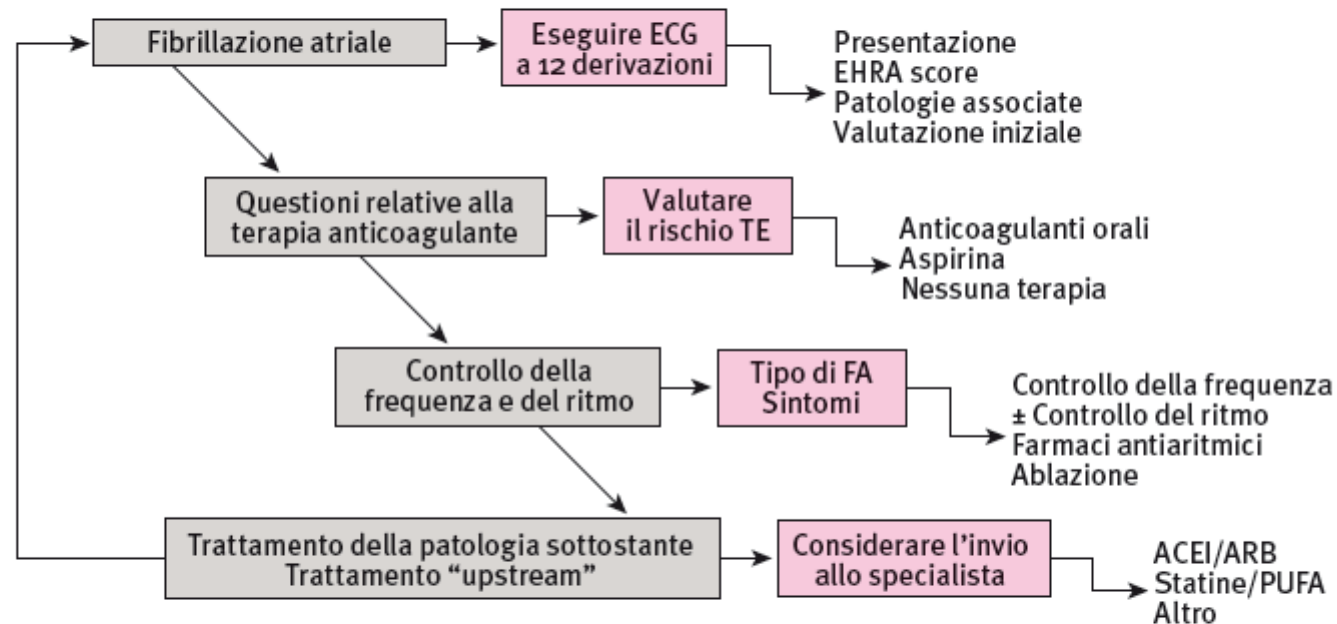


Alessandro Capucci
Università Politecnica delle Marche
Ancona



La sequenza degli interventi

Sequenza gestionale nel paziente con fibrillazione atriale



ACEI: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB: antagonisti recettoriali dell'angiotensina;
ECG: elettrocardiogramma; EHRA: European Heart Rhythm Association; FA: fibrillazione atriale;
PUFA: acidi grassi polinsaturi; TE: tromboembolico.

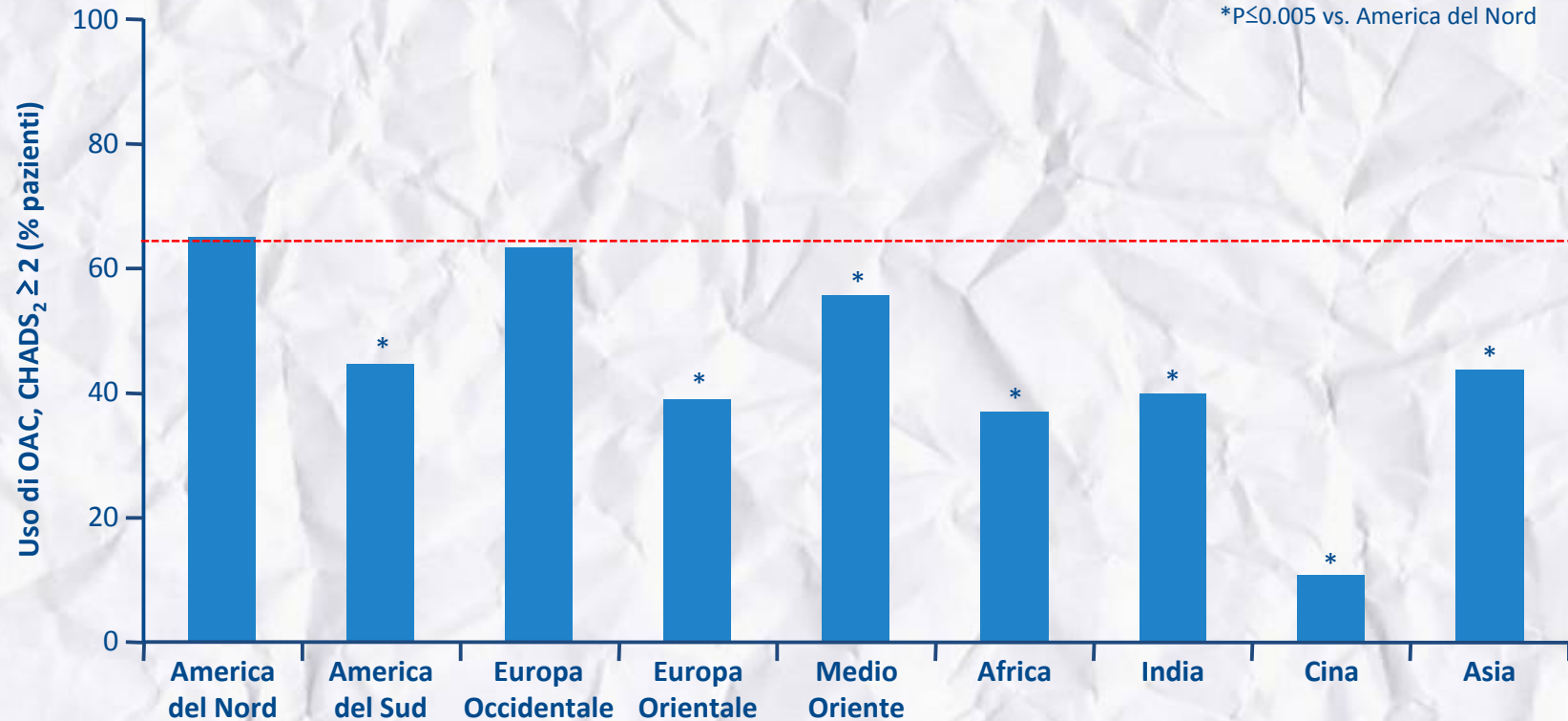
Modificata da Linee-guida ESC, 2010



**Dal vecchio al nuovo: warfarin
verso nuovi anticoagulanti**

Global AF registry: l'uso di anticoagulanti orali è modesto e varia fra i singoli paesi

Pazienti con storia precedente di FA



CHADS₂: Insufficienza cardiaca congestizia, Ipertensione, età ≥75 anni, diabete mellito, Ictus o TIA progressivo

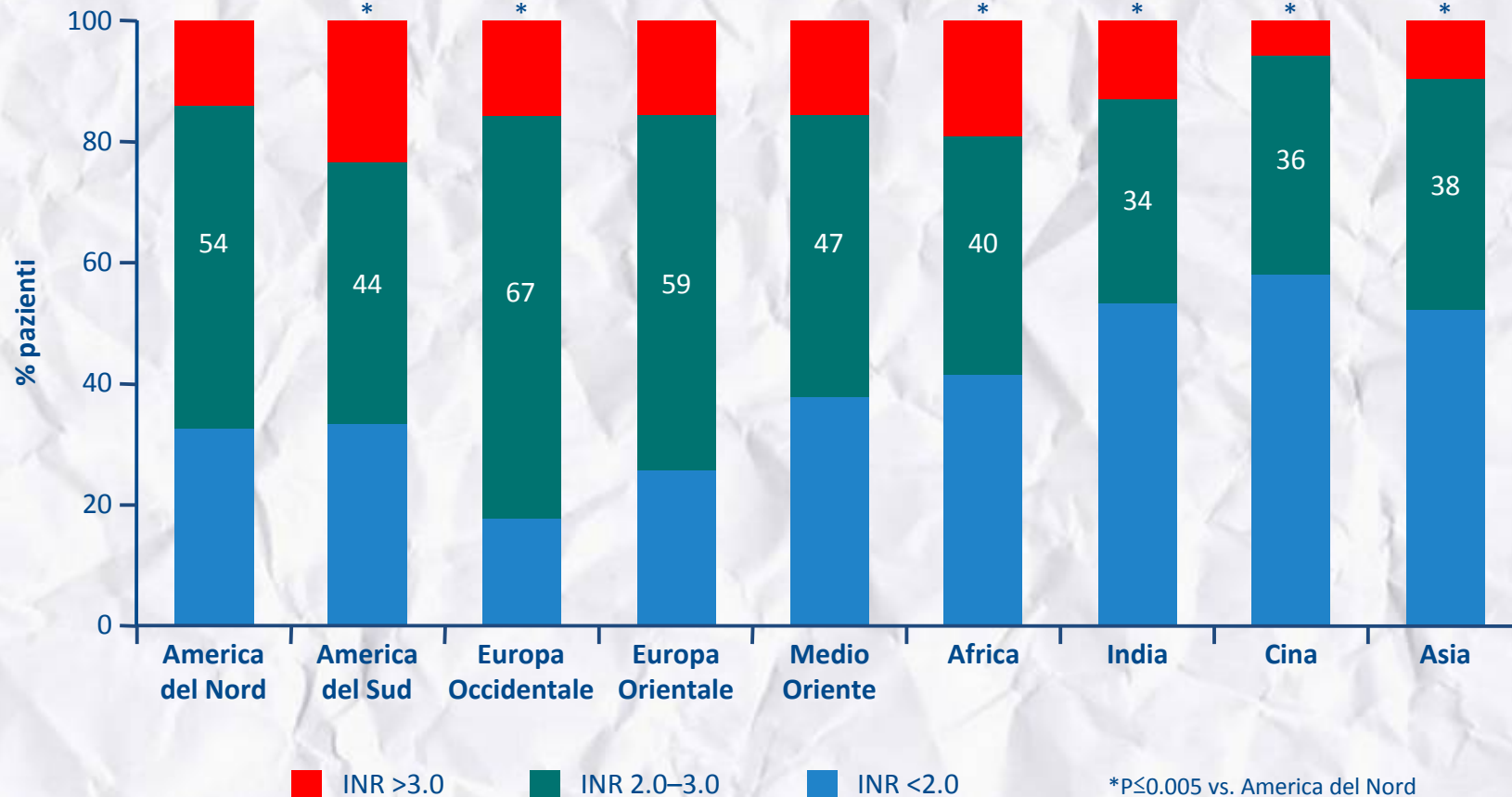
OAC = anticoagulanti orali; TIA = attacco ischemico transitorio

Healey J et al. ESC 2011; e-slides available at

<http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?evtid=48&fp=1355> (accessed September 2011)

Global AF registry: il controllo dell'INR è modesto e varia fra i singoli paesi

Basato sui tre più recenti valori di INR (%)



INR = international normalized ratio

Healey J et al. ESC 2011; e-slides available at

<http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=48&fp=1355> (accessed September 2011)

Global AF registry: sommario

Notevoli variazioni tra i singoli paesi nella presentazione, cause favorenti e trattamento della FA

L'ipertensione è la principale causa predisponente la FA

- La proporzione di pazienti con ipertensione varia dal ~40% in India al ~80% in Europa

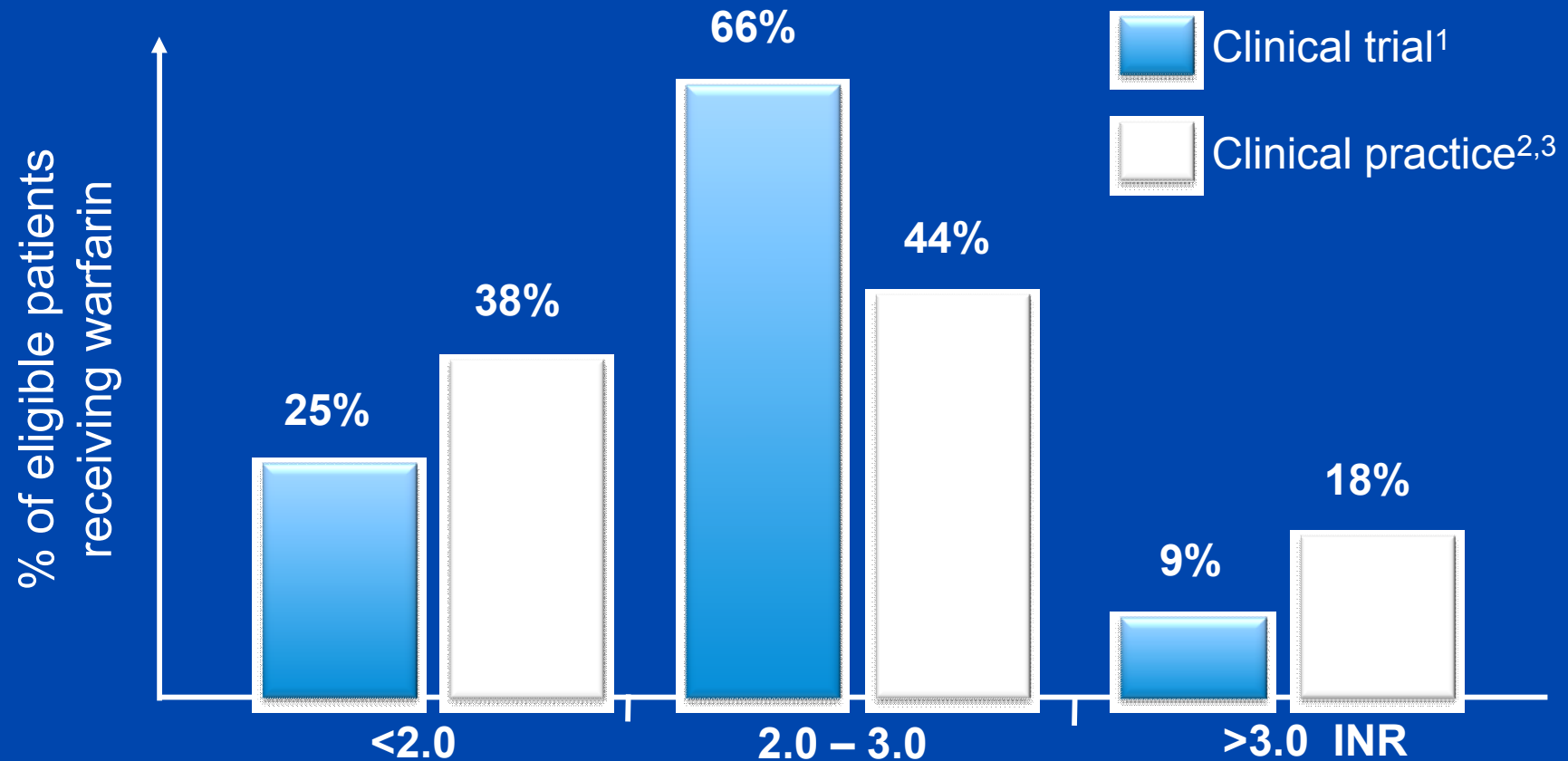
La malattia reumatica è la principale causa in molti paesi

- India, Africa, Medio Oriente e Cina

Il trattamento della FA e gli *outcome* dei trial in Nord America e in Europa non sono rappresentativi dei pazienti di altre aree.

INR control: clinical trials v. clinical practice

INR* control in clinical trial versus clinical practice (TTR**)

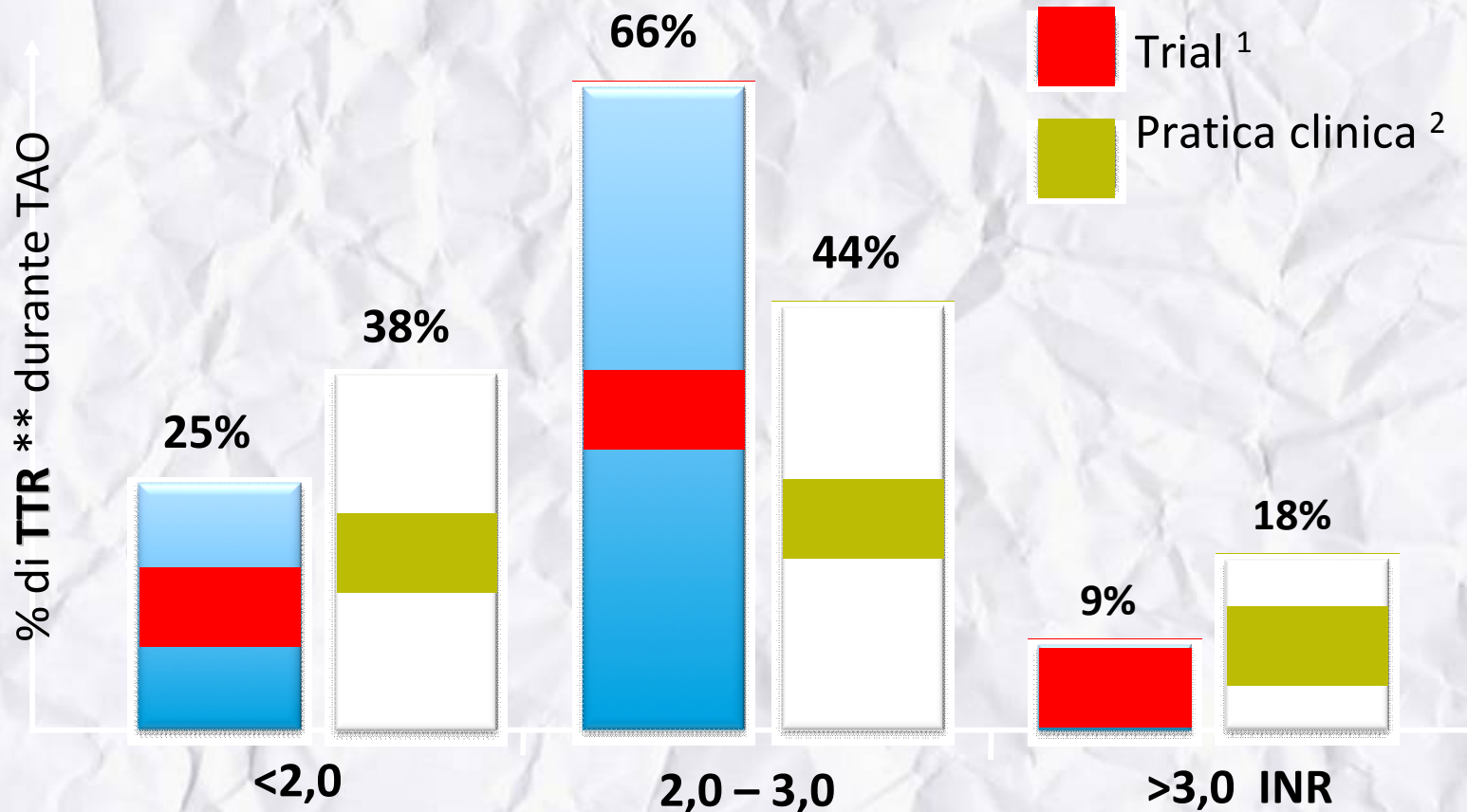


*INR = International normalized ratio

** TTR = Time in Therapeutic Range (INR2.0-3.0)

1. Kalra L, et al. *BMJ* 2000;320:1236-1239 * Pooled data: up to 83% to 71% in individualized trials; 2. Samsa GP, et al. *Arch Int Med* 2000
3. Matchar DB, et al. *Am J Med* 2002; 113:42-51.

Controllo di INR: trial vs. pratica clinica



*INR = International normalized ratio

** TTR = Time in Therapeutic Range (INR 2,0-3,0)

1. Kalra L, et al. *BMJ* 2000;320:1236-1239 * Dati aggregati: fino all'83% e 71% in studi clinici individualizzati;
2. Matchar DB, et al. *Am J Med* 2002; 113:42-51.

Linee Guida ESC - aggiornamento 2012

Raccomandazioni generali (1)

Raccomandazioni	Classe	Livello
La terapia antitrombotica nella prevenzione del tromboembolismo è raccomandata per tutti i pazienti con fibrillazione atriale, a eccezione dei pazienti (di sesso maschile o femminile) a basso rischio (età <65 anni e FA isolata) o che presentano controindicazioni	I	A
La scelta della terapia antitrombotica dovrebbe basarsi sul rischio assoluto di ictus/tromboembolismo, sanguinamento e sul beneficio clinico netto del paziente	I	A
Il punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc è consigliato per valutare il rischio di ictus in FA non valvolare	I	A
Nei pazienti con un punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc pari a 0 (cioè con età <65 anni e con fibrillazione atriale isolata) che sono a basso rischio e non presentano alcun fattore di rischio, la terapia antitrombotica non è raccomandata	I	B

Linee Guida ESC - aggiornamento 2012

Valutazione del rischio di ictus: CHA₂DS₂-VASc

Gli ultimi aggiornamenti raccomandano un cambiamento nelle procedure di identificazione dei pazienti con FA a rischio “veramente basso” (età <65 anni e FA isolata) che non necessitano di una terapia antitrombotica.

CHADS₂ non identifica in modo affidabile i pazienti a rischio “veramente basso”

CHA₂DS₂-VASc:

- comprende i fattori di rischio più comuni per l'ictus
- è stato validato in più coorti
- è più affidabile di CHADS₂ nell'identificare i pazienti a rischio “veramente basso”
- è paragonabile a CHADS₂ nell'identificare i pazienti che vanno incontro a ictus e tromboembolismo

Linee Guida ESC - aggiornamento 2012

Raccomandazioni generali (2)

Raccomandazioni

Classe

Livello

In pazienti con punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥2, la TAO con:

- VKA corretto per la dose (INR 2–3); oppure
 - Inibitore diretto della trombina (**dabigatran***); oppure
 - Inibitore diretto del Fattore Xa (es. rivaroxaban*, apixaban*)
- ... **è raccomandata**, salvo controindicazioni

I

A

In pazienti con punteggio CHA₂DS₂-VASc =1, la TAO con:

- VKA corretto per la dose (INR 2–3); oppure
 - Inibitore diretto della trombina (**dabigatran***); oppure
 - Inibitore diretto del Fattore Xa (es. rivaroxaban*, apixaban*)
- ... **dovrebbe essere considerata**, sulla base di una valutazione del rischio di complicanze emorragiche e delle preferenze del paziente

IIa

A

*in attesa di approvazione; INR = *international normalized ratio*; TAO = terapia anticoagulante orale;
VKA = antagonista della vitamina K

Camm AJ et al. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehs253

Linee Guida ESC - aggiornamento 2012

Raccomandazioni generali (3)

Raccomandazioni	Classe	Livello
Pazienti di sesso femminile con età <65 anni e con fibrillazione atriale isolata (ma con un punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc =1, in virtù del sesso) sono a basso rischio e non deve essere considerata alcuna terapia antitrombotica	IIa	B
Quando i pazienti rifiutano l'utilizzo della TAO (VKA o NAO), la terapia antiaggregante deve essere considerata come terapia di associazione con ASA 75-100 mg/die + clopidogrel 75 mg/die (laddove vi sia un basso rischio di sanguinamento) oppure - meno efficacemente – con ASA 75-325 mg/die	IIa	B

ASA = acido acetilsalicilico; NAO = nuovi anticoagulanti orali; TAO = terapia anticoagulante orale;
VKA = antagonisti della vitamina K;

Camm AJ et al. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehs253

Controllo della frequenza

Come abbiamo visto nelle pagine precedenti, la FA è una condizione favorente ictus e tromboembolismo; in caso di ictus il rischio di mortalità e disabilità, così come di recidiva, è maggiore rispetto ai casi di ictus senza FA. Un aspetto cruciale del trattamento della FA è pertanto la valutazione del rischio e l'uso appropriato della profilassi del tromboembolismo.

Per la valutazione del rischio tromboembolico le ultime Linee-guida ESC suggeriscono l'utilizzo di un semplice sistema di punteggio, recentemente

Fattore di rischio	Punteggio
Scompenso cardiaco congestizio/ disfunzione VS	1
Iperensione	1
Età ≥75 anni	2
Diabete mellito	1
Ictus/TIA/tromboembolismo	2
Malattia vascolare	1
Età 65-74 anni	1
Sesso femminile	1
Punteggio massimo	9

aggiornato, efficace nello stratificare il rischio in: “alto” (score ≥2), “moderato” (1) e “basso” (0). Tale modello è conosciuto come **CHA₂DS₂-VASc score** [*cardiac failure, hypertension, age ≥75 (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65-74, and sex category (female)*] (vedi tabella).

Trattamento consigliato per la profilassi del tromboembolismo in FA

CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Terapia raccomandata
≥2	TAO*
1	F4 TAO o ASA;** preferibilmente TAO
0	ASA o nessuna terapia, preferibilmente nulla

* TAO: terapia anticoagulante orale con warfarin o acenocumarolo, o alternativamente nuovi anticoagulanti orali (tipo inibitori diretti della trombina o del fattore X attivato).

** ASA: acido acetilsalicilico (75-325 mg/die).

Modificata da Linee-guida ESC **F3**₀₁₀

Diapositiva 13

F3

Sostituire "2010" con "2012"

Federico; 05/11/2012

F4

Ricostruire tabella eliminando la riga 1

Modificare la riga " ≥ 2 " in " ≥ 1 "

Modificare "ASA o nessuna terapia, preferibilmente nulla" in "nessuna terapia"

Il simbolo "***" andrebbe inserito dopo "TAO" nella prima riga e la sua legenda sostituita con "Unica eccezione le pazienti di sesso femminile con CHA2DS2-VASc=1, nelle quali la TAO non è consigliata"

Federico; 05/11/2012

Linee Guida ESC - aggiornamento 2012

Utilizzo di VKA e antiplastrinici

La prevenzione dell'ictus con VKA è efficace quando il TTR è buono

- **Si parla di terapia con VKA 'ben controllata' quando il TTR è almeno del 70%**

Quando si utilizza VKA, sono richiesti maggiori sforzi per il controllo dell'INR al fine di ottenere TTR elevati

L'efficacia nella prevenzione di ictus con ASA è debole, potenzialmente dannosa

- **Il rischio di sanguinamento maggiore e intracranico non è significativamente diverso da quello della TAO, specialmente nei pazienti anziani**

Gli antiplastrinici per la prevenzione di ictus nella FA dovrebbero essere limitati ai pazienti che rifiutano qualsiasi forma di TAO

ASA = acido acetilsalicilico; INR = *international normalized ratio*; TAO = terapia anticoagulante orale; TTR = *time in therapeutic range*; VKA = antagonisti della vitamina K

Camm AJ et al. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehs253

Linee Guida ESC - aggiornamento 2012

Utilizzo di VKA e antiplastrinici

La prevenzione dell'ictus con VKA è efficace quando il TTR è buono

- **Si parla di terapia con VKA 'ben controllata' quando il TTR è almeno del 70%**

Quando si utilizza VKA, sono richiesti maggiori sforzi per il controllo dell'INR al fine di ottenere TTR elevati

L'efficacia nella prevenzione di ictus con ASA è debole, potenzialmente dannosa

- **Il rischio di sanguinamento maggiore e intracranico non è significativamente diverso da quello della TAO, specialmente nei pazienti anziani**

Gli antiplastrinici per la prevenzione di ictus nella FA dovrebbero essere limitati ai pazienti che rifiutano qualsiasi forma di TAO

ASA = acido acetilsalicilico; INR = *international normalized ratio*; TAO = terapia anticoagulante orale; TTR = *time in therapeutic range*; VKA = antagonisti della vitamina K

Camm AJ et al. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehs253



Anticoagulanti orali di nuova generazione a confronto

Nuovi anticoagulanti orali per la prevenzione dell'ictus da FA

Acronimo dello studio	Farmaco	Dose	confronto	Stima data di completamento
Inibitori diretti della trombina				
RE-LY® ¹	Dabigatran etexilato	150 mg BID 110 mg BID	Warfarin (INR 2–3)	Completato
Inibitori diretti del fattore Xa				
ARISTOTLE ²	Apixaban	5 mg BID	Warfarin (INR 2–3)	Completato
AVERROES ³	Apixaban	5 mg BID	Aspirin (81–324 mg OD)	Completato
ROCKET-AF ⁴	Rivaroxaban	20 mg* OD	Warfarin (INR 2–3)	Completato
ENGAGE-AF TIMI 48 ⁵	Edoxaban	30 mg OD 60 mg OD	Warfarin (INR 2–3)	Ongoing
Inibitori indiretti del fattore Xa				
AMADEUS ⁶	Idraparinux	2.5 mg / settimana	Warfarin (INR 2–3)	Completato
BOREALIS- AF ⁷	SSR 126517	2.5 mg / settimana	Warfarin (INR 2–3)	Ritirato

*Corretto per la funzionalità renale. 1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139–1151. 2. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med August 28, 2011. 3. Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364(9):806-17. 4. Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. N Engl J Med August 10, 2011. 5. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. Am Heart J 2010;159:331–339. 6. AMADEUS investigators, Bousser MG, Bouthier J, et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2008;371:315–324. 7. Borealis AF trial: a randomised, open-label, non-inferiority trial comparing the oral factor Xa inhibitor SSR 126517 with warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364(9):806-17.

Disegno e caratteristiche dello studio

Parametro	RELY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Disegno dello studio:	Multicentrico (951 centri), randomizzato, utilizzo di warfarin in aperto, dosaggi di dabigatran in doppio cieco (PROBE)	Multicentrico (1178 centri), randomizzato, doppio cieco, double dummy	Multicentrico (1030 centri), randomizzato, doppio cieco, double dummy
Pazienti sottoposti alla randomizzazione	18.113	14.264	18.201
Endpoint primario	Composito di ictus (ischemico ed emorragico) ed embolia sistemica	Composito di ictus (ischemico ed emorragico) ed embolia sistemica	Ictus ed embolia sistemica
Durata del follow up (media anni)	2.0	1.8	1.9
Endpoint primario di sicurezza	Sanguinamenti maggiori, inclusi i sanguinamenti pericolosi per la vita e quelli fatali	Composito di sanguinamenti maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti	Sanguinamenti maggiori (criteri ISTH)
Età (anni)	71.5 (media)	73 (mediana)	70 (mediana)
Clearance della creatinina (mediana, ml/min)	68	67	Non riportato
CHADS₂ Score (medio)	2.1	3.5	2.1
TTR (medio%)	64	55	62
Analisi/analisi statistica	Popolazione Intention to treat	•Popolazione Per protocol* •Popolazione Intention to treat‡	Popolazione Intention to treat

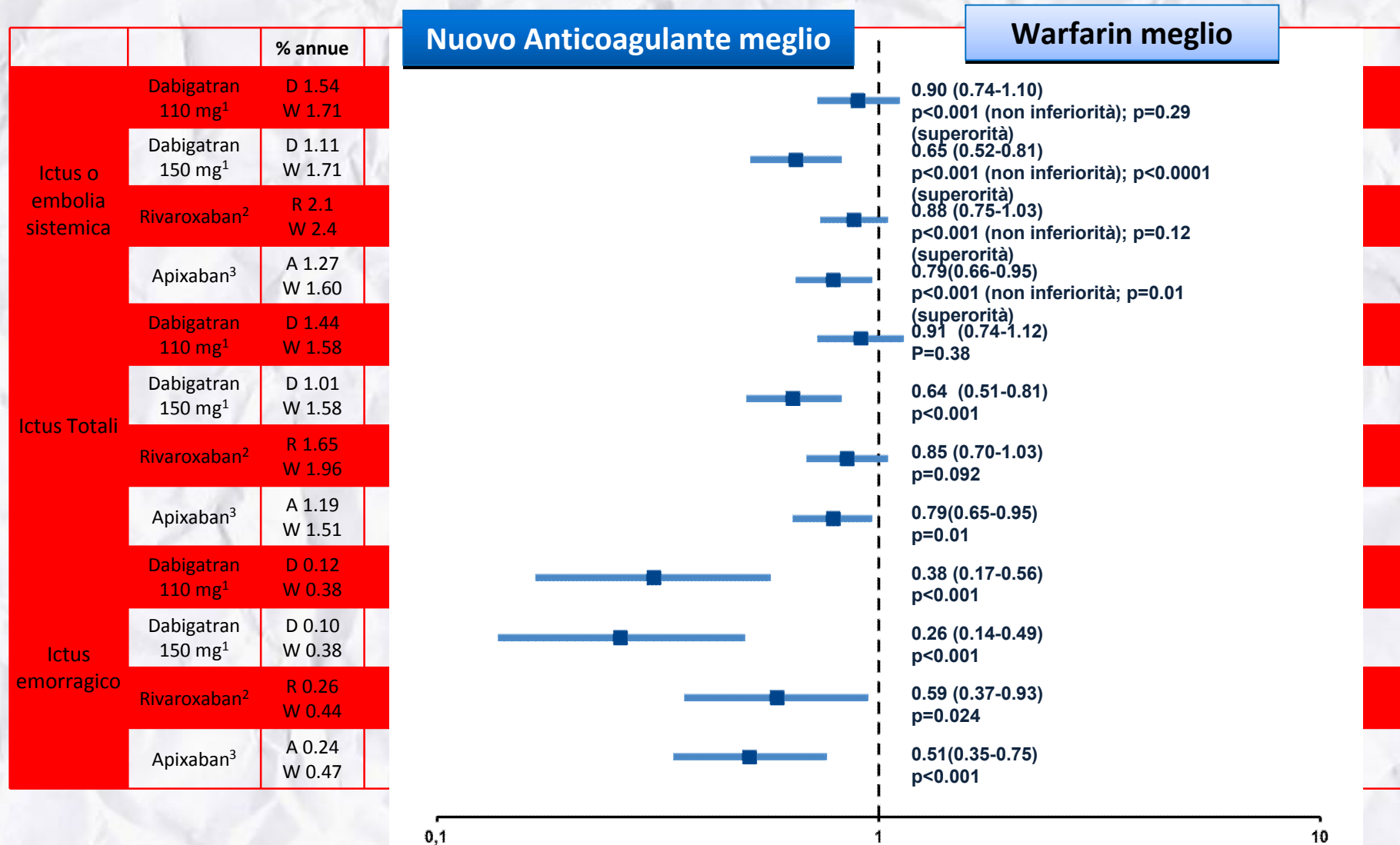
Confronto tra gli studi – criteri di esclusione

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
↓ Clearance Creatinina	< 30 ml/min	< 30 ml/min	< 25 ml/min
Riduzione dosaggio	No	ClCr 30-49 ml/min: 20 → 15 mg	Cr > 1,5 mg/dl + età o peso: 5 → 2,5 mg
↑ Rischio sanguinamento	+	+	+
ASA+ Clopidogrel	-	+	+
Cardioversione	-	+	+
Epatopatia attiva	+	+	+
Ictus recente	+	+	+
Valvulopatia significativa	+	+	+

Definizione dei sanguinamenti

Tipo di sanguinamento	RELY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Maggiori	<p>Uno o più dei seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sanguinamento evidente associato ad una riduzione di emoglobina di almeno 20 grammi per litro o che richieda una trasfusione di almeno 2 unità di sangue o di globuli rossi • Sanguinamento sintomatico in un'area o in un organo critico: intraoculare, intracranico, intraspinale o intramuscolare con sindrome compartimentale, sanguinamento retroperitoneale, sanguinamento intra articolare o sanguinamento pericardiac 	<p>Sanguinamento evidente associato almeno ad uno dei seguenti : outcome fatale, interessamento di un sito anatomico critico (intracranico, spinale, oculare, pericardiac, articolare, retroperitoneale o intramuscolare con sindrome compartimentale), caduta della concentrazione di emoglobina >2 g/dL, trasfusione di >2 unità di sangue o di globuli rossi, o disabilità permanente.</p>	<p>Sanguinamento evidente accompagnato da una decrescita nei livelli di emoglobina di almeno 2 grammi per decilitro o da trasfusione di almeno 2 unità di globuli rossi , che occorra in un sito critico o che porti alla morte.</p>
Pericolosi per la vita	<p>Sanguinamento maggiore che soddisfa uno o più dei seguenti criteri: emorragia fatale, emorragia intracranica sintomatica, riduzione di emoglobina di almeno 50 grammi per litro, trasfusione di almeno 4 unità di sangue o globuli rossi, associati ad ipotensione che richieda l'uso di agenti ionotropici intravenosi, necessità di intervento chirurgico</p>	<p>Categoria non usata</p>	<p>Categoria non usata</p>
Non maggiore ma clinicamente rilevante	<p>Categoria non usata</p>	<p>Sanguinamento evidente che non soddisfa i criteri per il sanguinamento maggiore ma che richieda intervento medico, un contatto non previsto (fisico o telefonico) con un medico, interruzione temporanea del farmaco in studio, dolore o alterazione delle attività quotidiane.</p>	<p>Sanguinamento evidente che non soddisfa i criteri per il sanguinamento maggiore e che porta ad ammissione ospedaliera, trattamento medico o chirurgico, o che porti ad un cambiamento della terapia anti-trombotica.</p>

Analisi statistica degli outcome di efficacia* in RELY, ROCKET-AF e ARISTOTLE (1/3)



1. Dabigatran 110 mg bid [N*=6015], 150mg bid [N*=6076] vs.warfarin [N=6022]

2. Rivaroxaban (20 or 15mg qd) [N*=7061 or 7081] vs. warfarin [N*=7082 or 7090]

3. Apixaban (5 or 2.5mg bid) [N*=9120] vs.warfarin [9,081]

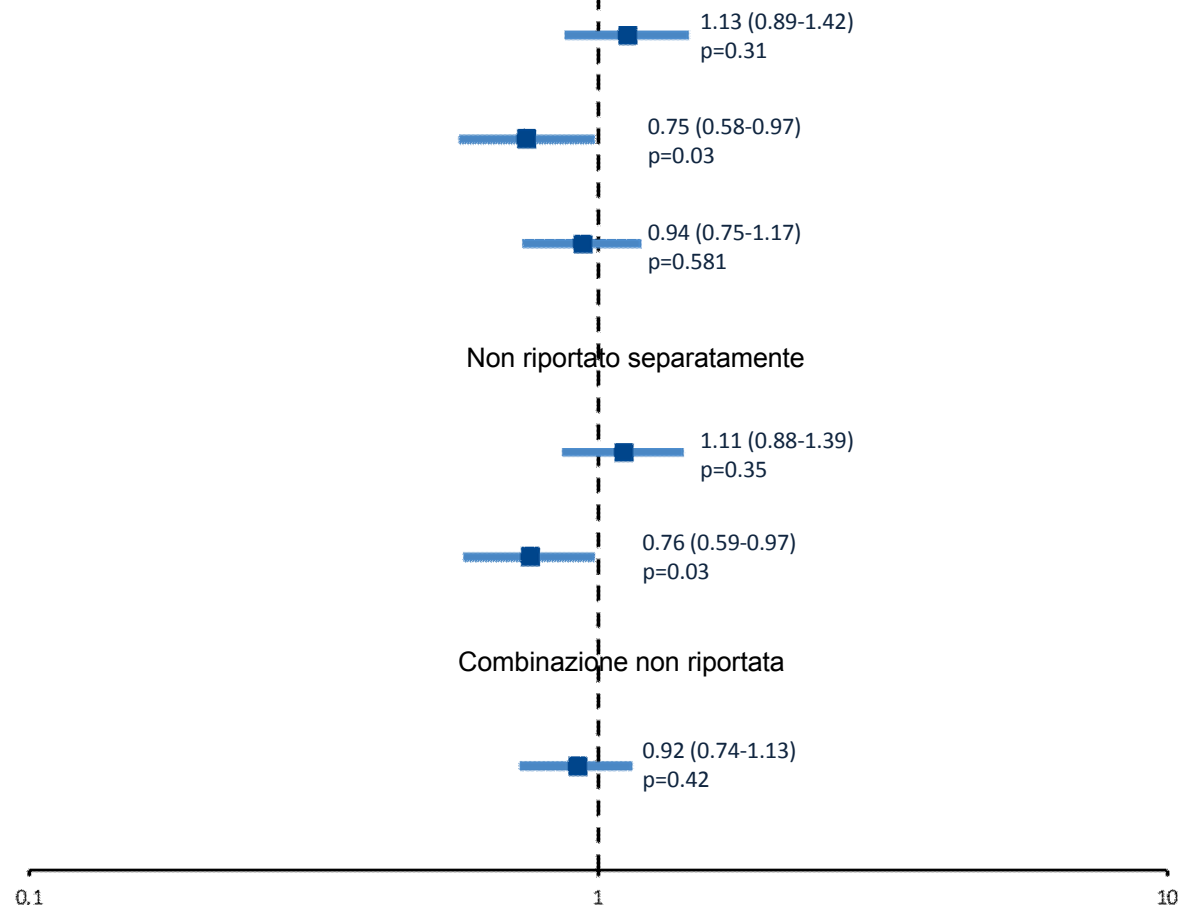
*Tutti i risultati di dabigatran e apixaban e i risultati relativi di ictus o embolia sistemica per rivaroxaban sono basati su analisi intention to treat, tutti gli altri valori per rivaroxaban sono basati su analisi on treatment population

Analisi statistica degli outcome di efficacia* in RELY, ROCKET-AF e ARISTOTLE (2/3)

		%annue
Ictus Ischemico	Dabigatran 110 mg ^{1*}	D 1.3 W 1.1
	Dabigatran 150 mg ^{1*}	D 0.9 W 1.11
	Rivaroxaban ²	R 1.34 W 1.42
	Apixaban ³	Non riportato separatamente
Ictus ischemico o non classificato	Dabigatran 110 mg ¹	D 1.34 W 1.21
	Dabigatran 150 mg ¹	D 0.92 W 1.21
	Rivaroxaban ²	Combinazione non riportata
	Apixaban ³	A 0.97 W 1.05

Nuovo Anticoagulante meglio

Warfarin meglio



*Valori ottenuti dalla FDA Dabigatran Efficacy Review; Meeting del Cardio-Renal Advisory Committee, 20 Settembre 2010

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM226704.pdf>

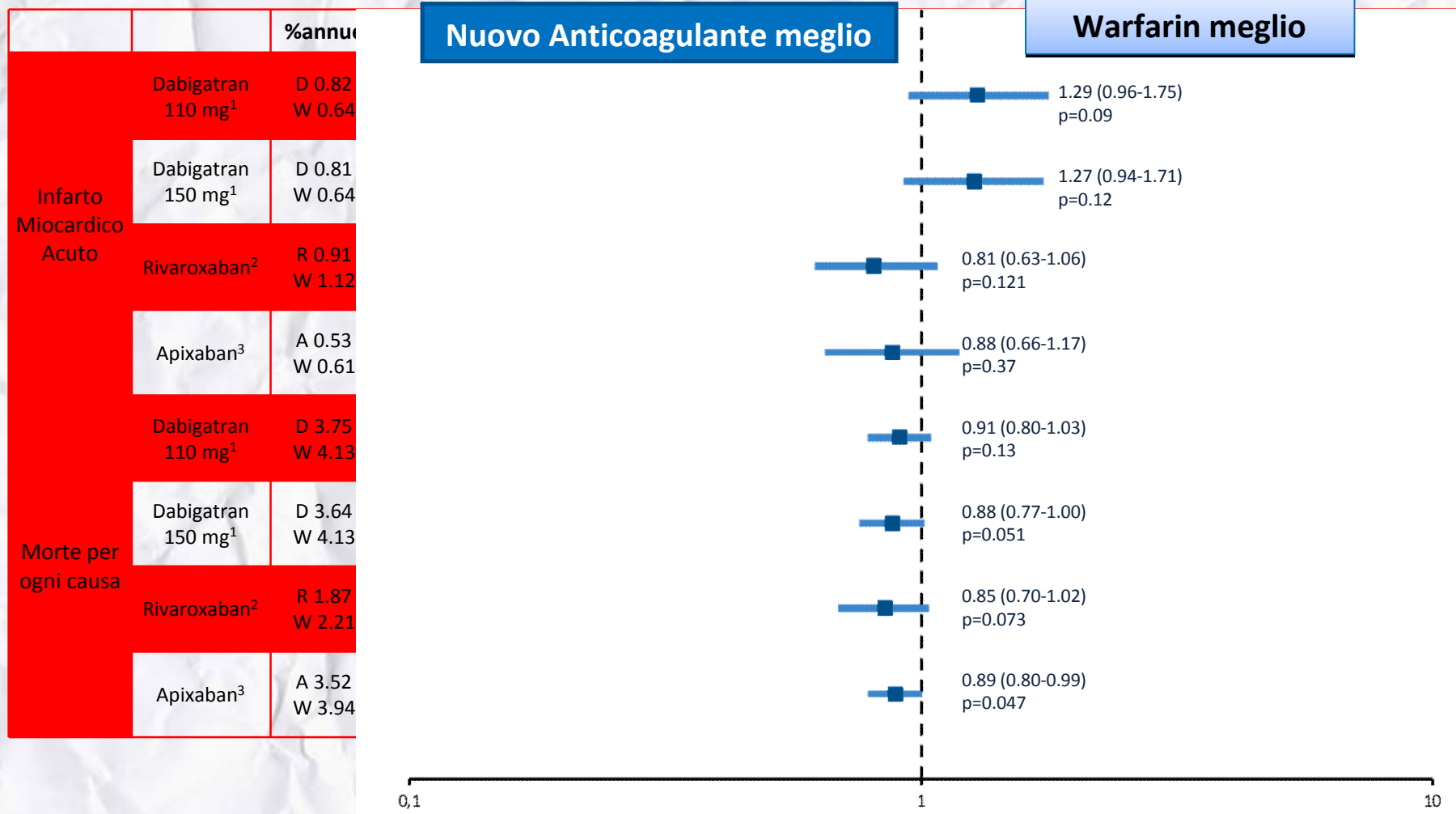
1. Dabigatran 110 mg bid [N*=6015], 150mg bid [N*=6076] vs.warfarin [N=6022]

2. Rivaroxaban (20 or 15mg qd) [N*=7061 or 7081] vs. warfarin [N*=7082 or 7090]

3. Apixaban (5 or 2.5mg bid) [N*=9120] vs.warfarin [9,081]

*Tutti i risultati di dabigatran e apixaban e i risultati relativi di ictus o embolia sistemica per rivaroxaban sono basati su analisi intention to treat, tutti gli altri valori per rivaroxaban sono basati su analisi on treatment population

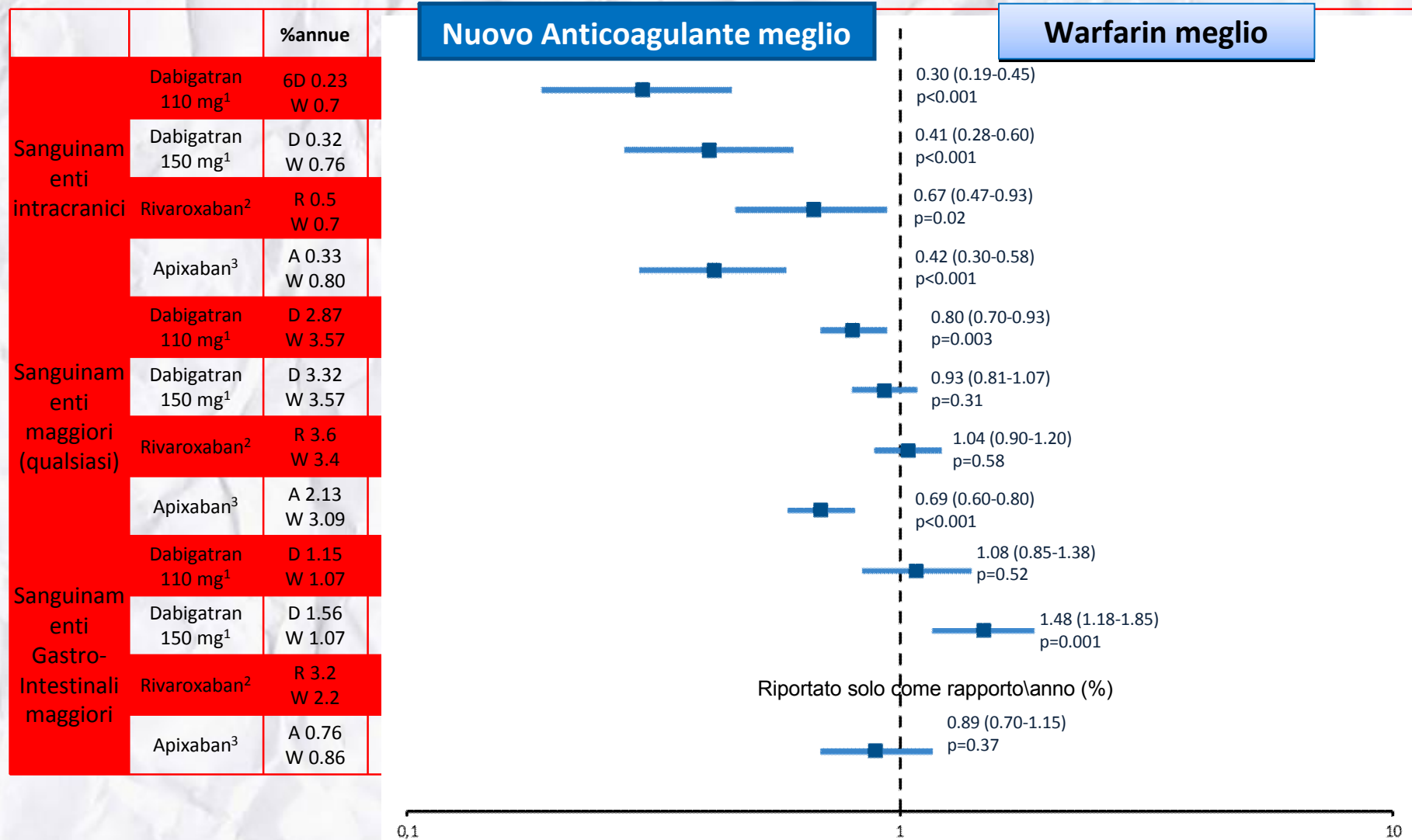
Analisi statistica degli outcome di efficacia* in RELY, ROCKET-AF e ARISTOTLE (3/3)



1. Dabigatran 110 mg bid [N*=6015], 150mg bid [N*=6076] vs.warfarin [N=6022]	2. Rivaroxaban (20 or 15mg qd) [N*=7061 or 7081] vs. warfarin [N*=7082 or 7090]	3. Apixaban (5 or 2.5mg bid) [N*=9120] vs.warfarin [9,081]
--	---	--

*Tutti i risultati di dabigatran e apixaban e i risultati relativi di ictus o embolia sistemica per rivaroxaban sono basati su analisi intention to treat, tutti gli altri valori per rivaroxaban sono basati su analisi on treatment population

Analisi statistica degli outcomes di sanguinamento in RELY, ROCKET-AF e ARISTOTLE

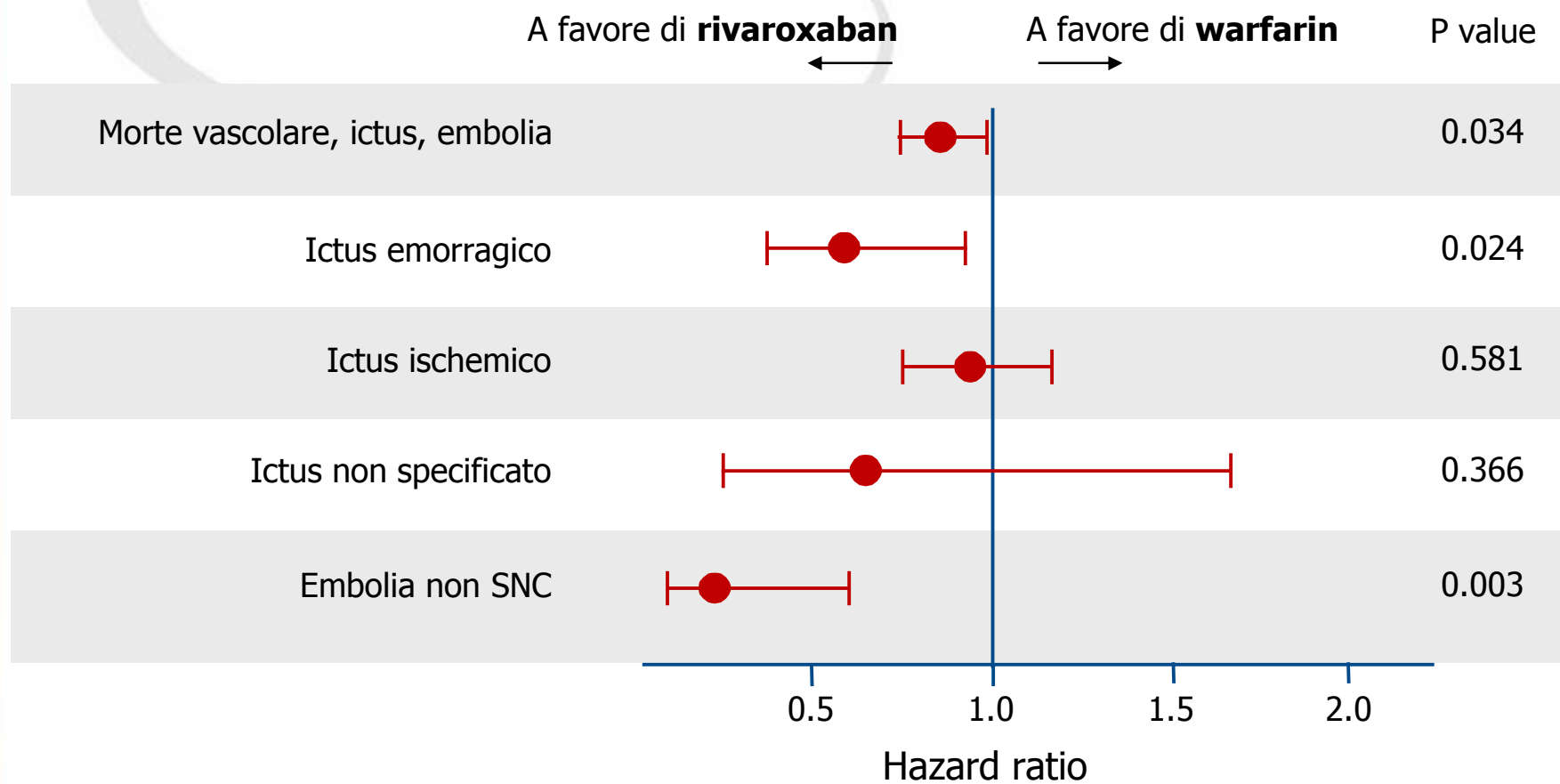


1. Dabigatran 110 mg bid [N*=6015], 150mg bid [N*=6076] vs.warfarin [N=6022]

2. Rivaroxaban (20 or 15mg qd) [N*=7061 or 7081] vs. warfarin [N*=7082 or 7090]

3. Apixaban (5 or 2.5mg bid) [N*=9120] vs.warfarin [9,081]

ROCKET-AF: outcome secondari di efficacia (I)



basato sulla popolazione di sicurezza on-treatment; barre di errore = intervallo di confidenza al 95%;
Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883-91



ROCKET-AF – predittori di rischio di sanguinamento maggiore: predittori indipendenti

	HR (95% CI)
Età (aumento di 5 anni)	1.17 (1.12–1.23)
Sesso femminile	0.82 (0.70–0.95)
Diminuzione della pressione diastolica di 5 mmHg (basale <90 mmHg)	0.92 (0.89–0.96)
Aumento della pressione diastolica di 5 mmHg (basale ≥90 mmHg)	1.28 (1.11–1.47)
BPCO	1.29 (1.05–1.58)
Sanguinamento GI pregresso	1.88 (1.44–2.45)
Uso di ASA pregresso	1.42 (1.23–1.64)
Anemia*	1.88 (1.59–2.22)
Indice del modello C: 0.65	

*Hb<13 g/dL negli uomini, <12 g/dL nelle donne; CI = intervallo di confidenza;
BPCO = broncopneumopatia cronico ostruttiva; GI = gastrointestinale; HR = hazard ratio
Goodman SG et al. Circulation 2011;124:A16903

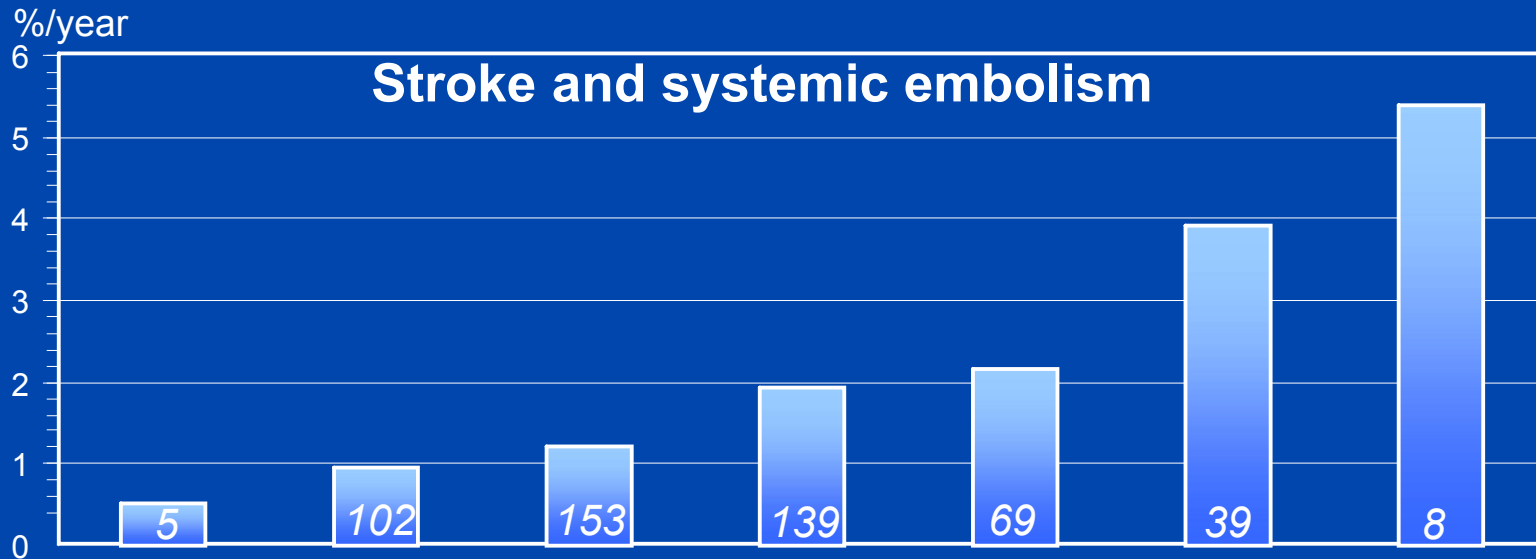


CHADS₂ score – overall event rates

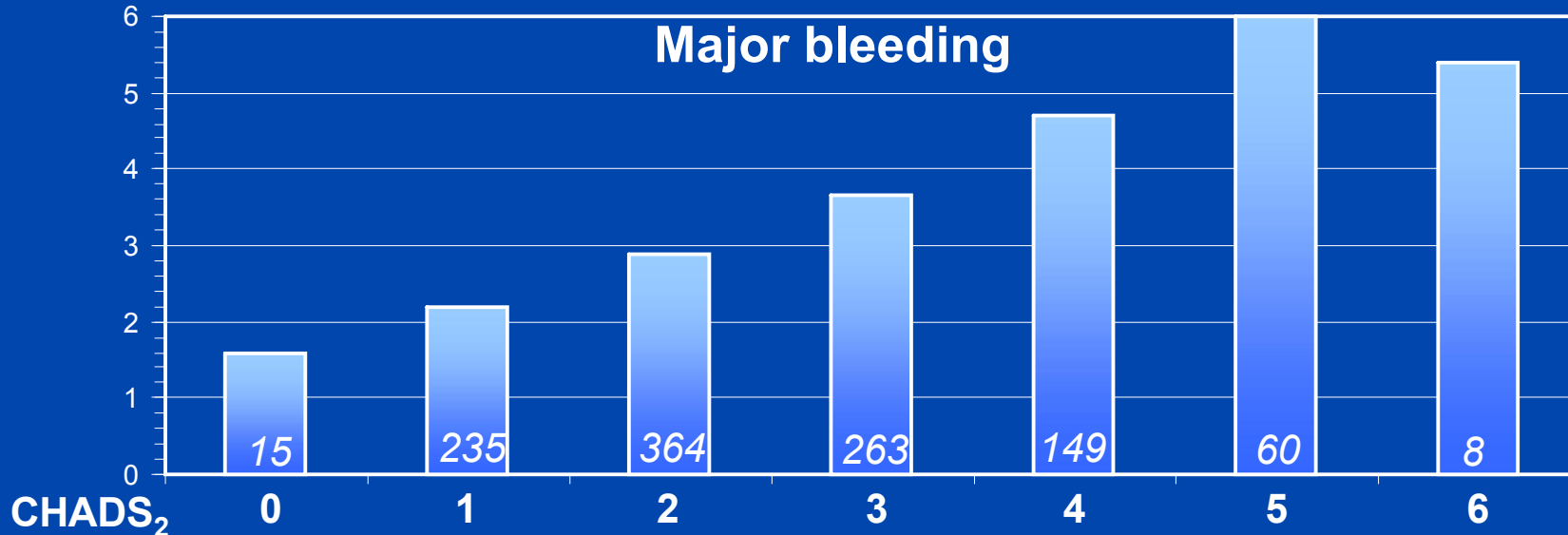


RELY[®]

Study of stroke prevention
in atrial fibrillation



CHADS ₂	0	1	2	3	4	5	6
No of pts	452	5323	6455	3654	1619	524	85



Confronto tra gli studi – popolazioni arruolate

Disegno dello studio	Probe	Doppio cieco	Doppio cieco
Acronimo	RE-LY	ARISTOTLE	ROCKET-AF
Pazienti randomizzati	18113	18201	14264
Età media (anni)	71	70	73
Maschi (%)	64	65	60
Punteggio CHADS2	2,1	2,1	3,5
0 – 1 (%)	32	34	0
2 (%)	35	35,8	13
3+ (%)	33	30,2	87
Pregresso TIA/ictus/ES (%)	20	19	55
Pregresso IMA (%)	16,8	14,2	17,5
Insufficienza cardiaca congestizia (%)	32	35,5	62
ASA al basale (%)	39	38,5	35,5
Naïve a warfarin (%)	50	43	38
Follow-up (media) (anni)	2,0	1,8	2,0
Persi al follow-up (%)	0,1	0,4	0,2
Ritirati (%)	19	22,7	23

Conclusioni

Dabigatran (dati da RE-LY trial):

- efficace e sicuro in associazione a clopidogrel e/o ASA (unico con dati)
- meglio di Warfarin su ictus ischemico (unico)
- efficace e sicuro nella cardioversione (unico con dati)
- due dosaggi: 150 mgx2 (maggior efficacia) e 110 mgx2 (maggior sicurezza), randomizzazione 1:1 ai due dosaggi

Rivaroxaban (dati da ROCKET-AF trial):

- monosomministrazione (unico con dati)
- dose ridotta di $\frac{1}{4}$ (a 15 mg) in pazienti con insufficienza renale moderata (ClCr 30-49 ml): 21 % del totale dei pazienti

Apixaban (dati da ARISTOTLE trial):

- unico che ha direttamente dimostrato superiorità ad ASA (AVERROES trial)
- meglio di W come efficacia (ictus) e sicurezza (emorragie maggiori)
- ridurre a metà dose (2,5 mgx2) in pazienti con 2 fra età ≥ 80 , peso < 60 kg, Cr ≥ 1.5 mg/dl): 4.6 % del totale dei pazienti

Bleeding events: RELY-ABLE[®]

Event	RELY-ABLE [®] only			
	D150 (%/yr)	D110 (%/yr)	HR	95% CI
Major bleeding	3.74	2.99	1.26	1.04–1.53
Life-threatening	1.79	1.57	1.14	0.87–1.49
GI	1.54	1.56	0.99	0.75–1.31
Intra-cranial	0.33	0.25	1.31	0.68–2.51
Extra-cranial	3.43	2.82	1.23	1.01–1.49
Fatal	0.24	0.25	0.94	0.46–1.89
Minor bleeding	9.70	8.19	1.21	1.07–1.36

5851 patients followed for mean of 2.3 years

D150 and D110 = dabigatran 150 and 110 mg twice daily, respectively; HR = hazard ratio



Conclusions

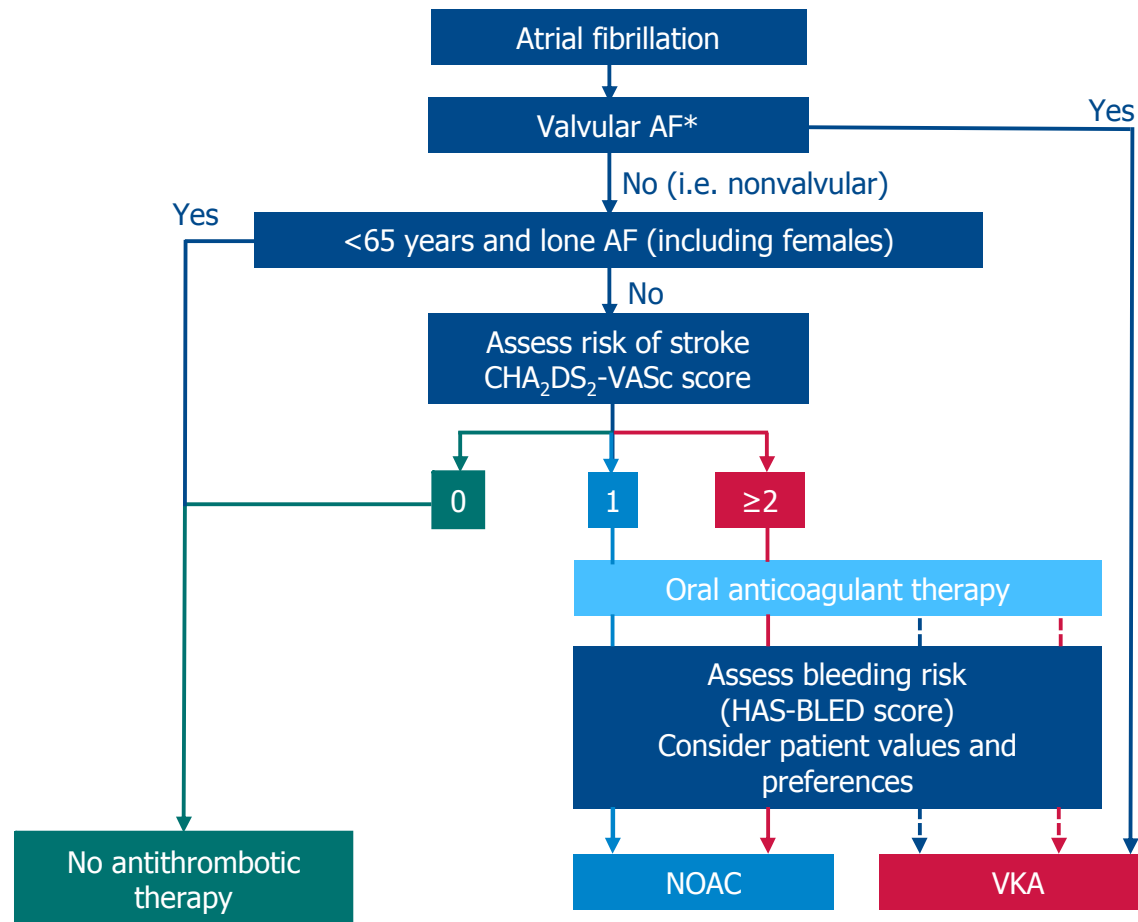
During 2.3 years of additional treatment after RE-LY[®] (total mean follow-up 4.3 years), rates of stroke and major bleeding remain low on dabigatran and are consistent with those seen during RE-LY[®]

Dabigatran 150 vs dabigatran 110

- Both doses have very low rates of haemorrhagic stroke over 4+ years
- With dabigatran 150, there is a lower rate of ischaemic stroke but a higher rate of major bleeding
- Both doses have similar mortality



Choice of anticoagulant



Antiplatelet therapy with ASA plus clopidogrel or – less effectively – ASA only, should be considered in patients who refuse any OAC or cannot tolerate anticoagulation for reasons unrelated to bleeding. If there are contraindications to OAC or antiplatelet therapy, left atrial appendage occlusion, closure or excision may be considered

Colour CHA₂DS₂-VASc: green = 0, blue = 1, red ≥2; **line: solid = best option; dashed = alternative option**

*Includes rheumatic valvular disease and prosthetic valves; ASA = acetylsalicylic acid; NOAC = novel oral anticoagulant; VKA = vitamin K antagonist

Camm AJ et al. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehs253

Bleeding recommendations

Recommendation	Class	Level
Assessment of bleeding risk is recommended when prescribing antithrombotic therapy (whether with VKA, NOAC, ASA/clopidogrel, or ASA alone)	I	A
HAS-BLED score should be considered as a calculation to assess bleeding risk, whereby a score ≥ 3 indicates 'high risk' and some caution and regular review is needed, following initiation of antithrombotic therapy, whether with OAC or antiplatelet therapy	IIa	A
Correctable factors for bleeding (e.g. uncontrolled blood pressure, labile INRs if patient was on a VKA, concomitant drugs [ASA, NSAIDs, etc.], alcohol, etc.) should be addressed		B
Use of the HAS-BLED score should be used to identify modifiable bleeding risks that need to be addressed, but should not be used on its own to exclude patients from OAC therapy	IIa	B
Risk of major bleeding with antiplatelet therapy (with ASA–clopidogrel combination therapy and – especially in the elderly – also with ASA monotherapy) should be considered as being similar to OAC		B

ASA = acetylsalicylic acid; NOAC = novel oral anticoagulant; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; OAC = oral anticoagulation; VKA = vitamin K antagonist

Camm AJ et al. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehs253

Summary of update

- Emphasises use of CHA₂DS₂-VASc score to identify 'truly low risk' patients who do not need antithrombotic therapy
- NOACs broadly preferable to VKA in the vast majority of patients with nonvalvular AF
- ASA for stroke prevention should be limited to patients who refuse any form of OAC

Linee Guida AIAC - aggiornamento 2013

NOAC in pazienti VKA-naive

Nei pazienti VKA-naive I nuovi anticoagulanti orali sono da preferirsi in presenza di:

- Difficoltà logistiche nel monitoraggio TAO
- Pregresso ictus ischemico
- Pregressa emorragia intracranica
- Giovane età
- Paziente candidato a CVE (dabigatran)
- Espresa volontà del paziente

Linee Guida AIAC - aggiornamento 2013

NOAC in pazienti VKA-experienced

Nei pazienti VKA-experienced lo switch ai nuovi anticoagulanti orali è proponibile in caso di:

- Difficoltà logistiche nel monitoraggio TAO
- INR labile
- Basse dosi di warfarin (8-10 mg a settimana)
- TTR < 60%
- Farmaci interferenti con warfarin ma non con i NOAC
- Pregressa emorragia cerebrale durante INR terapeutico
- Pregresso stroke/TIA durante INR terapeutico
- Espresa volontà del paziente