



## ***Linee guida ESC 2014 sulla fibrillazione atriale***

**Giovanni Vincenzo Gaudio**

**Presidente Nazionale**



# Epidemiologia

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più comune nella popolazione, con una incidenza oscillante tra l'1 e il 2%. In Europa ne sono affette 6 milioni di persone. La prevalenza raddoppierà nei prossimi 50 anni. Conferisce un rischio di stroke 5 volte superiore rispetto alla popolazione non affetta. Uno stroke su cinque è attribuibile a questa aritmia.

## La FA è associata ad un maggior rischio

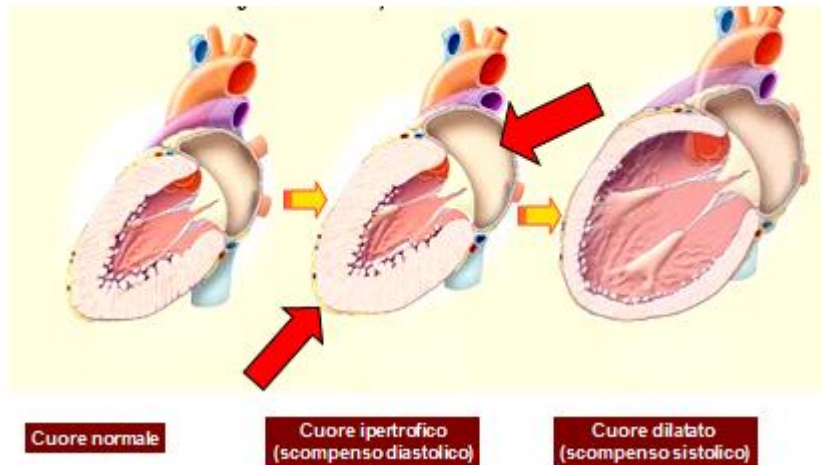
- **Stroke**
- **morte**
- **cardioembolismo periferico**
- **ospedalizzazioni**
- **scompenso cardiaco**
- **compromissione ventricolare sinistra**

## La Fibrillazione Atriale genera Fibrillazione Atriale

Un ruolo fondamentale viene svolto anche dall'effetto modulante del sistema nervoso autonomo e dai battiti ectopici atriali, a partenza dalle vene polmonari, che rappresentano il *trigger di tale disturbo* del ritmo.

La fibrillazione atriale, tipicamente, tende ad automantenersi, attraverso modificazioni elettriche ed anatomiche, contestuali all'aritmia, che ne favoriscono la persistenza.

## Adattamenti Cardiaci Morfo-Funzionali



### Le risposte adattative possono verificarsi

a livello ionico/genomico

nel breve termine

entro 30 min dall'esposizione all'agente di stress;

(possono essere reversibili)

a livello cellulare

nel medio termine

entro una settimana

(ibernazione, solitamente reversibile)

a livello della matrice cellulare/extracellulare

nel lungo termine (cinque settimane o più)

(apoptosi e fibrosi, parzialmente reversibili)

## Alterazioni anatomiche

- Aumento pressione atriale
- Stretch miocardiociti atriali
- Dilatazione atri
  - Accorciamento del periodo di refrattarietà atriale
  - Aumento del tempo di conduzione atriale
- Fibrosi miocardio atriale
- Attivazione del sistema renina-angiotensina e del sistema simpatico
- Rimodellamento dei canali ionici atriali

• **FA silente non diagnosticata**  
**è spesso causa di Stroke cryptogenico**

- **FA parossistica**
- **FA persistente**
- **FA permanente**

**rischio di stroke: uguale**

# FA : Classificazione

Risposta adattativa  
Rapida  
ionico-genomica

Remodelling  
cellulare reversibile

Remodelling  
Extracellulare  
irreversibile

'Upstream' therapy of concomitant conditions

Anticoagulation

Rate control

Antiarrhythmic drugs

Ablation

Cardioversion

first documented

silent

paroxysmal

persistent

long-standing  
persistent

permanent

<48 h

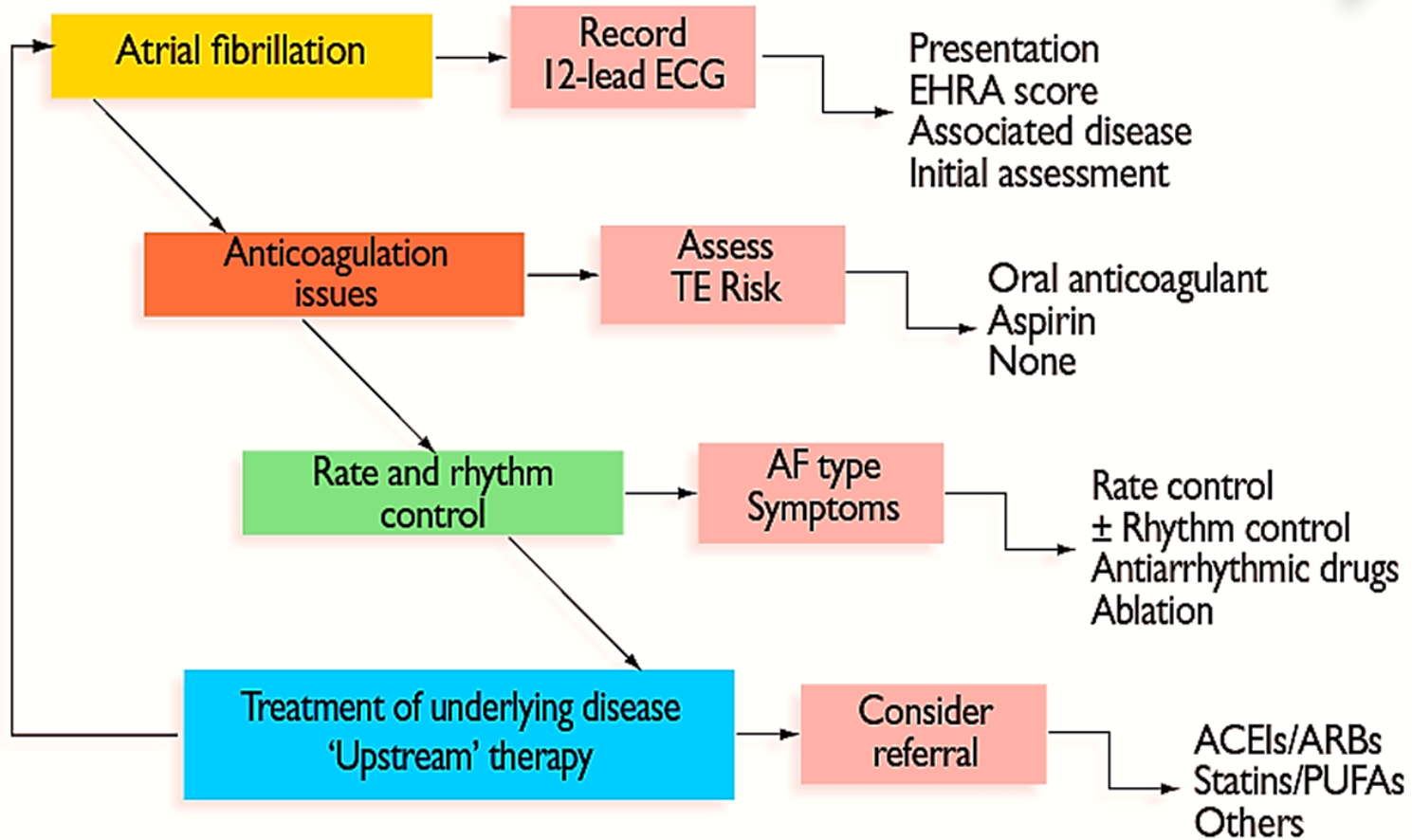
> 7giorni

> 12mesi

continua

AF

# Conduzione Clinica FA



# Presentazione: ERHA score

12-lead ECG

Does the heart rhythm during the episode feel regular or irregular?

Is there any precipitating factor such as exercise, emotion, or alcohol intake?

Are the episodes frequent or infrequent, and are they long or short lasting?

Atrial fibrillation

Is there a history of concomitant disease such as hypertension, coronary heart disease, heart failure, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, stroke, diabetes, or chronic pulmonary disease?

Is there an alcohol abuse habit?

Is there a family history of AF?

Presentation  
EHRA score  
Associated disease  
Initial assessment

**EHRA I** 'No symptoms'

**EHRA II** 'Mild symptoms'; normal daily activity not affected

**EHRA III** 'Severe symptoms'; normal daily activity affected

**EHRA IV** 'Disabling symptoms'; normal daily activity discontinued



**Table 5 Office blood pressure measurement**

When measuring BP in the office, care should be taken:

- To allow the patients to sit for 3–5 minutes before beginning BP measurements.
- To take at least two BP measurements, in the sitting position, spaced 1–2 min apart, and additional measurements if the first two are quite different. Consider the average BP if deemed appropriate.
- To take repeated measurements of BP to improve accuracy in patients with arrhythmias, such as atrial fibrillation.
- To use a standard bladder (12–13 cm wide and 35 cm long), but have a larger and a smaller bladder available for large (arm circumference >32 cm) and thin arms, respectively.
- To have the cuff at the heart level, whatever the position of the patient.
- When adopting the auscultatory method, use phase I and V (disappearance) Korotkoff sounds to identify systolic and diastolic BP, respectively.
- To measure BP in both arms at first visit to detect possible differences. In this instance, take the arm with the higher value as the reference.
- To measure at the first visit, BP 1 and 3 min after assumption of the standing position in elderly subjects, diabetic patients, and in other conditions in which orthostatic hypotension may be frequent or suspected.
- To measure, in case of conventional BP measurement, heart rate by pulse palpation (at least 30 s) after the second measurement in the sitting position.

BP = blood pressure.



# *Aspetti Motivazionali*

**Per anni si è sottovalutato**

- 1. Impatto della FA parossistica**
- 2. Inerzia terapeutica**

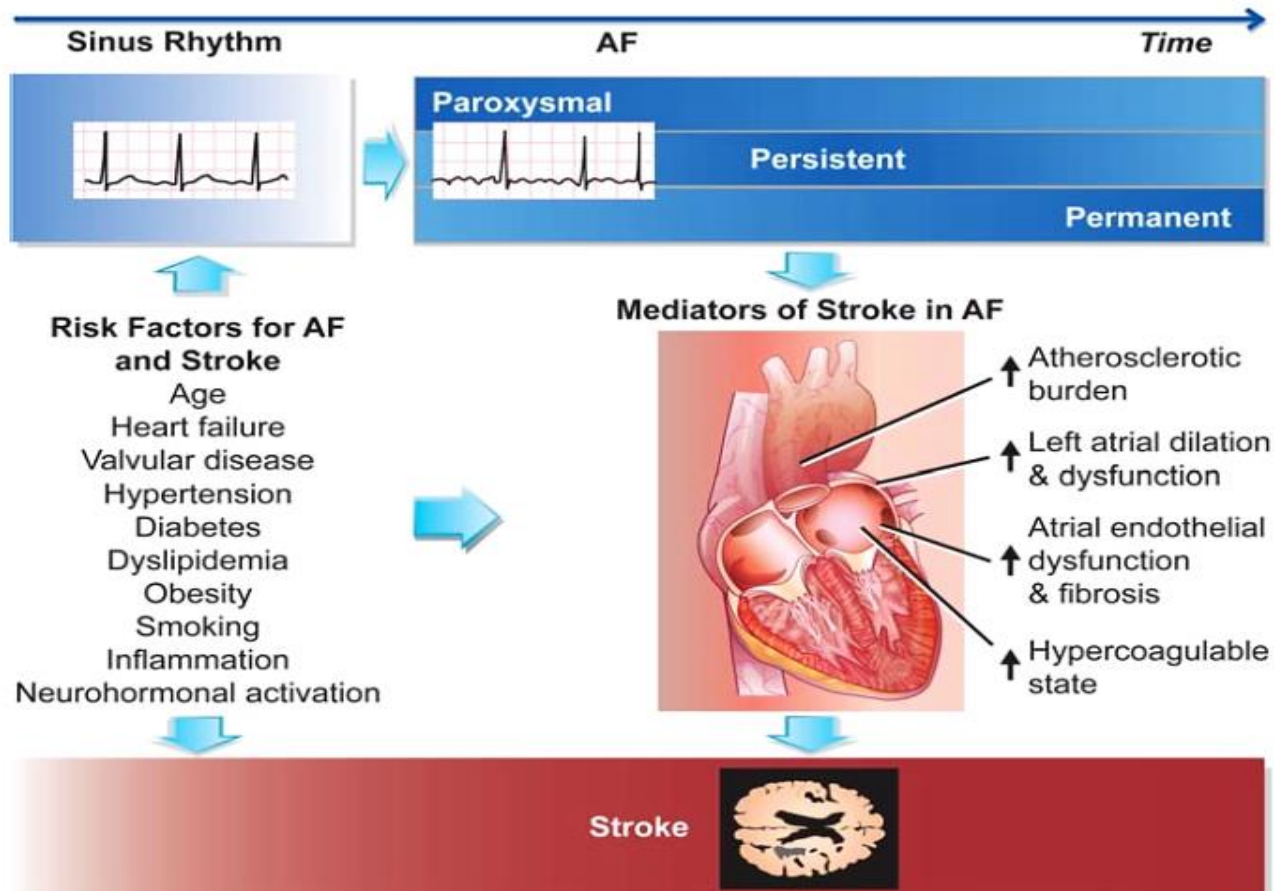


# Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation

Leif Friberg<sup>1\*</sup>, Niklas Hammar<sup>2,3</sup>, and Mårten Rosenqvist<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Science and Education, Karolinska Institute at South Hospital, Stockholm, Sweden; <sup>2</sup>Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; <sup>3</sup>AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden; and <sup>4</sup>Department of Cardiology, South Hospital, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Received 22 April 2008; revised 1 November 2008; accepted 22 December 2008; online publish-ahead-of-print 27 January 2009



# FA : Classificazione

Risposta adattativa  
Rapida  
ionico-genomica

Remodelling  
cellulare reversibile

Remodelling  
Extracellulare  
irreversibile

'Upstream' therapy of concomitant conditions

Anticoagulation

Rate control

Antiarrhythmic drugs

Ablation

Cardioversion

first documented

silent

paroxysmal

persistent

long-standing  
persistent

permanent

<48 h

> 7giorni

> 12mesi

continua

AF

'Upstream' therapy of concomitant conditions

**TRATTAMENTO UPSTREAM CON FARMACI  
NON ANTIARITMICI**

Farmaci	Prevenzione primaria		Prevenzione secondaria	
	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
ACE-inibitori	IIa (scompenso cardiaco)	B	IIb	B
Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II	IIa (scompenso cardiaco)	B	IIb	A
Statine	IIa (in cardiocirurgia)	B	IIb	B
Omega-3	IIb	B	IIb	A

ACEIs/ARBs  
Statins/PUFAs  
Others

# Come e perché è cambiato il paradigma terapeutico

Risposta adattativa  
Rapida  
ionico-genomica

Remodelling cellulare  
reversibile

Remodelling  
Extracellulare  
irreversibile

'Upstream' therapy of concomitant conditions

2

Anticoagulation

Rate control

Antiarrhythmic drugs

Ablation

Cardioversion

first documented

??? La cerchiamo

silent

paroxysmal

AF  
persistent

long-standing  
persistent

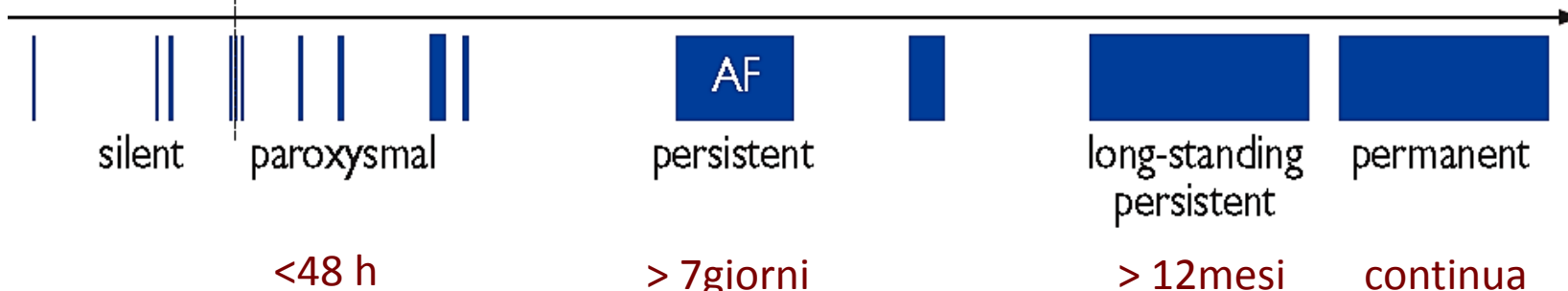
permanent

<48 h

> 7giorni

> 12mesi

continua



## Anticoagulation

**DEFINIRE IL RISCHIO  
TROMBOEMBOLICO**

**NIENTE  
ASPIRINA  
ANTICOAGULANTI ORALI**

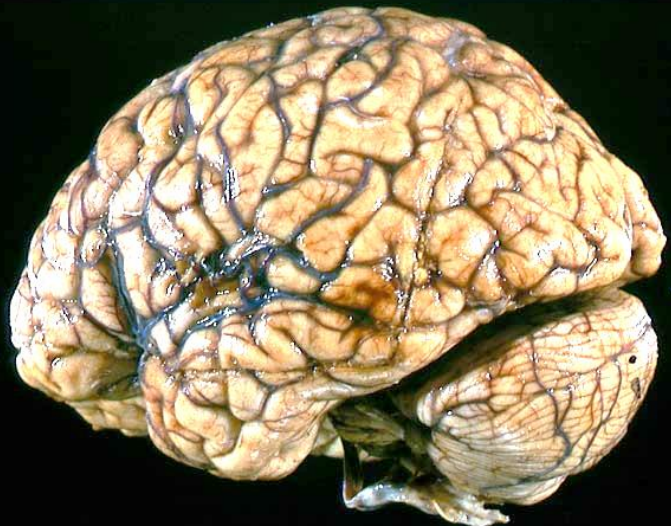
***IN CASO DI CONTROINDICAZIONE ALLA TAO  
O ALLA TERAPIA ANTIPIASTRINICA  
OCCLUSIONE, CHIUSURA O ESCISSIONE  
DELLA AURICOLA SINISTRA***

DEFINIRE IL RISCHIO  
TROMBOEMBOLICO

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age $\geq 75$	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease <sup>a</sup>	1
Age 65–74	1
Sex category (i.e. female sex)	1
<b>Maximum score</b>	<b>9</b>

**ANTICOAGULATION ISSUE**

**SUPERARE L'INERZIA TERAPEUTICA**



CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	Adjusted stroke rate (%/year) <sup>b</sup>
0	0%
1	1.3%
2	2.2%
3	3.2%
4	4.0%
5	6.7%
6	9.8%
7	9.6%
8	6.7%
9	15.2%

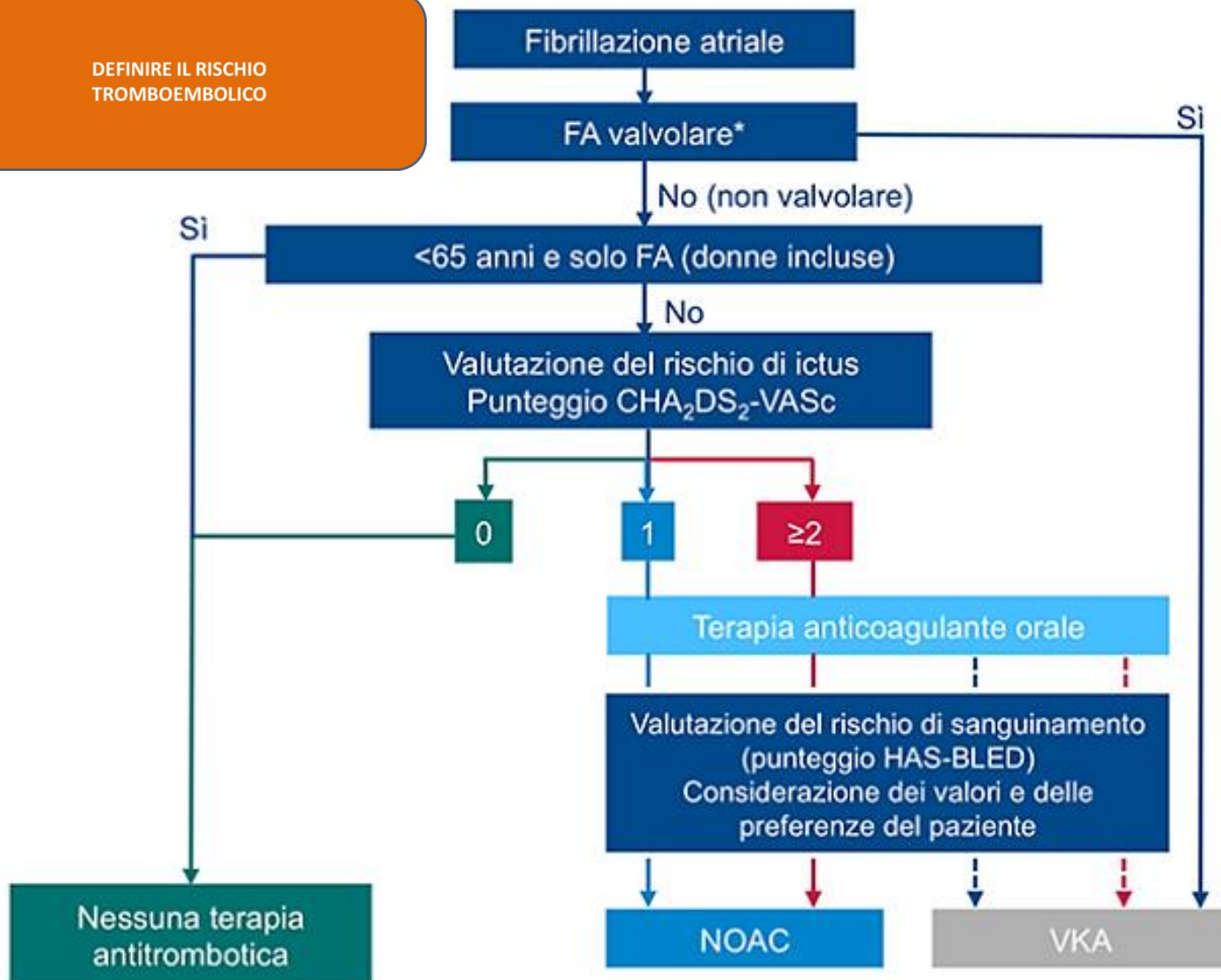
**ASA 75-325**

**ASA/TAO**

**TAO**

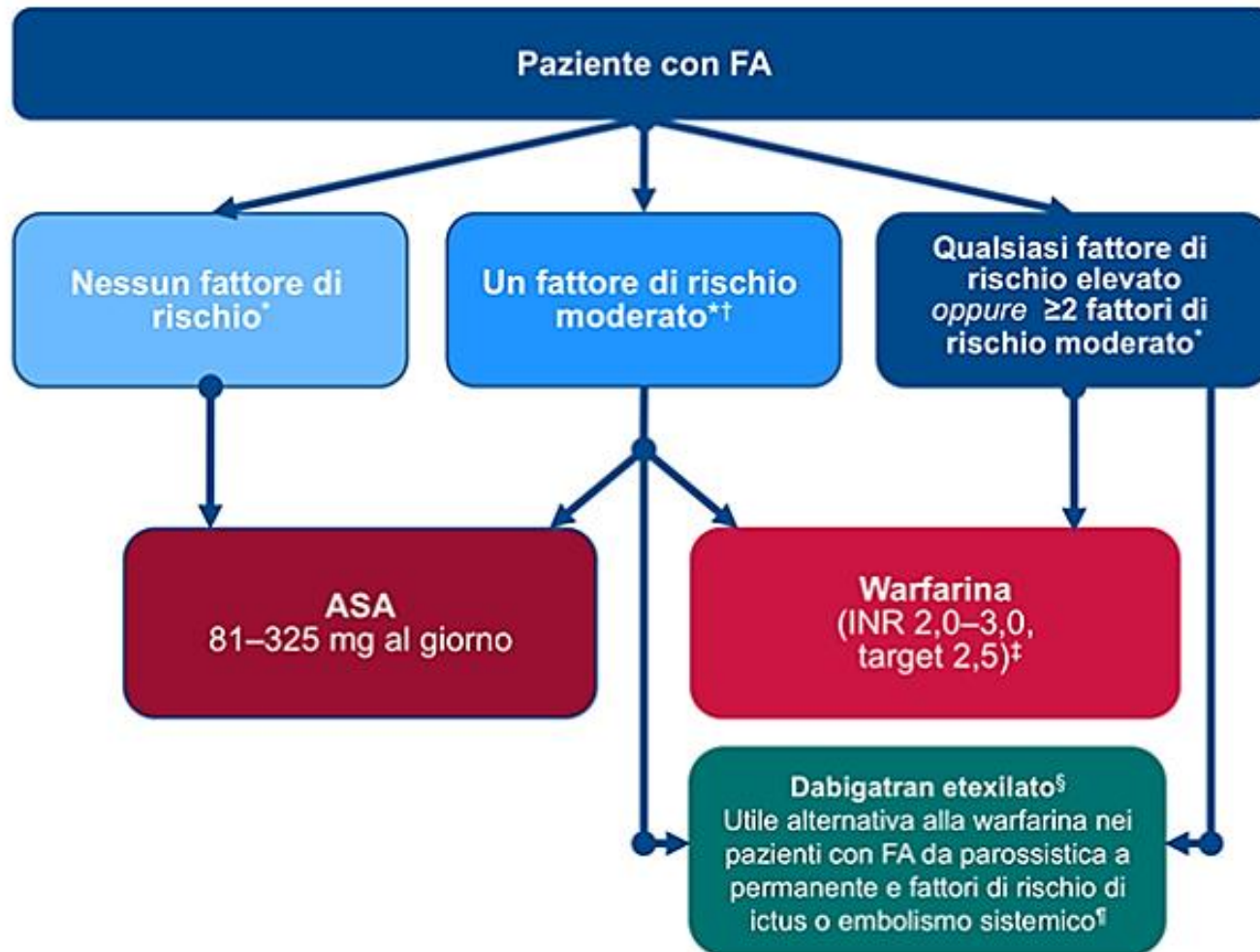


DEFINIRE IL RISCHIO  
TROMBOEMBOLICO



La Terapia antiplastrinica con ASA e Clopidogrel o con meno efficacia solo con ASA deve essere considerata per i pazienti che rifiutano la TAO o sono intolleranti alla terapia anticoagulante per motivi estranei al sanguinamento

**Figura: linee guida ACC/AHA/ESC 2011 per la terapia antitrombotica nei pazienti con FA in base al rischio di ictus**



**Fattori di rischio minori/meno convalidati**

- Sesso femminile
- Età 65-74 anni
- Coronaropatia
- Tireotossicosi

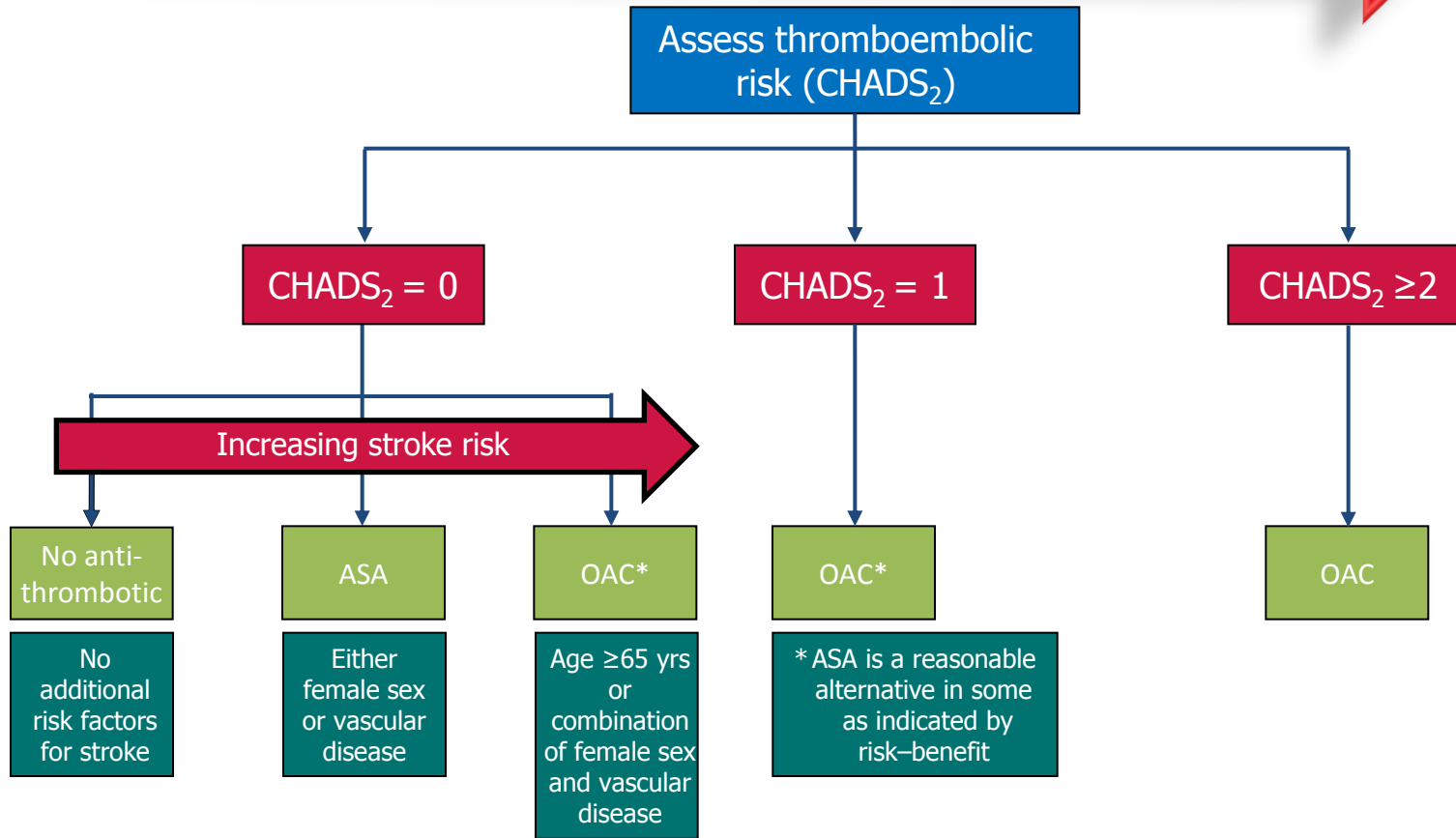
**Fattori di rischio moderato**

- Età  $\geq 75$  anni
- Ipertensione
- Insufficienza cardiaca
- LVEF  $\leq 35\%$
- Diabete mellito

**Fattori di rischio elevato**

- Precedente ictus, TIA o embolia
- Stenosi mitrale
- Valvola cardiaca protesica<sup>‡</sup>

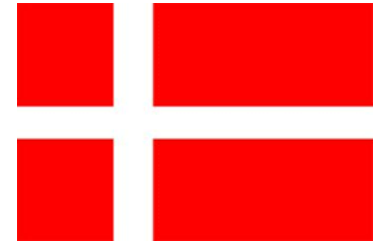
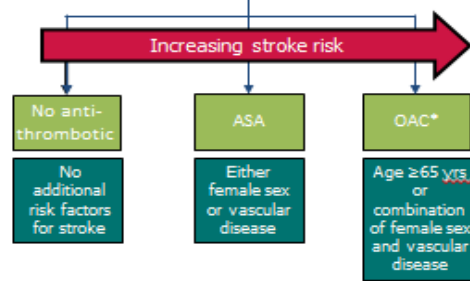
# Canada – 2012 CCS guidelines: antithrombotic therapy in AF (2)



ASA = Aspirin; OAC = oral anticoagulation

CCS guidelines: Skanes AC et al. Can J Cardiol 2012;28:125–36

CHADS<sub>2</sub> = 0



Vol. 65 n. 14, 14 aprile 2015 - © American College of Cardiology

## Fibrillazione atriale

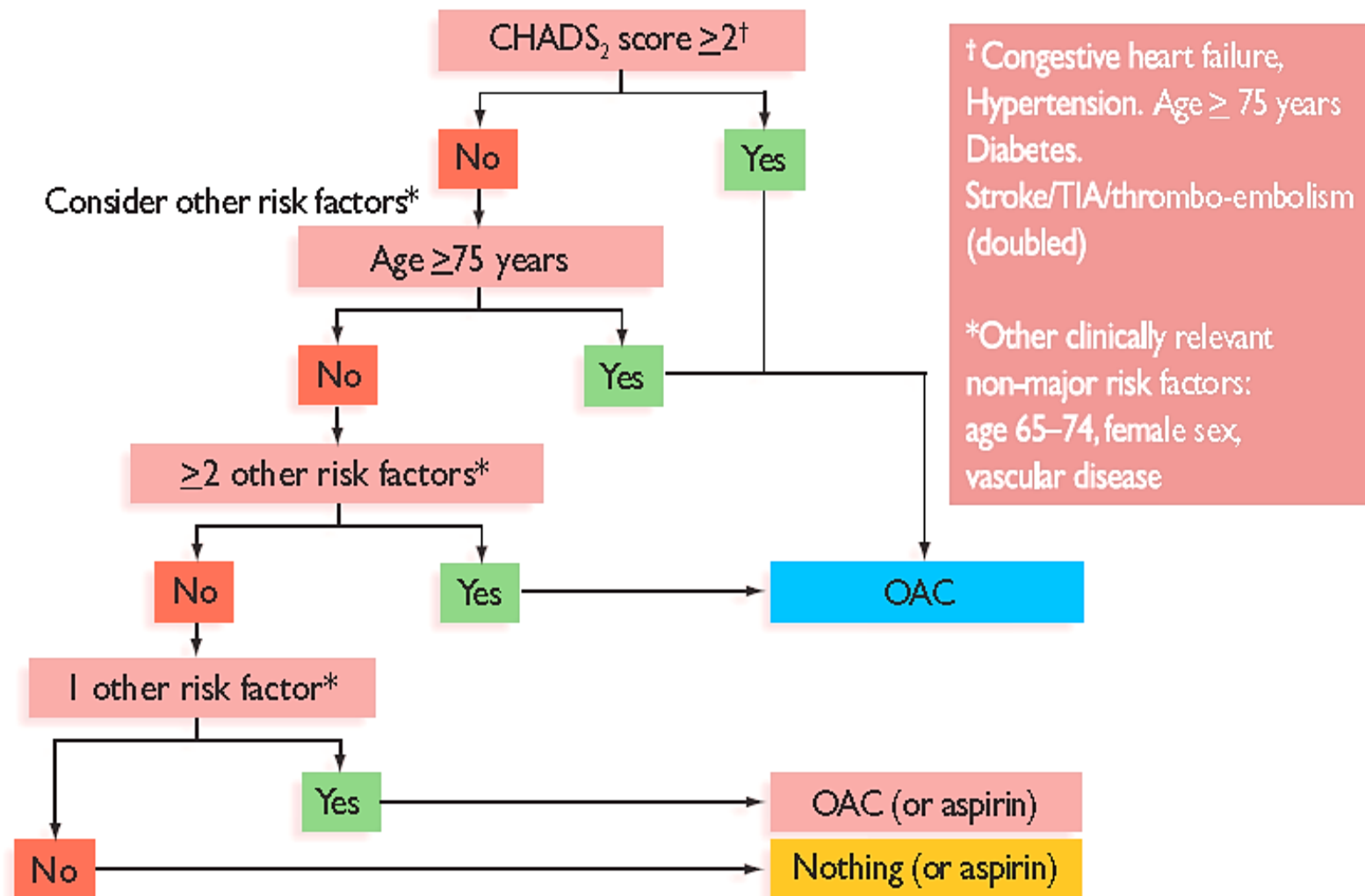
# Anticoagulanti orali, aspirina, o nessuna terapia anticoagulante in pazienti con FA non valvolare con 0 o 1 fattore/i di rischio per ictus sulla base del punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Gregory Y.H. Lip, Flemming Skjøth, Lars Hvilsted Rasmussen, Torben Bjerregaard Larsen

J Am Coll Cardiol 2015;65:1385-1394

Lip e colleghi hanno valutato il rischio di ictus e di emorragie e l'impatto della terapia antitrombotica in pazienti considerati a basso rischio di eventi tromboembolici, vale a dire con un punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pari a 0 oppure a 1. In particolare hanno studiato 39.400 pazienti dimessi con diagnosi di fibrillazione atriale non valvolare di nuova comparsa e con un punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc di 0 oppure 1, compresi nei seguenti registri di dati: Danish Civil Registration System, Danish National Patient Register, Danish National Prescription Registry; 23.572 di questi pazienti non erano in terapia, 5.353 erano in aspirina e 10.475 erano in warfarin. I tassi di ictus per i pazienti a basso rischio (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 [uomini], 1 [donne]) non trattati erano pari a 0,49 per 100 anni-persona a 1 anno e 0,47 per 100 anni-persona all'intero follow-up. I tassi di emorragie per i pazienti a basso rischio non trattati era pari a 1,08 per 100 anni-persona a un anno e pari a 0,97 all'intero follow-up. La presenza di 1 fattore di rischio ulteriore per ictus (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 [uomini], = 2 [donne]) nei pazienti non in trattamento aumentava il tasso di ictus a 1 anno a 1,55 per 100 anni-persona, per un incremento significativo di 3,01 volte. A 1 anno di follow-up, le emorragie aumentavano di 2,35 volte, e i decessi di 3,12 volte. In conclusione, i pazienti a basso rischio (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 [uomini], 1 [donne]) hanno un rischio realmente basso di ictus ed emorragie. In presenza di 1 fattore di rischio addizionale per ictus (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 [uomini], = 2 [donne]), si registra un incremento significativo dei tassi di eventi (soprattutto mortalità) nei pazienti non scoagulati.

## SUPERARE L'INERZIA TERAPEUTICA



## Il farmaco giusto per il paziente giusto

La scelta del farmaco più appropriato dipende dalle indicazioni approvate per ciascun farmaco, dalle caratteristiche del paziente, dai farmaci concomitanti, dalle preferenze del medico e del paziente e dai costi.

**Per determinati pazienti è appropriata la terapia con il warfarin, purché ben gestito e con un TRT elevato. Diversi studi quantificano la correlazione fra TRT ed eventi clinici maggiori nei pazienti con FA .**

**I pazienti con un TRT < 58% nonostante variazioni adeguate del dosaggio di warfarin possono trarre beneficio dal passaggio a un NOAC**

**I trial clinici hanno anche documentato un rischio inferiore di EEC con i NOAC rispetto al warfarin.**

Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M., Clemens A., Van Staa T.P.; Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011;106:968-977

Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J., et al; Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118:2029-2037.

## Il farmaco giusto per il paziente giusto

- La risposta individuale al warfarin varia con età, sesso, indice di massa corporea, farmaci concomitanti, alcuni cibi e il genotipo.
- Il warfarin ha un indice terapeutico relativamente ridotto. Il sovradosaggio può comportare un'emorragia; il sottodosaggio può esitare in una trombosi.
- I pazienti trattati con il warfarin dovrebbero essere sottoposti al dosaggio dell'INR almeno settimanalmente durante la fase di inizio della terapia e poi a periodici e regolari monitoraggi quando l'INR è stabile e compreso nel range terapeutico.
- La genetica influisce sulla risposta agli antagonisti della vitamina K (AVK); tuttavia, i test genetici per la predizione della risposta alla vitamina K non sono stati utilizzati nella pratica clinica e non sono stati valutati in trial randomizzati
- Il monitoraggio domiciliare della terapia con AVK è ragionevole in pazienti selezionati per esempio coloro che hanno difficoltà ad accedere a laboratori specifici.

# LE ALTERNATIVE POSSIBILI

	<b>Dabigatran (Pradaxa) (107)</b>	<b>Rivaroxaban (Xarelto) (108)</b>	<b>Apixaban (Eliquis) (109)</b>	<b>Edoxaban (Savaysa) (24)</b>
Mechanism of action	Direct thrombin inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor
Dosing for nonvalvular AF†	150 mg twice daily	20 mg daily with evening meal	5 mg twice daily	If CrCl‡ >50 ml/min to ≤95 ml/min: 60 mg daily
Dosing considerations for nonvalvular AF with renal adjustments	If CrCl‡ is 15-30 ml/min: 75 mg twice daily If CrCl is <15 ml/min: avoid use	If CrCl‡ is 15-50 ml/min: 15 mg daily with evening meal	If the patient has at least 2 of the following: - Age ≥80 years old - Weight ≤60 kg - SCr ≥1.5 mg/dl: 2.5 mg twice daily	If CrCl‡ >95 ml/min: do not use; may have an increased risk of ischemic stroke as compared with warfarin If CrCl‡ 15-50 ml/min: 30 mg daily
Dosing considerations for nonvalvular AF with hepatic adjustments	Administration in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) showed no evidence of change in exposure or pharmacodynamics	Avoid use in patients with Child-Pugh B and C hepatic impairment or with any degree of hepatic impairment associated with coagulopathy	Mild hepatic impairment: no dose adjustment needed Moderate hepatic impairment: no dosing recommendation available Severe hepatic impairment: avoid use	Avoid use in patients with Child-Pugh B and C hepatic impairment
Drug interactions	Avoid concomitant use with P-gp inducers (e.g., rifampin). P-gp inhibitors and impaired renal function can lead to increased exposure to dabigatran: avoid concomitant use with severe renal impairment (<30 ml/min); for moderate renal impairment reduce dose to 75 mg twice daily when used concomitantly with dronedarone or systemic ketoconazole	Avoid concomitant use with strong dual inhibitors of CYP3A4 and P-gp (e.g., ketoconazole, ritonavir, erythromycin) or reduce apixaban dose Avoid concomitant use with strong dual inducers of CYP3A4 and P-gp (e.g., rifampin, phenytoin, carbamazepine) Avoid concomitant use with other anticoagulants	Avoid concomitant use with strong dual inhibitors of CYP3A4 and P-gp (e.g., ketoconazole, ritonavir, erythromycin) or reduce apixaban dose Avoid concomitant use with strong dual inducers of CYP3A4 and P-gp (e.g., rifampin, phenytoin, carbamazepine) Concomitant use with antiplatelet agents, fibrinolytic agents, heparin, aspirin, and chronic NSAID increases bleeding risk	Avoid concomitant use with P-gp inducers (e.g., rifampin)



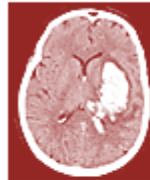
# STUDI DISPONIBILI

	RE-LY (33) (N = 18,113) (3 arms)*	ROCKET-AF (34) (N = 14,264)	ARISTOTLE (35) (N = 18,201)	ENGAGE AF-TIMI 48 (36) (N = 21,105) (3 arms)†
Drug, dose	Dabigatran, 150 mg bid	Rivaroxaban, 20 mg daily	Apixaban, 5 mg bid	Edoxaban, 60/30 mg daily
Adjusted dose?	No	Yes, at randomization only: 15 mg daily if CrCl 30-49 ml/min	Yes, at randomization only: 2.5 mg bid if 2 of: age ≥80 yrs, weight <60 kg, SCr ≥1.5 mg/dl	Yes, at randomization and during study: both doses halved if any 1 of the following: CrCl 30-50 ml/min, weight ≤60 kg, use of verapamil, quinidine, or dronedarone
Design	Randomized open-label	Randomized double-blind, double-dummy	Randomized double-blind, double-dummy	Randomized double-blind, double-dummy
Mean age, yrs	71.5	73	70	72
Prior stroke/ transient ischemic attack/systemic embolism	20%	55%	19%	28%
Mean CHADS <sub>2</sub>	2.2	3.5	2.1	2.8
Warfarin-naïve	50.4%	37.6%	43%	41%
Comparator warfarin INR 2-3	67% TTR (median)	58% TTR (median)	66% TTR (median)	68% (median)
Comparator Warfarin INR 2-3	64% TTR (mean)	55% TTR (mean)	62% TTR (mean)	65% (mean)
Outcome, RR (95% CI)				
Stroke/systemic embolism	0.66 (0.53-0.82)	0.88 (0.75-1.03)	0.79 (0.66-0.95)	0.88 (0.75-1.03)
Ischemic stroke	0.76 (0.60-0.98)	0.94 (0.75-1.17)	0.92 (0.74-1.13)	1.00 (0.83-1.19)
Hemorrhagic stroke	0.26 (0.14-0.49)	0.59 (0.37-0.93)	0.51 (0.35-0.75)	0.54 (0.38-0.77)
Major bleeding	0.93 (0.81-1.07)	1.04 (0.90-1.20)	0.69 (0.60-0.80)	0.80 (0.71-0.91)
Intracranial hemorrhage	0.40 (0.27-0.60)	0.67 (0.47-0.93)	0.42 (0.30-0.58)	0.47 (0.34-0.63)
Gastrointestinal bleeding	1.50 (1.19-1.89)	1.39 (1.19-1.61)	0.89 (0.70-1.15)	1.23 (1.02-1.50)
Cardiovascular mortality	0.85 (0.72-0.99)	0.89 (0.73-1.10)	0.89 (0.76-1.04)	0.86 (0.77-0.97)
All-cause mortality	0.88 (0.77-1.00)	0.85 (0.70-1.02)	0.89 (0.80-0.998)	0.92 (0.83-1.01)

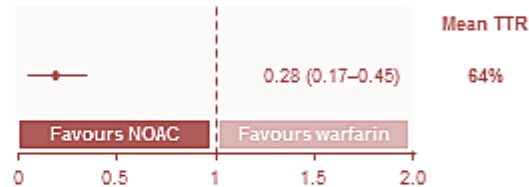
Estimate creatinine clearance (CrCl) using Cockcroft-Gault formula:  $[(140 - \text{age}) \times \text{weight (in kg)} \times 0.85 \text{ if female}] / (72 \times \text{creatinine [in mg/dl]})$ . \*Results are shown for dabigatran 150 mg bid. †Results are shown for edoxaban 60 mg daily.

CHADS<sub>2</sub> = Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke or transient ischemic attack; CI = confidence interval; CrCl = creatinine clearance; DOAC = direct-acting oral anticoagulant; INR = international normalized ratio; RR = risk ratio; SCr = serum creatinine; TTR = time in therapeutic range.

Dabigatran\* significantly reduced the risk of ICH vs warfarin in a Phase III trial



Warfarin annual ICH rate close to 1% in trials; may be higher in clinical practice

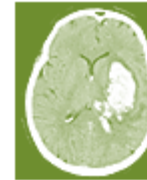


In clinical trials, NOAC benefits achieved vs warfarin with range of TTRs

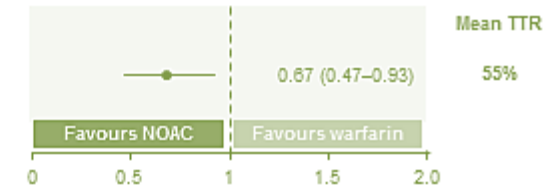
\*Patients received 150 mg BID or 110 mg BID dose of dabigatran according to EU label recommendations

TTR, time in therapeutic range  
Lip et al. *Thromb Haemost* 2014; Connolly et al. *N Engl J Med* 2009

Rivaroxaban significantly reduced the risk of ICH vs warfarin in a Phase III trial



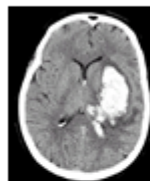
Warfarin annual ICH rate close to 1% in trials; may be higher in clinical practice



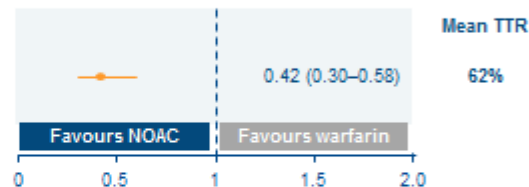
In clinical trials, NOAC benefits achieved vs warfarin with range of TTRs

TTR, time in therapeutic range  
Patel et al. *N Engl J Med* 2011

Apixaban significantly reduced the risk of ICH vs warfarin in a Phase III trial



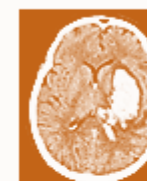
Warfarin annual ICH rate close to 1% in trials; may be higher in clinical practice



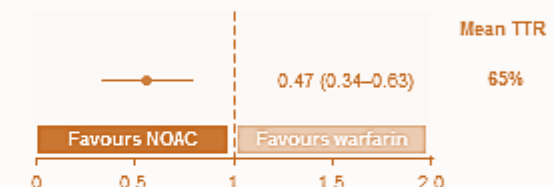
In clinical trials, NOAC benefits achieved vs warfarin with range of TTRs

TTR, time in therapeutic range  
Granger et al. *N Engl J Med* 2011

Edoxaban\* significantly reduced the risk of ICH vs warfarin in a Phase III trial



Warfarin annual ICH rate close to 1% in trials; may be higher in clinical practice



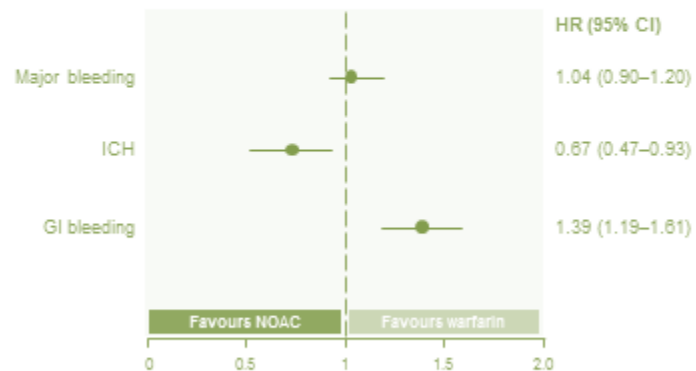
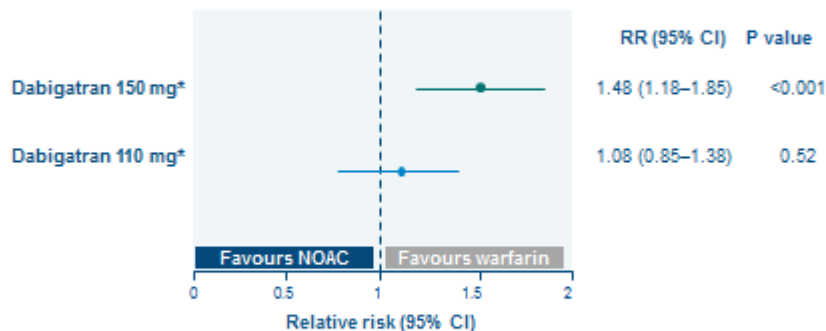
In clinical trials, NOAC benefits achieved vs warfarin with range of TTRs

\*Patients received 60 mg OD dose of edoxaban

TTR, time in therapeutic range  
Giugliano et al. *N Engl J Med* 2013

Major GI bleeding: increased risk with dabigatran 150 mg BID and similar risk with dabigatran 110 mg BID vs warfarin in RE-LY®

Safety profile of rivaroxaban vs warfarin from ROCKET AF



Meta-analysis suggested increased risk of GI bleeding for NOACs as a group<sup>2</sup>

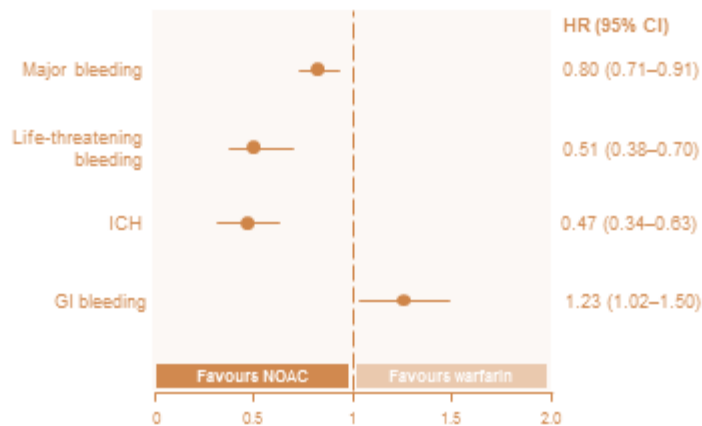
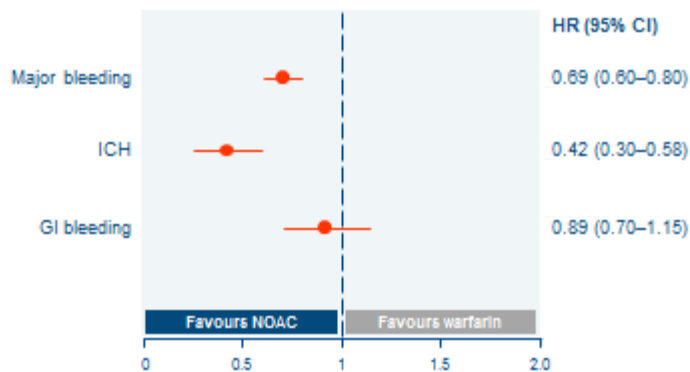
RE-LY® was a PROBE (prospective, randomized, open-label with blinded endpoint evaluation) study  
 1. Connolly et al. N Engl J Med 2010; 2. Ruff CT et al Lancet 2014

Rivaroxaban 20/15 mg OD

Patel et al. N Engl J Med 2011; Nessel et al. Chest 2012.

Safety profile of apixaban vs warfarin from ARISTOTLE

Safety profile of edoxaban vs warfarin from ENGAGE AF-TIMI 48



Apixaban 5/2.5 mg BID

Granger et al. N Engl J Med 2011

Glugliano et al. N Engl J Med 2013

La lezione che abbiamo imparato:  
Meta-analysis da Re-LY-ROCKET-AF –Aristotle-Engage AF-TIMI 48  
Ruff et al Lancet 2013



**19%**  
STROKE/SE

**51%**  
HAEMORRHAGIC  
STROKE

**52%**  
INTRACRANIAL  
BLEEDING

**10%**  
ALL-CAUSE  
MORTALITY

# POSSIBILI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

	Mechanism of Drug Interaction	Dabigatran (Pradaxa) (107)	Rivaroxaban (Xarelto) (108)	Apixaban (Eliquis) (109)	Edoxaban (Savaysa) (24)
Carbamazepine	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use	No specific recommendations
Clarithromycin	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	No adjustment needed	No adjustment needed	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If on 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban	No specific recommendations
Dronedarone	P-gp inhibitor	With CrCl 30-50 ml/min, reduce dose to 75 mg twice daily	No specific recommendations	No specific recommendations	No adjustment needed
Itraconazole	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	No adjustment needed	Avoid use	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If on 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban	No specific recommendations
Ketoconazole	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	With CrCl 30-50 ml/min, reduce dose to 75 mg twice daily	Avoid use	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If on 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban	No specific recommendations
Phenytoin	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use	No specific recommendations
Rifampin	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use	Avoid use
Ritonavir	Strong inhibition of CYP3A4 and P-gp	No adjustment needed	Avoid use	Reduce dose from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily If on 2.5 mg twice daily, discontinue apixaban	No specific recommendations
St. John's wort	Strong inducer of CYP3A4 and P-gp	Avoid use	Avoid use	Avoid use	No specific recommendations

\*This is not a comprehensive list of all drug interactions. Please refer to individual medication manufacturer prescribing information for complete information. Estimate creatinine clearance (CrCl) using Cockcroft-Gault formula:  $((140 - \text{age}) \times \text{weight [in kg]} \times 0.85 \text{ if female}) / (72 \times \text{creatinine [in mg/dL]})$ .

Abbreviations as in Table 3.



## NOAC E FUNZIONE RENALE

### Recommendation

### Class Level

Baseline and subsequent regular assessment of renal function (by CrCl) is recommended in patients following initiation of any NOAC, which should be done annually but more frequently in those with moderate renal impairment where CrCl should be assessed 2–3 times per year

IIa

A

NOACs (dabigatran, rivaroxaban, and apixaban) are not recommended in patients with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min)

III

A

**Dabigatran has a favourable safety and efficacy profile vs warfarin in patients with moderate renal impairment**

Subanalysis of RE-LY®: patients with CrCl 30–50 mL/min<sup>1,2</sup>

Dabigatran 150 mg BID

Dabigatran 110 mg BID

**STROKE/SE**

44%

**MAJOR BLEEDING**

**Dabigatran 150 mg BID offers optimal protection for patients with CrCl ≥30 mL/min; no dose reduction necessary<sup>2</sup>**

<b>Normal</b>	<b>Mild</b> (50 to ≤80 mL/min)	<b>Moderate</b> (30 to ≤50 mL/min)	<b>Severe</b> (<30 mL/min)
150 mg BID	150 mg BID	150 mg BID*	Contraindicated

RE-LY® was a PROBE (prospective, randomized, open-label with blinded endpoint evaluation) study  
 Dabigatran contraindicated in severe renal impairment (CrCL < 30 mL/min)

1. Hijazi et al Circulation 2014;  
 2. Pradaxa®: EU SPC, 2015

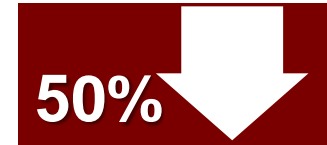
# Clinical profile and dosing regimen of apixaban according to renal function

Apixaban  
( $\leq 30-50$  mL/min)<sup>1</sup>

STROKE/SE



MAJOR BLEEDING



Normal	Mild (50 to $\leq 80$ mL/min)	Moderate (30 to $\leq 50$ mL/min)	Severe ( $< 30$ mL/min)
5 mg BID* <sup>2</sup>	5 mg BID* <sup>2</sup>	5 mg BID* <sup>2</sup>	2.5 mg BID Not recommended if CrCl $< 15$ mL/min <sup>2</sup>

ESC focused update 2012: NOACs are not recommended in patients with severe renal impairment (CrCl  $< 30$  mL/min)<sup>3</sup>

\*Reduce apixaban dose to 2.5 mg BID in patients with serum Cr  $\geq 1,5$  mg/dL associated with age  $\geq 80$  years or body weight  $\leq 60$  kg

1. Fox et al. Eur Heart J 2011; 2. Eliquis EU SmPC 2014; 3. Camm et al. Eur Heart J 2012



# Clinical profile and dosing regimen of rivaroxaban according to renal function

Rivaroxaban  
( $<50$  mL/min)<sup>1</sup>

STROKE/SE



MAJOR BLEEDING



Normal	Mild (50 to $\leq 80$ mL/min)	Moderate (30 to $\leq 50$ mL/min)	Severe ( $<30$ mL/min)
20 mg OD* <sup>2</sup>	20 mg OD* <sup>2</sup>	15 mg OD* <sup>2</sup>	Not recommended if CrCl $<15$ mL/min <sup>2</sup>

ESC focused update 2012: NOACs are not recommended in patients with severe renal impairment (CrCl  $<30$  mL/min)<sup>3</sup>

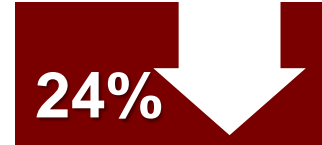
# Clinical profile and dosing regimen of edoxaban according to renal function

Edoxaban  
(30–50 mL/min)<sup>1</sup>

STROKE/SE



MAJOR BLEEDING



Normal	Mild (50 to ≤80 mL/min)	Moderate (30 to ≤50 mL/min)	Severe (<30 mL/min)
60 mg OD* <sup>1</sup>	60 mg OD <sup>1</sup>	30 mg OD <sup>1</sup>	Not recommended if CrCl <15 mL/min <sup>1</sup>

ESC focused update 2012: NOACs are not recommended in patients with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min)<sup>2</sup>

† Edoxaban contraindicated if CrCl >95 mL/min

1. Savaysa US PI 2015; 2. Camm et al. Eur Heart J 2012

## Sospensione della terapia farmacologica

Per la maggior parte delle procedure invasive a basso rischio, è sicura una interruzione a breve termine della TAO.

**La gestione della TAO va individualizzata per i pazienti a rischio tromboembolico più elevato che vengono sottoposti a procedure ad alto rischio.**

**Le procedure che comportano un rischio emorragico elevato comprendono gli interventi chirurgici endocranici, sul modello spinale, retroperitoneali e intratoracici.**

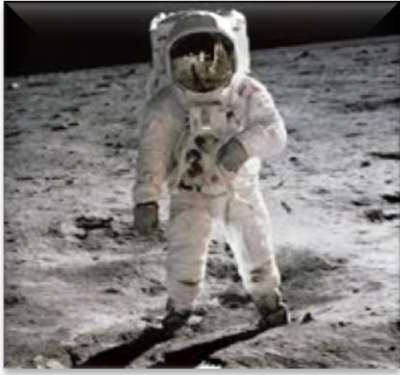
**Le procedure endoculari e l'anestesia neurassiale possono presentare rischi per i pazienti con emorragie anche minori.**

**E' frequente un periodo di passaggio a un agente anticoagulante parenterale (come per esempio eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare), ma i dati relativi alla prevenzione degli eventi embolici con tale provvedimento sono limitati, mentre il tasso di emorragie è significativamente aumentato**

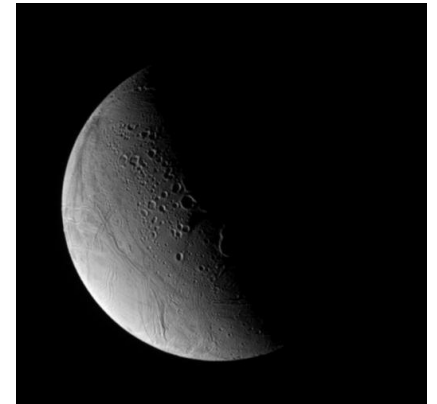
**La decisione di seguire tale tipo di strategia va presa bilanciando il rischio di un evento embolico contro il rischio di un evento emorragico**

Beyer-Westendorf J., Gelbricht V., Forster K., et al; Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC Registry.

[Eur Heart J. 2014;35:1888-1896](#)



? RISCHIO SANGUINAMENTO



**Majeed A., Hwang H.G., Connolly S.J., et al; Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. Circulation. 2013;128:2325-2332.**

## **Gestione delle emorragie e delle emergenze**



In corso di TAO possono verificarsi complicanze emorragiche, anche in presenza della migliore gestione coordinata possibile. I trial clinici di confronto fra AVK e AOAD per la prevenzione dell'ictus nella FA hanno documentato un tasso annuo di emorragie maggiori compreso fra il 2,1 e il 3,6% dei pazienti. Emorragie fatali si verificano in percentuali fino allo 0,5% dei pazienti (33-34). Le emorragie maggiori sono associate con un aumento della mortalità. In un'analisi dei dati di 5 trial clinici di fase III, la mortalità a 30 giorni dopo un episodio di emorragia maggiore era del 13% con il warfarin e del 9% con il dabigatran (37).

Le emorragie minori possono predire il verificarsi di emorragie maggiori (5,38) e possono portare alla sospensione di una terapia anticoagulante efficace, per cui appare cruciale l'aspetto della prevenzione e della gestione efficiente degli episodi di emorragia. Durante una terapia cronica con AVK, un monitoraggio regolare e aggiustamenti appropriati dei dosaggi comportano un miglioramento della qualità dell'anticoagulazione e riducono le emorragie. Per gli AOAD, è di fondamentale importanza eseguire degli aggiustamenti di dosaggio sulla base della funzione renale. Sia con gli AVK che con gli AOAD, è importante evitare una terapia concomitante con aspirina o altri agenti antiaggreganti, compresi i FANS a lunga durata d'azione, se possibile.

## Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—bleeding

Assessment of the risk of bleeding is recommended when prescribing antithrombotic therapy (whether with VKA, NOAC, aspirin/clopidogrel, or aspirin).

I

The HAS-BLED score should be considered as a calculation to assess bleeding risk, whereby a score  $\geq 3$  indicates 'high risk' and some caution and regular review is needed, following the initiation of antithrombotic therapy, whether with OAC or antiplatelet therapy (LoE = A).

Correctable risk factors for bleeding [e.g. uncontrolled blood pressure, labile INRs if the patient was on a VKA, concomitant drugs (aspirin, NSAIDs, etc.), alcohol, etc.] should be addressed (LoE = B).

IIa

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 (LoE = B).

The risk of major bleeding with antiplatelet therapy (with aspirin–clopidogrel combination therapy and – especially in the elderly – also with aspirin monotherapy) should be considered as being similar to OAC.

IIa

# HAS BLED

**Ipertensione** (non controllata: pressione arteriosa sistolica >160 mmHg)

**Funzione renale/epatica anomala** (1 punto per la presenza di insufficienza renale o epatica; massimo 2 punti)

**Ictus** (storia di peggiorato Ictus, soprattutto lacunare)

**Anamnesi di sanguinamento o predisposizione al sanguinamento** (anemia)

**Instabilità dell'INR** (vale a dire TTR, tempo trascorso in range terapeutico, <60%)

**Età avanzata** (età >65 anni)

**Uso concomitante di farmaci/alcol** (ad es. agenti antiplastrinici, farmaci antinfiammatori non steroidei; 1 punto per i farmaci più 1 punto per eccesso di alcol; massimo 2 punti).

## Fattori di rischio

Ipertensione >	SI	<input checked="" type="checkbox"/>
Disfunzione renale >	SI	<input checked="" type="checkbox"/>
Disfunzione epatica >		NO
Ictus >		NO
Sanguinamento >		NO
INR instabile >		NO
Età avanzata (> di 65 anni) >	SI	<input checked="" type="checkbox"/>
Uso di farmaci >	SI	<input checked="" type="checkbox"/>
Abuso di alcool >		NO

## Valore HAS-BLED

Il livello di rischio per questo paziente è:

4

Il rischio valutato di sanguinamento è

8,70

Sanguinamenti per 100 pazienti-anno

[Linee guida di trattamento](#)

# ANTIDOTI IN STUDIO

- **Idarucizumab specifically targets dabigatran;<sup>1</sup> other agents are non-specific**
- **Idarucizumab provides immediate, complete, and sustained reversal in healthy volunteers;<sup>2</sup> this has not been demonstrated for the other agents**

NOAC reversal agent	Target	Mechanism of action	Investigation status
<b>Idarucizumab<sup>3</sup></b>	Dabigatran	Humanized Fab: binds dabigatran with high affinity <sup>2</sup>	Phase III: patients requiring urgent surgery/procedure <u>or</u> with uncontrolled bleeding <sup>4,5</sup>
<b>Andexanet alfa (PRT064445)<sup>3</sup></b>	FXa inhibitors	Inactivated FXa: competes with FXa for direct FXa inhibitors <sup>6</sup>	Phase III: bleeding patients <sup>7</sup>
<b>Aripazine (PER977)<sup>3</sup></b>	Universal	Synthetic small molecule: hydrogen bonds (NOACs); charge–charge interactions (heparin) <sup>8</sup>	Phase II <sup>9</sup>

1. Schiele et al. Blood 2013; 2. Glund et al. AHA 2013; 3. Adapted from Lauw et al. Can J Cardiol 2014; 4. Clinicaltrials.gov: NCT02104947; 5. Pollack et al. ISC 2015; 6. Lu et al. Nat Med 2013; 7. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02329327; 8. Ansell. N Engl J Med 2014; 9. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02207257



# RE-VERSE ADTM STUDY

**Idarucizumab was tested in the following subject groups:**

- **Age 45–64 yrs**  
(dabigatran 220 mg ± idarucizumab 5 g)
- **Age 65–80 yrs**  
(dabigatran 220 mg ± idarucizumab 5 g)

- **Mild renal impairment**  
CrCl  $\geq 60$  to  $< 90$  mL/min  
(dabigatran 150 mg ± idarucizumab 5 g)
- **Moderate renal impairment**  
CrCl  $\geq 30$  to  $< 60$  mL/min  
(dabigatran 150 mg ± idarucizumab 2 x 2.5 g)

**Results were consistent with those in healthy volunteers:**

- **Immediate, complete, and sustained reversal** of dabigatran-induced anticoagulation
- No relationship between dose, sex, or renal function and frequency of AEs

# Valutazione generale dei pazienti che presentano un'emorragia in corso di TAO

la valutazione basale comprende la determinazione della sede, delle modalità di insorgenza e del volume dell'emorragia e se l'emorragia sia ancora in corso

## Minor Bleeding

Self-terminating

Does not require an office visit

No hospitalization or treatment by a health care professional

## Clinically Relevant Non-Major Bleeding

Clinically overt bleeding that does not satisfy criteria for major bleeding but requires:

- hospitalization or increased level of care, or
- prompt physician guided medical or surgical treatment, or
- a change in antithrombotic therapy

## Major Bleeding

Involves major organ including central nervous system bleeding (intracranial or epidural), pericardial, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, intramuscular with compartment syndrome

Clinically overt bleeding with a drop in hemoglobin of at least 2 g/dl

Requires transfusion of at least 2 units

Requires surgical correction

Requires intravenous vasoactive agents

Schulman S., Angeras U., Bergqvist D., Eriksson B., Lassen M.R., Fisher W.; Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. J Thromb Haemost. 2010;8:202-204.

### Step 1 Review

- Stop anticoagulation and antiplatelet therapy
- Review time of last dose of anticoagulant
- Review medications including aspirin, P2Y<sub>12</sub> inhibitors, NSAIDs, P-gp inhibitors, CYP3A4 inhibitors
- Assess for comorbid conditions, check for evidence of cardiac decompensation
- Order baseline laboratory parameters including CBC with platelets, renal function tests, PT, aPTT
- Maintain organ perfusion
  - Volume resuscitation
  - Pressors
- Identify source of bleeding
- Evaluate for transfusion

### Step 2 Remove

- Gastric lavage for recent Ingestion (DOACs)
- Oral charcoal
- Dialysis (dabigatran)

### Step 3 Repair

Assess need for Surgery

### Step 4 Reverse

#### Vitamin K antagonists

- Vitamin K
- Consider FFP for poor hemodynamic condition
- 4-factor prothrombin complex concentrate
- Platelet transfusion (for thrombocytopenia or if patients received antiplatelets)

#### Direct acting oral anticoagulants

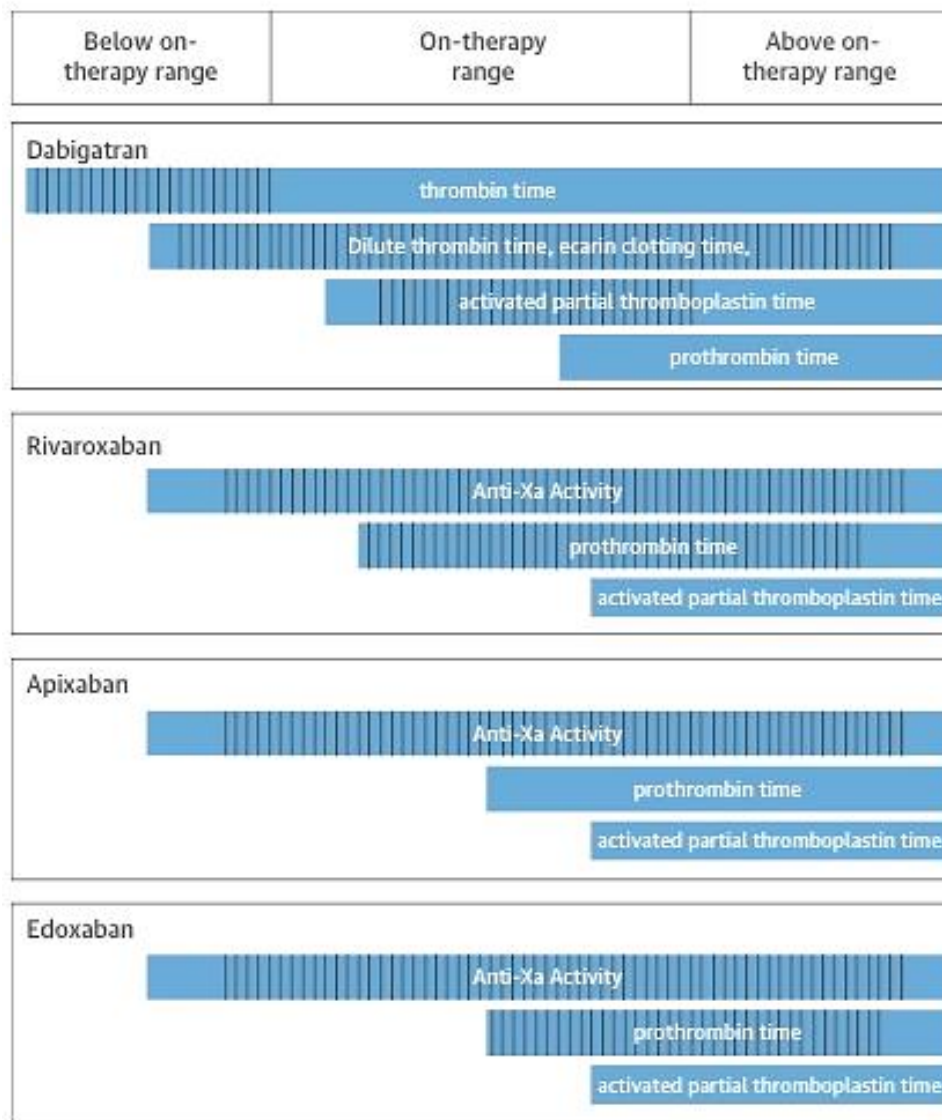
- Consider 4 factor prothrombin complex concentrate
- Platelet transfusion (for thrombocytopenia or if patient received antiplatelets)

# PAZIENTI IN TERAPIA CON NOAC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban <sup>§</sup>
aPTT	✓	✗	✗	✗
TT, dTT	✓	✗	✗	✗
ECT	✓	✗	✗	✗
Anti-FXa assays	✗	✓	✓	✓
PT	✗	✓	✗	✗
INR	✗	✗	✗	✗
	DABI	RIV	API	END

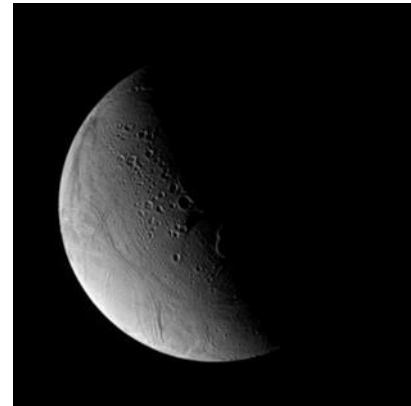
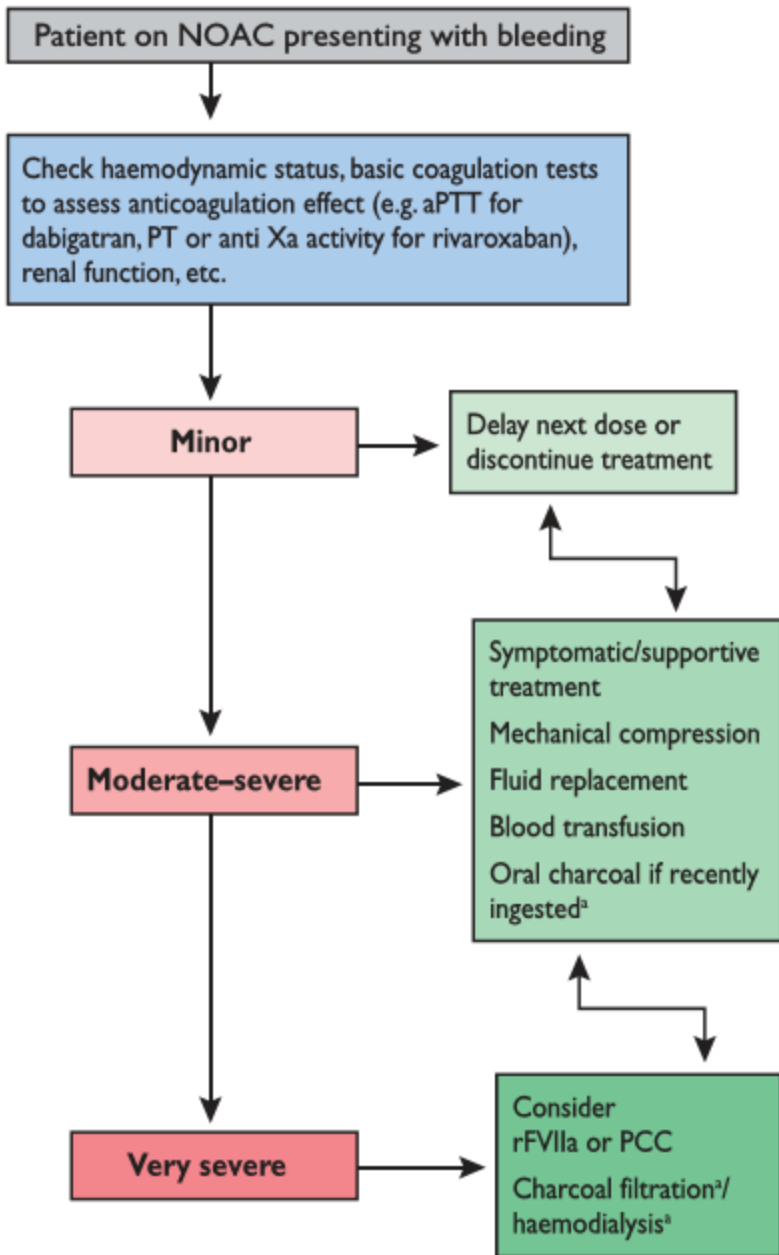
respiratory, hepatic, and chronic kidney disease  
NSAID increases bleeding risk

# Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin k oral anticoagulants.



**Periwinkle bars** correspond to the approximate range of detectability (i.e., sensitivity) and **vertical hatching** to the approximate range over which drug plasma levels may be quantified (i.e., linearity) of each assay to below, within, and above typical on-therapy plasma concentrations of direct oral anticoagulants (41).

JACC. 2014;64:1128-1139



aPTT = activated partial thromboplastin time; NOAC = novel oral anticoagulant; PCC = prothrombin complex concentrate; PT = prothrombin time; rFVIIa = activated recombinant factor VII.  
<sup>a</sup>With dabigatran.

Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—bleeding	
Assessment of the risk of bleeding is recommended when prescribing antithrombotic therapy (whether with VKA, NOAC, aspirin/clopidogrel, or aspirin).	I
The HAS-BLED score should be considered as a calculation to assess bleeding risk, whereby a score $\geq 3$ indicates 'high risk' and some caution and regular review is needed, following the initiation of antithrombotic therapy, whether with OAC or antiplatelet therapy (LoE = A).	IIa
Correctable risk factors for bleeding [e.g. uncontrolled blood pressure, labile INRs if the patient was on a VKA, concomitant drugs (aspirin, NSAIDs, etc.), alcohol, etc.] should be addressed (LoE = 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 (LoE = B).	IIa
The risk of major bleeding with antiplatelet therapy (with aspirin–clopidogrel combination therapy and – especially in the elderly – also with aspirin monotherapy) should be considered as being similar to OAC.	

What are the existing options for patients treated with NOACs who require emergency surgery or urgent procedures?

Temporary discontinuation of NOAC

Delay procedure for  $\geq 12$  hrs if possible  
Weigh bleeding risk vs urgency of intervention

Coagulation monitoring  
Is haemostasis still impaired?

Dabigatran clearance may take longer in renal impairment

Discuss with haematologist if considering haemostatic agent

Availability of specific reversal agent could increase management options

**Idarucizumab is currently in development and is not approved for use in any country. The information presented here is intended for medical education purposes only**

Pradaxa®: EU SPC, 2015; Tran et al. Internal Med J 2014; Heidbuchel et al. Europace 2013



1

**Bleeding risk**

**Stop NOACs before surgery**

Low

1–2 days

High

2–4 days



2

**Bleeding risk**

**Stop NOACs before surgery**

Low

1–2 days

High

2–3 days

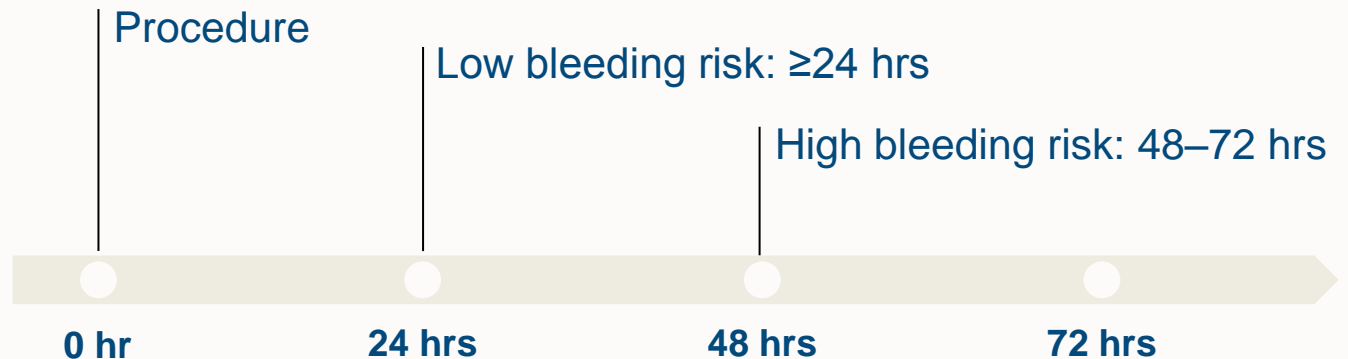


Patient renal function (CrCl)	Time between last dabigatran dose and surgery/procedure (days)	
	Standard bleed risk	High bleeding risk or major surgery
≥80 mL/min	1	2
≥50 to <80 mL/min	1–2	2–3
≥30 to <50 mL/min	2–3 (>48 hours)	4

## In the label<sup>1</sup>

Dabigatran etexilate should be restarted after the invasive procedure or surgical intervention **as soon as possible provided the clinical situation allows and adequate haemostasis has been established\***

## In guidelines<sup>2</sup>

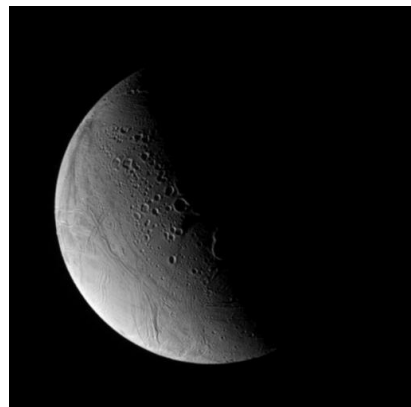


\*Patients at risk of bleeding or patients at risk of overexposure, notably patients with moderate renal impairment (CrCl 30–50 mL/min), should be treated with caution.

1. Pradaxa®: EU SPC, 2015; 2. Verma et al. Can J Cardiol 2014



What robust real-world data are available for the NOACs?



# What robust real-world data are available for the NOACs?

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Total number of patients involved	> 200 000 <sup>1-5</sup>	~32 000 <sup>6,7</sup>	Not available	Not available
Comparison with warfarin	>200 000 <sup>1-5</sup>	4506 <sup>7</sup>	—	—
Effectiveness vs warfarin?	✓	—	—	—
Safety vs warfarin?	✓	—	—	—
Healthcare resource utilization data?	✓ <sup>8</sup>	✓ <sup>7</sup>	—	—

1. Graham et al. Circulation 2015; 2. Villines et al. Presented at AHA 2014; 3. Seeger et al. Presented at AHA 2014; 4. Larsen et al. Am J Med 2014a; 5. Larsen et al. Am J Med 2014b; 6. Tamayo et al. Clin Cardiol 2015; 7. Laliberté et al. Clin Ther 2015; 8. Sussman et al. Presented at AMCP 2014

**For dabigatran, the favourable clinical profile is mirrored by real-world evidence**

**RE-LY<sup>®</sup>2-5**

■ Warfarin  
■ D150 BID



RCT

Event rate (% per year)

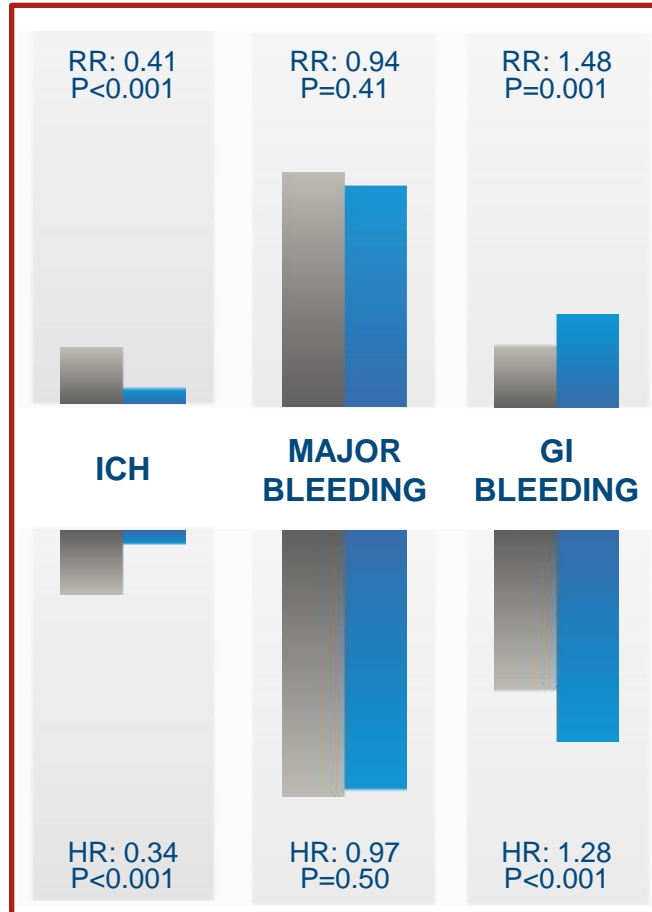
**MEDICARE<sup>\*1</sup>**

■ Warfarin  
■ D150 & D75 BID combined



Real-world data

Incidence rate per 100 person-years

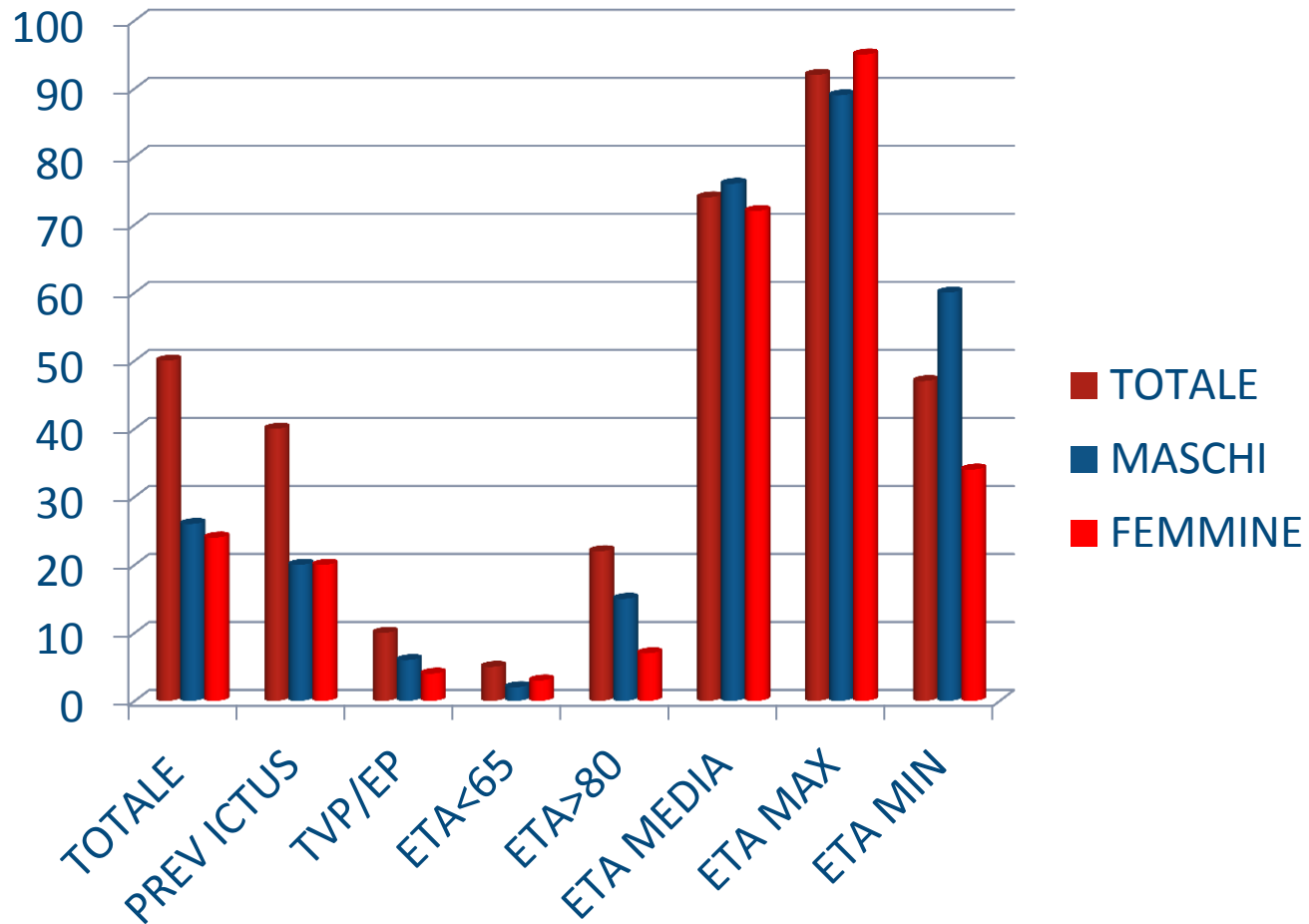


Few patients require reversal of anticoagulation for emergency bleeding

**In the USA, the licensed doses for Pradaxa<sup>®</sup> are: 150 mg BID and 75 mg BID for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with NVAf. RE-LY<sup>®</sup> was a PROBE (prospective, randomized, open-label with blinded endpoint evaluation) study**

\*Primary findings for dabigatran are based on analysis of both 75 mg and 150 mg together without stratification by dose  
 1. Graham et al. Circulation 2015; 2. Connolly et al. N Engl J Med 2009; 3. Connolly et al. N Engl J Med 2010; 4. Pradaxa<sup>®</sup>: EU SPC, 2015; 5. Connolly et al. N Engl J Med 2014

## CASISTICA PERSONALE



# FA : Classificazione

Risposta adattativa  
Rapida  
ionico-genomica

Remodelling  
cellulare reversibile

Remodelling  
Extracellulare  
irreversibile

'Upstream' therapy of concomitant conditions

Anticoagulation

Rate control

Antiarrhythmic drugs

Ablation

Cardioversion

first documented

silent

paroxysmal

persistent

long-standing  
persistent

permanent

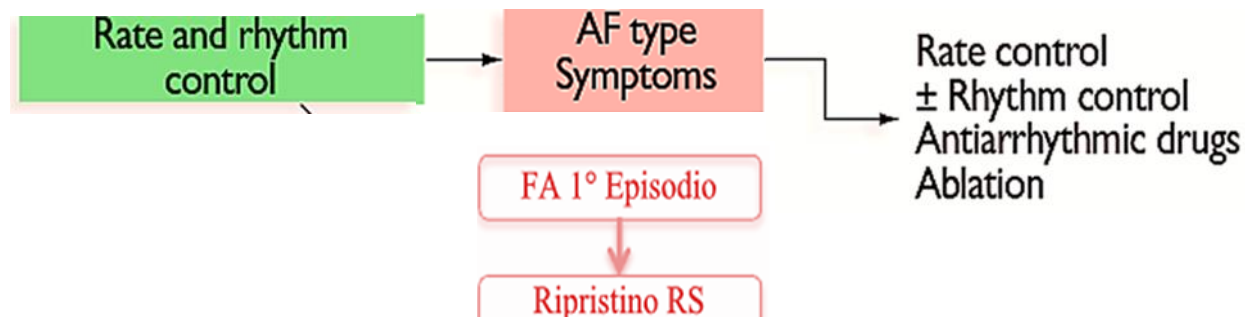
<48 h

> 7giorni

> 12mesi

continua

AF



I pazienti che presentano una FA o un flutter atriale che perduri da >48 ore devono avere un INR terapeutico (fra 2 e 3) per un periodo di 3-4 settimane prima della cardioversione, indipendentemente dal metodo che si utilizza per realizzarla (farmacologica o elettrica) e dal punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (2,92-93). In alternativa, per i pazienti che non soddisfano il criterio di 3-4 settimane di trattamento continuativo con gli AVK a dose terapeutica, è ragionevole eseguire un ecocardiogramma transesofageo prima della cardioversione (2,95). Con gli AVK, l'attesa di un INR terapeutico, di settimana in settimana, fino al momento della cardioversione, può comportare significativi ritardi nell'esecuzione di questa procedura (96).

Tre trial clinici randomizzati di grandi dimensioni hanno valutato sottogruppi di pazienti sottoposti a cardioversione (RE-LY, ROCKET AF [Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonist for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation] e ARISTOTLE) (33-34). È stato pubblicato anche uno studio prospettico che ha comportato l'utilizzo del rivaroxaban (97). In tutti gli studi, il rischio di ictus era ridotto nelle settimane successive alla cardioversione ed era sovrapponibile a quello che si aveva con gli AVK. Va sottolineato che l'esecuzione dell'ecocardiogramma transesofageo non riduceva il tasso di eventi tromboembolici (98).

Sulla base di questi dati, per i pazienti con FA o flutter atriale non databili, o di durata ≥48 ore, è necessaria una scoagulazione con AOAD per ≥3 settimane prima della cardioversione, che va poi proseguita per ≥4 settimane post-cardioversione (2).

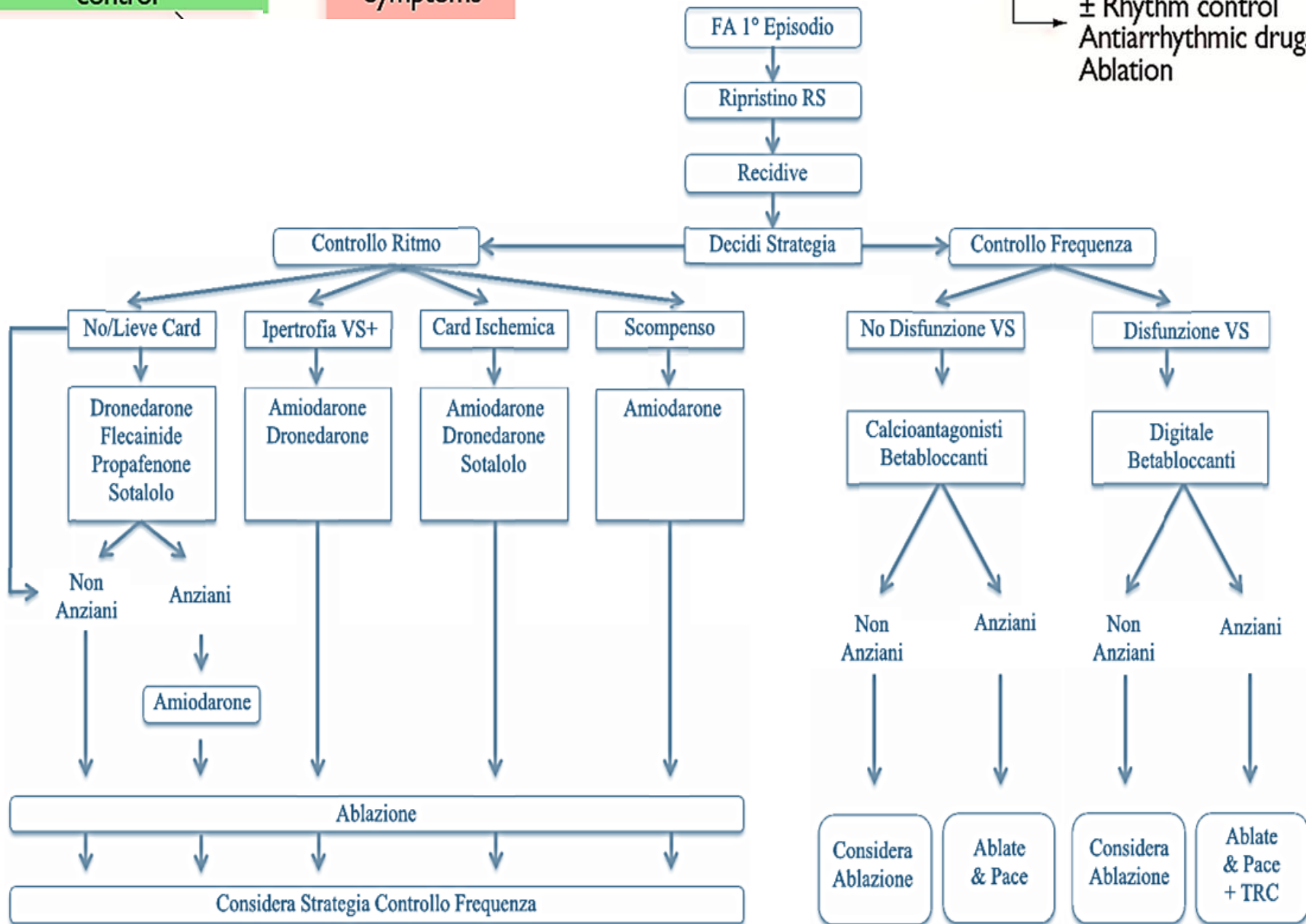
Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—peri-cardioversion		
For patients with AF of ≥48 h duration, or when the duration of AF is unknown, OAC therapy (e.g. VKA with INR 2-3 or dabigatran) is recommended for ≥3 weeks prior to and for ≥4 weeks after cardioversion, regardless of the method (electrical or oral/i.v. pharmacological).	I	B
In patients with risk factors for stroke or AF recurrence, OAC therapy, whether with dose-adjusted VKA (INR 2-3) or a NOAC, should be continued lifelong irrespective of the apparent maintenance of sinus rhythm following cardioversion.	I	B



Rate and rhythm control

AF type Symptoms

Rate control  
± Rhythm control  
Antiarrhythmic drugs  
Ablation



# NOAC – ABLAZIONE FA

Le raccomandazioni attuali per la prevenzione dell'ictus nel contesto dell'ablazione della FA indicano la prosecuzione della terapia anticoagulante con AVK (warfarin) con un range terapeutico ridotto (da 2,0 a 2,5).

Dal momento che è difficile mantenere l'INR in questo range ristretto, I NOAC possono assumere un ruolo importante. Numerosi studi hanno esaminato l'efficacia e la sicurezza NOAC rispetto alla prosecuzione del warfarin in pazienti sottoposti all'ablazione della FA

In generale, centri e operatori passano i pazienti a warfarin nella fase periprocedurale, oppure sospendono semplicemente NOAC 1 o 2 giorni prima della procedura senza bridge con eparina

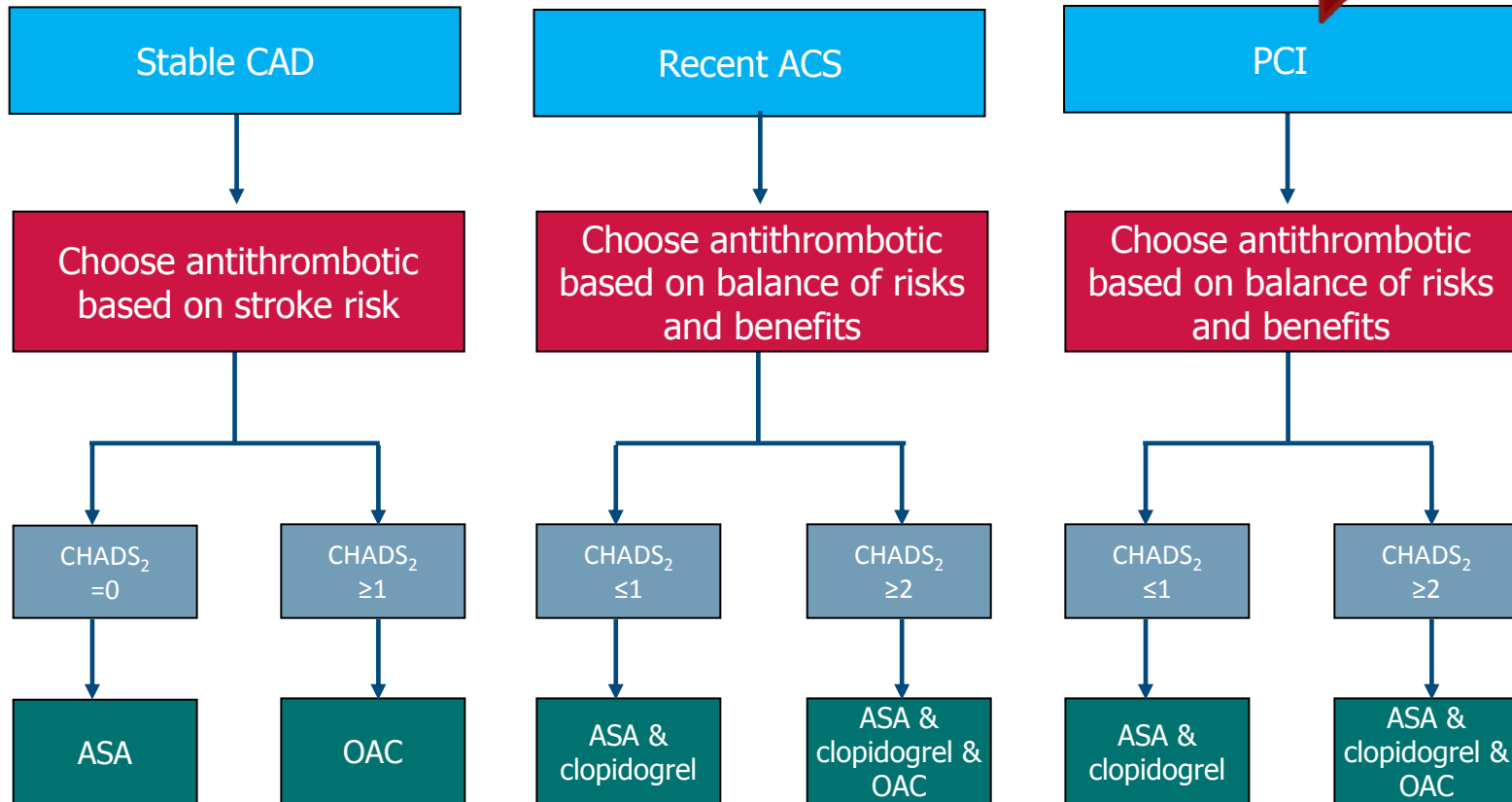
icini J.P., Stevens S.R., Lokhnygina Y., et al; Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1998-2006

**Diversi studi in cui il dabigatran è stato sospeso almeno 24 ore prima della procedura e ripreso da 4 a 22 ore dopo, non hanno mostrato incrementi significativi delle complicanze emorragiche o tromboemboliche rispetto al warfarin.**

**Questi dati suggeriscono che il dabigatran va interrotto  $\geq 24$  h prima della procedura per prevenire emorragie significative**

Kim J.S., She F., Jongnarangsin K., et al; Dabigatran vs warfarin for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10:483-489.

**Canada – 2012 CCS guidelines:  
antithrombotic management of AF in CAD**



- When an OAC is indicated for stroke prevention in a patient with concomitant AF and CAD, dabigatran, rivaroxaban, or apixaban could be used in preference to warfarin

- ACS = acute coronary syndrome; ASA = Aspirin; CAD = coronary artery disease; OAC = oral anticoagulant; PCI = percutaneous coronary intervention

- CCS guidelines: Skanes AC et al. Can J Cardiol 2012;28:125–36

## Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)

**Task Force Members:** Gregory Y.H. Lip\* (UK, Chairman), Stephan Windecker (Switzerland)<sup>†</sup>, Kurt Huber (Austria)<sup>†</sup>, Paulus Kirchhof (UK)<sup>†</sup>, Francisco Marin (Spain), Jurriën M. Ten Berg (Netherlands), Karl Georg Haeusler (Germany), Giuseppe Boriani (Italy), Davide Capodanno (Italy), Martine Gilard (France), Uwe Zeymer (Germany), Deirdre Lane (UK, Patient Representative).

**Document Reviewers:** Robert F. Storey (Review Co-ordinator), Hector Bueno, Jean-Philippe Collet, Laurent Fauchier, Sigrun Halvorsen, Maddalena Lettino, Joao Morais, Christian Mueller, Tatjana S. Potpara, Lars Hvilsted Rasmussen, Andrea Rubboli, Juan Tamargo, Marco Valgimigli, and Jose L. Zamorano

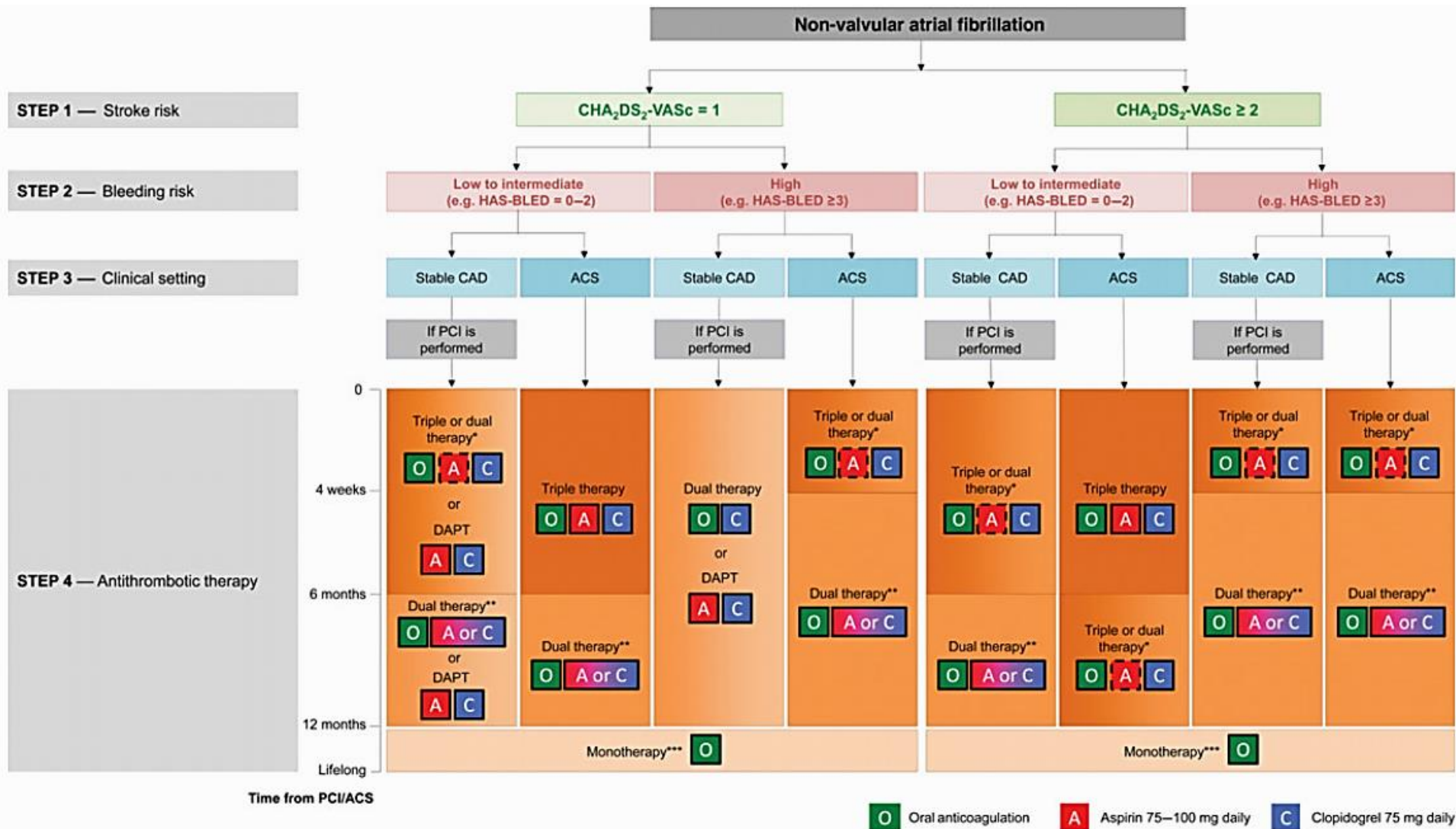
Received 24 April 2014; revised 23 June 2014; accepted 19 July 2014; online published ahead of print 28 August 2014

The opinions expressed in this article are not necessarily those of the Editors of the European Heart Journal or of the European Society of Cardiology.

<sup>†</sup>Co-Chairs.

\* Corresponding author: University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham B15 7QH, UK. Tel: +44 121 5075680; fax: +44 121 554 4683. Email: g.y.h.lip@bham.ac.uk

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2014. For permissions please email: journals.permissions@oup.com





# JACC



## LETTURA CONSIGLIATA

[Home](#)[Articoli ECM - FAD](#)[Archivio Crediti ECM - FAD](#)[Mio Profilo](#)[LOGOUT](#)[Obiettivi](#) | [Target](#) | [Istruzioni](#) | [Board scientifico](#) | [Referenze](#)

Vol. 65 n. 18, 12 maggio 2015 - © American College of Cardiology

[Vai al test ECM-FAD >>](#)

### Articolo ECM - FAD

## Gestione pratica della terapia anticoagulante nei pazienti con fibrillazione atriale

Richard J. Kovacs, Greg C. Flaker, Sherry J. Saxonhouse, John U. Doherty, Kim K. Birtcher, Adam Cuker, Bruce L. Davidson, Robert P. Giugliano, Christopher B. Granger, Amir K. Jaffer, Bella H. Mehta, Edith Nutescu, Kim A. Williams

J Am Coll Cardiol 2015;65:1340-1360



**Linee guida ESC 2014  
sulla fibrillazione atriale**

Giovanni Vincenzo Gaudio

Presidente Nazionale



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**

## Recente impianto di stent coronarico e FA di nuova insorgenza

La FA si verifica in una percentuale di pazienti pari al 5-10% di tutti i soggetti con IM e si associa con una mortalità più elevata rispetto a quella dei pazienti senza FA. I pazienti in cui il rischio di ictus è ridotto sulla base del punteggio CHA2DS2-VASc possono essere trattati con la DAG, senza l'aggiunta di un anticoagulante.

Dati osservazionali di un registro danese suggeriscono che l'associazione di un agente anticoagulante con il clopidogrel sembra essere più sicura rispetto alla terapia tripla, sebbene l'efficacia di questa associazione non sia stata valutata nell'ambito di trial randomizzati.

I dati di trial randomizzati con disegno in aperto su pazienti trattati con la PCI hanno riportato un tasso di emorragie inferiore e un tasso di complicanze ischemiche sovrapponibili fra pazienti trattati con clopidogrel più un AVK e pazienti trattati con la tripla terapia.

Tuttavia, saranno necessari studi in cieco di maggiori dimensioni per confermare questi dati. Nei pazienti che hanno necessità di terapia tripla va incoraggiato l'utilizzo di stent metallici e la durata della terapia tripla deve essere la più breve possibile.

Dewilde W.J., et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2013;381:1107-1115.



## Impianto elettivo di stent in pazienti con FA permanente che assumono anticoagulanti

Nei pazienti con FA permanente che assumono warfarin e hanno indicazione all'impianto elettivo di uno stent, va in genere evitata la concomitante somministrazione di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa. Vanno preferiti l'accesso radiale e gli stent metallici, visto che l'accesso radiale riduce il tasso di emorragie nel sito di puntura e gli stent metallici consentono di ridurre la durata della tripla terapia. Dal momento che la durata della DAG è più breve per gli stent medicati di nuova generazione, la scelta del tipo di stent è una questione in evoluzione e sono in corso diversi trial clinici su questo punto. Se si utilizza la terapia tripla (che comprende un AVK), viene raccomandato l'utilizzo di aspirina a bassa dose più clopidogrel, piuttosto che di ticagrelor o prasugrel, dal momento che il rischio emorragico con l'associazione di AVK più ticagrelor o prasugrel è superiore rispetto a quello correlato con l'associazione di AVK più clopidogrel. Si può prendere in considerazione un INR target inferiore per la terapia con warfarin (da 2,0 a 2,5) (72). Un recente documento di consenso europeo (73) suggerisce un approccio a 3 fasi nei pazienti con FA che vengono sottoposti a impianto di uno stent in elezione. I pazienti che hanno un elevato rischio di ictus e un elevato rischio emorragico ( $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  and  $HAS-BLED \geq 3$ ) devono essere trattati con la terapia tripla per 4 settimane, con l'associazione di clopidogrel o aspirina più un anticoagulante fino a 12 mesi e con l'anticoagulante per tutta la vita, con o senza un antiaggregante. I pazienti a basso rischio di ictus e a basso rischio emorragico ( $CHA_2DS_2-VASc$  di 1 e  $HAS-BLED$  da 0 a 2) devono essere trattati con la terapia tripla per 4-6 settimane, con l'associazione di clopidogrel o aspirina più un anticoagulante fino a 12 mesi e con l'anticoagulante per tutta la vita.

Lip G.Y., Windecker S., Huber K., et al; Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J.* 2014;35:3155-3179

## SCA in pazienti con FA permanente che assumono anticoagulanti

Il rivaroxaban a bassa dose (2,5 mg per due volte al giorno) è approvato in Europa come terapia aggiuntiva per le sindromi coronariche acute (SCA). Questa dose non è tuttavia ottimale per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA e il rivaroxaban non è approvato per questa indicazione negli Stati Uniti. Va presa in considerazione la sospensione temporanea degli AOAD nei pazienti che sono in terapia con un AOAD al momento dell'insorgenza di una SCA e anche nei pazienti ai quali viene somministrato ticagrelor o prasugrel, dal momento che il rischio emorragico correlato con l'associazione di tali antiaggreganti con un AOAD non è noto. La bassa dose di aspirina è preferibile rispetto all'alta dose. La bivalirudina può costituire un anticoagulante preferibile in acuto, a causa del rischio emorragico correlato con l'effetto residuo dell'AOAD. Si può praticare un'anticoagulazione parenterale con eparina dopo che l'effetto dell'AOAD è scomparso (16). Vanno sempre preferiti un approccio radiale e stent metallici (59). Le più recenti linee-guida sulle SCA dell'ACC/American Heart Association affermano che l'anticoagulazione può essere sospesa al momento della procedura e che "può essere ragionevole" considerare l'associazione di clopidogrel con un anticoagulante al posto della terapia tripla (2). Il documento di consenso europeo (74) ha suggerito un simile approccio in 3 fasi alle SCA, in cui i pazienti con il più elevato rischio sia di ictus che di emorragie vengano trattati con 4 settimane di terapia tripla, seguite da 12 mesi di trattamento con un anticoagulante e un solo antiaggregante, e i pazienti a basso rischio vengano trattati con 6 mesi di terapia tripla, seguiti da 12 mesi di trattamento con un anticoagulante e un solo antiaggregante.

Lip G.Y., Windecker S., Huber K., et al; Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHS). [Eur Heart J. 2014;35:3155-3179.](#)

## FA permanente in TAO che presentano una coronaropatia in terapia medica

Sebbene i pazienti con una malattia coronarica seguiti in terapia medica dopo una SCA possano trarre beneficio dalla doppia terapia antiaggregante questo trattamento va individualizzato nei soggetti che devono anche assumere un anticoagulante.

Il trial WARIS II (Warfarin-Aspirin Reinfarction II) ha documentato una riduzione del tasso di IM successivi nei pazienti in terapia con warfarin e aspirina, rispetto ai pazienti in terapia con il solo warfarin anche se va sottolineato che non si trattava di un trial sulla FA.

Anche i dati dello studio ACTIVE W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) supportano l'utilizzo del warfarin piuttosto che della terapia antiaggregante nella coronaropatia stabile, mostrando che il tasso di IM nei pazienti in FA assegnati al warfarin è sovrapponibile a quello dei pazienti assegnati ad aspirina più clopidogrel.

Nei pazienti con coronaropatia stabile in FA e una SCA oltre un anno prima, il trattamento va individualizzato; le opzioni migliori possono essere la singola terapia antiaggregante o nessuna terapia antiaggregante in associazione con la terapia anticoagulante.

**Table 4** Recommended antithrombotic strategies following coronary artery stenting in patients with atrial fibrillation at moderate-to-high thrombo-embolic risk (in whom oral anticoagulation therapy is required)

Haemorrhagic risk	Stroke risk	Clinical setting	Recommendations
Low or moderate (HAS-BLED 0–2)	Moderate (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC = 1 in males)	Stable CAD	At least 4 weeks (no longer than 6 months): triple therapy of OAC + aspirin 75–100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day <sup>a</sup> Up to 12th month: OAC and clopidogrel 75 mg/day (or alternatively, aspirin 75–100 mg/day) <sup>b</sup> Lifelong: OAC <sup>c</sup>
	High (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC ≥ 2)	Stable CAD	At least 4 weeks (no longer than 6 months): triple therapy of OAC + aspirin 75–100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day <sup>d</sup> Up to 12th month: OAC and clopidogrel 75 mg/day (or alternatively, aspirin 75–100 mg/day) Lifelong: OAC <sup>c</sup>
	Moderate (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC = 1 in males)	ACS	6 months: triple therapy of OAC + aspirin 75–100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Up to 12th month: OAC and clopidogrel 75 mg/day (or alternatively, aspirin 75–100 mg/day) Lifelong: OAC <sup>c</sup>
	High (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC ≥ 2)	ACS	6 months: triple therapy of OAC + aspirin 75–100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Up to 12th month: OAC and clopidogrel 75 mg/day (or alternatively, aspirin 75–100 mg/day) Lifelong: OAC <sup>c</sup>
High (HAS-BLED ≥ 3)	Moderate (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC = 1 in males)	Stable CAD	12 months: OAC and clopidogrel 75 mg/day <sup>b</sup> Lifelong: OAC <sup>c</sup>
	High (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC ≥ 2)	Stable CAD	4 weeks: triple therapy of OAC + aspirin 75–100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day <sup>a</sup> Up to 12th month: OAC and clopidogrel 75 mg/day (or alternatively, aspirin 75–100 mg/day) Lifelong: OAC <sup>c</sup>
	Moderate (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC = 1 in males)	ACS	4 weeks: triple therapy of OAC + aspirin 75–100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day <sup>d</sup> Up to 12th month: OAC and clopidogrel 75 mg/day (or alternatively, aspirin 75–100 mg/day) Lifelong: OAC <sup>c</sup>
	High (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC ≥ 2)	ACS	4 weeks: triple therapy of OAC + aspirin 75–100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day <sup>d</sup> Up to 12th month: OAC and clopidogrel 75 mg/day (or alternatively, aspirin 75–100 mg/day) Lifelong: OAC <sup>c</sup>



# JACC



## LETTURA CONSIGLIATA

[Home](#)[Articoli ECM - FAD](#)[Archivio Crediti ECM - FAD](#)[Mio Profilo](#)[LOGOUT](#)[Obiettivi](#) | [Target](#) | [Istruzioni](#) | [Board scientifico](#) | [Referenze](#)

Vol. 65 n. 18, 12 maggio 2015 - © American College of Cardiology

[Vai al test ECM-FAD >>](#)

### Articolo ECM - FAD

## Gestione pratica della terapia anticoagulante nei pazienti con fibrillazione atriale

Richard J. Kovacs, Greg C. Flaker, Sherry J. Saxonhouse, John U. Doherty, Kim K. Birtcher, Adam Cuker, Bruce L. Davidson, Robert P. Giugliano, Christopher B. Granger, Amir K. Jaffer, Bella H. Mehta, Edith Nutescu, Kim A. Williams

J Am Coll Cardiol 2015;65:1340-1360