

Dott. Vincenzo Di Pietro

# LA FIBRILLAZIONE ATRIALE: I NAO NELLA PRATICA CLINICA DEL MMG

DOTT. VINCENZO DI PIETRO  
MMG PALERMO

## I NAO

- ▶ I nuovi anticoagulanti orali (NAO) sono anticoagulanti di nuova generazione che agiscono bloccando direttamente un fattore della coagulazione del sangue nell'organismo. Questo è il motivo per cui sono definiti "anticoagulanti diretti".
- ▶ I NAO attualmente autorizzati in Italia sono APIXABAN, EDOXABAN, e RIVAROXABAN (inibitori diretti del fattore Xa) e DABIGATRAN (inibitori diretti della trombina).

## NOTA 97

► **Farmaci a carico SSN inclusi nella Nota 97:**

- **AVK:** Warfarin, Acenocumarolo
- **NAO/DOAC:** Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban

► **Indicazioni terapeutiche:**

- **Prevenzione** della formazione di **coaguli di sangue** in pazienti con **fibrillazione atriale non valvolare** e con almeno un fattore di rischio aggiuntivo.

## NOTA 97 PERCORSO DECISIONALE

- ▶ **A.** La diagnosi di FANV deve essere sempre confermata da un elettrocardiogramma e dalla valutazione clinica del paziente.
- ▶ **B.** La decisione di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV deve avvenire dopo una accurata valutazione del rischio trombo-embolico e del rischio emorragico del singolo paziente.



# RISCHIO TROMBOEMBOLICO

Lo score validato per la definizione del rischio trombo-embolico attualmente più utilizzato e raccomandato dalla Società Europea di Cardiologia (ESC)<sup>1</sup> è il **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**. Le tab. 1 e 2 illustrano come calcolare lo score e qual è il rischio trombo embolico associato.

**C. LA TERAPIA ANTICOAGULANTE DOVRÀ ESSERE INIZIATA in tutti i** pazienti con punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc:  
>2 (se maschi) e >3 (se femmine).

**Tab. 1 Calcolo del punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**

Scompenso cardiaco congestizio Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione	+1
Ipertensione arteriosa PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso	+1
Età ≥75 anni	+2
Età 65-74 anni	+1
Diabete mellito Glicemia a digiuno >126 mg/dL o trattamento con antidiabetici	+1
Pregresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso	+2
Vasculopatia Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica	+1
Sesso femminile	+1
Nessuno dei precedenti	0

Punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc

≤ 4: Basso/moderato rischio trombo embolico (TE);

> 4: Alto rischio TE

**Tab. 2 Rischio cardio-embolico<sup>4</sup> per punteggio totale CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**

Punteggio CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc totale	Eventi cardioembolici per 100 paz./anno (IC)
0	0.78 (0.58-1.04)
1	2.01 (1.70-2.36)
2	3.71 (3.36-4.09)
3	5.92 (5.53-6.34)
4	9.27 (8.71-9.86)
5	15.26 (14.35-16.24)
6	19.74 (18.21-21.41)
7	21,50 (18,75-24.64)
8	22,38 (16,29-30.76)
9	23.64 (10.62-52.61)

Tab. 3 Fattori di rischio emorragico

Modificabili	Potenzialmente modificabili	NON modificabili		Fattori di rischio legati a biomarker
ipertensione arteriosa non controllata	anemia	età > 65 aa	cirrosi epatica	elevati livelli di troponina ad alta sensibilità
TTR < 60% o INR instabile per paz. in AVK	insuff. renale	anamnesi di sanguinamenti maggiori	tumori maligni	Growth differentiation factor 15 elevato
uso di antiaggreganti o FANS	insuff. epatica	pregresso stroke	fattori genetici	Ridotto VFG (stimato secondo formula CKD-EPI)
alcolismo	Piastrinopenia Piastrinopatia <sup>oo</sup>	dialisi/ trapianto renale		

<sup>oo</sup>Difetto di funzionalità piastrinica

## RISCHIO EMORRAGICO

Esistono vari strumenti validati per definire il rischio emorragico individuale, ma nessuno di questi è considerato realmente predittivo in quanto il rischio complessivo dipende anche da fattori individuali non considerati da tali strumenti.

La Tab. 3 elenca i fattori, che correlano in modo indipendente con l'aumento del rischio emorragico, inclusi nei diversi strumenti e distinti in modificabili, potenzialmente modificabili, non modificabili e legati a biomarker.

**La scelta terapeutica finale dipenderà comunque dalla valutazione clinica e dovrà considerare la presenza di fattori di rischio emorragico anche in rapporto alle loro caratteristiche.**

## D. Scelta anticoagulante

- ▶ Numerosi studi hanno ampiamente dimostrato una comprovata efficacia ed un profilo di sicurezza favorevole sia degli AVK sia dei NAO/DOAC
- ▶ NAO/DOAC si sono dimostrati altrettanto efficaci, ed in alcuni casi più efficaci, degli AVK nel ridurre il rischio di ictus/embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV, e più sicuri degli AVK rispetto al rischio di emorragia intracranica
- ▶ Per alcuni NAO/DOAC è stato evidenziato un aumentato rischio di sanguinamento gastro-intestinale rispetto agli AVK.

- ▶ **I NAO/DOAC** sono generalmente preferibili:
- ▶ per i pazienti che sono già in trattamento con AVK con scarsa qualità del controllo (Tempo nel Range Terapeutico (TTR) <70% o percentuale dei controlli in range < 60% negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR;
- ▶ per i pazienti in AVK con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla.
  
- ▶ **Gli AVK** sono generalmente preferibili:
- ▶ per i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (VFG <15 mL/min)
- ▶ per i pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con i NAO/DOAC
  
- ▶ **Gli AVK sono l'unico trattamento anticoagulante indicato per i pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche e/o fibrillazione atriale valvolare.**



# Interazione con farmaci

- ▶ Agenti antiaggreganti piastrinici, che aumentano il rischio di sanguinamento
- ▶ Antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI)
- ▶ Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compreso l'acido acetilsalicilico
- ▶ Antimicotici (ad es. ketoconazolo)
- ▶ Antiaritmici (ad es. amiodarone, chinidina, verapamil)
- ▶ Antibiotici (ad es. eritromicina, claritromicina, rifampicina)
- ▶ Immunosoppressori (ad es. ciclosporina)
- ▶ Antiepilettici (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital)
- ▶ Fitoterapici come l'iperico, usato per il trattamento dell'ansia e della depressione lieve
- ▶ Antivirali (ad es. ritonavir) usato per terapia anti-Covid

## SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRIMA PRESCRIZIONE

Lo score validato per la definizione del rischio trombo-embolico attualmente più utilizzato e raccomandato dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) è il CHA2DS2-VASc.

### Calcolo del punteggio CHA2DS2-VASc

**Scompenso cardiaco congestizio**

Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione

**Iperensione arteriosa**

PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso

**Età >= 75 anni**

**Età 65-74 anni**

**Diabete mellito**

Glicemia a digiuno >126 mg/dL o trattamento con antidiabetici

**Pregresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso**

**Vasculopatia**

Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica

**Sesso femminile**

**Nessuna delle precedenti**

**Punteggio:**  <= 4 Basso/moderato trombo embolico (TE); >4 Alto rischio TE

## RISCHIO EMORRAGICO

Esistono vari strumenti validati per definire il rischio emorragico individuale, ma nessuno di questi è considerato realmente predittivo in quanto il rischio complessivo dipende anche da fattori individuali non considerati da tali strumenti.

### Fattori di rischio emorragico

Modificabili	Potenzialmente modificabili	NON modificabili	Fattori di rischio legati a biomarker
<input type="checkbox"/> Iperensione arteriosa non controllata <input type="checkbox"/> TTR < 60% o INR instabile per paz. in AVK <input type="checkbox"/> Uso di antiaggreganti o FANS <input type="checkbox"/> Alcolismo	<input type="checkbox"/> Anemia <input type="checkbox"/> Insuff. renale <input type="checkbox"/> Insuff. epatica <input type="checkbox"/> Piastrinopenia <input type="checkbox"/> Piastrinopatia	<input type="checkbox"/> Età > 65 anni <input type="checkbox"/> Anamnesi di sanguinamenti maggiori <input type="checkbox"/> Pregresso stroke <input type="checkbox"/> Dialisi/trapianto renale <input type="checkbox"/> Cirrosi epatica <input type="checkbox"/> Tumori maligni <input type="checkbox"/> Fattori genetici	<input type="checkbox"/> Elevati livelli di troponina ad alta sensibilità <input type="checkbox"/> Growth differentiation factor 15 elevato <input type="checkbox"/> Ridotto VFG (stimato secondo CKD-EPI)

### C. LA TERAPIA ANTICOAGULANTE DOVRA' ESSERE INIZIATA

\* **IN TUTTI** i pazienti con punteggio CHA2DS2-VASc: >=2 (se maschi) e >=3 (se femmine)

Il risultato ottenuto dal CHA2DS2-VASc è stato:

Creatinina (mg/dL)  VFG (mL/min)  Hb (g/dL)

**La scelta terapeutica finale dipenderà comunque dalla valutazione clinica e dovrà considerare la presenza di fattori di rischio emorragico anche in rapporto alle loro caratteristiche.**

## Sezione 2: scheda di follow-up

Medico prescrittore \_\_\_\_\_ Tel \_\_\_\_\_ specialista in: \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_ Sesso:  M  F

Data di Nascita \_\_\_\_\_ Residenza \_\_\_\_\_ Codice Fiscale \_\_\_\_\_

## Da compilare a cura del paziente

Rispetto al precedente controllo:

L'assunzione del farmaco è stata:  regolare  irregolare \_\_\_\_\_  
motivare le ragioni dell'uso irregolare

Sono comparse manifestazioni emorragiche?  NO  SÌ \_\_\_\_\_  
se sì indicare quali

È stato/a ricoverato/a in ospedale?  NO  SÌ \_\_\_\_\_  
se sì indicare i motivi

Sono state modificate la altre terapie in corso?  NO  SÌ \_\_\_\_\_  
se sì indicare come

## A cura del Medico prescrittore

Sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo?  NO  SÌ

\_\_\_\_\_

Solo per NAO: Creatinina (mg/dL) \_\_\_\_\_ VFG (mL/min) \_\_\_\_\_ Altro: \_\_\_\_\_  
se si indicare quali

Terapia confermata  SÌ  NO \_\_\_\_\_  
Indicare le modifiche

Data prevista per il Follow up: \_\_\_\_\_

È opportuno eseguire il follow-up ogni 6-12 mesi in rapporto alle condizioni cliniche del paziente

Data di valutazione \_\_\_\_\_

Timbro e Firma del Medico  
\_\_\_\_\_

# Aggiustamenti posologici

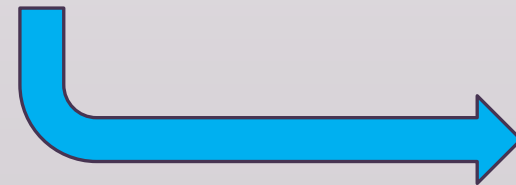
- ▶ per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV:

creatinina sierica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromoli/L)

- a) associata ad una età  $\geq 80$  anni
- b) o ad un peso corporeo  $\leq 60$  kg,

è necessaria una riduzione della dose (dosaggio più basso).

Così come



- ▶ Nei pazienti con **compromissione renale severa** (clearance della creatinina 15-29 mL/min), i pazienti devono ricevere la dose più bassa di NAO.
- ▶ In pazienti con clearance della creatinina  $< 15$  mL/min, o in pazienti sottoposti a dialisi, non c'è esperienza clinica e pertanto l'uso di NAO non è raccomandato

## Controindicazioni ai NAO

- ▶ controindicato in pazienti con **malattia epatica associata a coagulopatia** e a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante
- ▶ Non è raccomandato in pazienti con **compromissione epatica severa**
- ▶ Deve essere usato con cautela in pazienti con **compromissione epatica lieve o moderata** (Child Pugh A o B). Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata
- ▶ I pazienti con **enzimi epatici elevati** (ALT)/ (AST) > 2 x ULN o **bilirubina totale** ≥ 1,5 x ULN sono stati esclusi dagli studi clinici. Devono quindi essere usati con cautela in questa popolazione.
- ▶ Controindicato in pazienti che presentano un disturbo ai vasi sanguigni del fondo dell'occhio (retinopatia) o un sanguinamento recente nel cervello (emorragia intracranica o intracerebrale).
- ▶ **Prima di iniziare il trattamento con i NAO deve essere effettuato il test di funzionalità epatica oltre emocromo e creatinina**

## Uso in Gravidanza e Allattamento

In linea generale, l'impiego di quasi tutti NAO nelle donne in gravidanza e nelle madri che allattano al seno non è raccomandato o, per alcuni, addirittura controindicato.

Pertanto, qualora si dovesse rendere necessario un trattamento con nuovi anticoagulanti orali, le donne in gravidanza e le madri che allattano al seno devono necessariamente informare il ginecologo della loro condizione (switch con eparina).

# Come fare switch terapeutico

- ▶ **Passaggio da una terapia con antagonisti della vitamina K (AVK) ai NAO**

Quando i pazienti passano da una terapia con gli antagonisti della vitamina K (AVK) ai NAO, la terapia con AVK deve essere interrotta e i NAO devono essere iniziati quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è  $< 2$ .

- ▶ **Passaggio dai NAO ad una terapia con AVK**

Quando i pazienti passano dai NAO ad una terapia con gli antagonisti della vitamina K, la somministrazione dei NAO deve essere continuata per almeno due giorni dopo aver iniziato la terapia con AVK. Dopo 2 giorni di co-somministrazione deve essere effettuato un test INR prima della successiva dose programmata del NAO. Si può interrompere la co-somministrazione quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è  $\geq 2$ .



# Dott. devo fare un intervento, che faccio?

- ▶ deve essere **interrotta** almeno **48 ore prima** di un intervento elettivo o di una procedura invasiva a **rischio di sanguinamento moderato o alto**. Questo include gli interventi per i quali non può essere esclusa una probabilità di sanguinamento clinicamente rilevante o per i quali il rischio di sanguinamento non sarebbe accettabile.
- ▶ deve essere **interrotta** almeno **24 ore prima** di un intervento elettivo o di una procedura invasiva a **basso rischio di sanguinamento**. Questo include gli interventi per i quali il rischio di sanguinamento atteso è minimo, non critico per la sua localizzazione o facilmente controllabile.
- ▶ Se l'intervento o le procedure invasive non possono essere rimandate, deve essere esercitata la dovuta cautela, tenendo in considerazione un aumentato rischio di sanguinamento. Questo rischio di sanguinamento deve essere soppesato con l'urgenza dell'intervento.
- ▶ Dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, la terapia deve essere ricominciata il prima possibile a condizione che la situazione clinica lo permetta e che si sia stabilita una adeguata emostasi.

# GRAZIE PER L'ATTENZIONE

**Buon pranzo**

