



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

1 **26/09/2012**

2 **AIFA CONCEPT PAPER**

3 **I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione di ictus e tromboembolismo**
4 **sistemico in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.**

Preparazione del Draft	10.08.2012
Approvazione del Draft e rilascio per la consultazione	26.09.2012
Inizio della consultazione	01.10.2012
Fine della consultazione	01.12.2012

5

I commenti dovranno essere inseriti nell'apposito [form](#).

Si precisa che i commenti inviati, pur formando oggetto di valutazione da parte di AIFA, non saranno necessariamente inseriti nel documento definitivo.

6 **PREMESSA**

7 Questo documento illustra i criteri di selezione al trattamento anticoagulante/antitrombotico dei
8 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) nella prevenzione di ictus e
9 tromboembolismo sistemico. Il documento si basa principalmente sulle più recenti evidenze
10 scientifiche e sulle recenti Linee guida fornite dalla comunità scientifica internazionale con
11 particolare riferimento a quelle della Società Europea di Cardiologia, essendo queste ultime più
12 pertinenti alla realtà Italiana.

13 I due NOACs (*dabigatran* e *rivaroxaban*) sono approvati in UE dall’Agenzia Europea dei Medicinali
14 (EMA) ed in USA da Food and Drug Administration (FDA) e per le seguenti indicazioni (1, 2):

- 15 a. Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia
16 sostitutiva elettiva totale dell’anca o del ginocchio;
- 17 b. Prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in pazienti con fibrillazione atriale non
18 valvolare.

19 L’oggetto di studio di questo Concept Paper è il punto b), in quanto, la prima indicazione è già
20 autorizzata in Italia. Il documento non analizza i dati sull’altro anticoagulante orale, *apixaban* per il
21 quale il 20 settembre p.a. la CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) ha appena
22 espresso un parere positivo per l’indicazione terapeutica riguardo la prevenzione di ictus e
23 tromboembolismo sistemico.

24

25

26 **BACKGROUND**

27 La fibrillazione atriale (FA) non valvolare (FANV) è un’aritmia che convenzionalmente si divide in
28 ‘*valvolare o non*’ e non esiste una definizione soddisfacente o uniforme di questi due termini. Il
29 termine FA valvolare è legata alla malattia valvolare reumatica (prevalentemente stenosi mitralica)
30 oppure legata a protesi valvolari cardiache (3).

31 La FA si associa a un rischio di ictus cerebrale di circa cinque volte in più rispetto a chi non la
32 presenta e per questo motivo è fondamentale adottare dei criteri di valutazione per stabilire
33 l’entità del rischio relativo. Poiché il rischio di stroke varia con l’età, il sesso e la presenza di
34 comorbidità, ci si affida agli ‘*score*’ di rischio per quantizzarlo. La diagnosi di FA, prima che si
35 verifichino le complicazioni, è riconosciuta come una priorità per la prevenzione di ictus
36 (6). Recenti dati raccolti in studi epidemiologici su pazienti ricoverati con dispositivi impiantati (4),

37 e attraverso Holter elettrocardiogramma (5) rafforzano l'ipotesi che anche brevi episodi *'silent'* di
38 FA esprimono un aumento del rischio di ictus.

39 Evidenze scientifiche hanno consolidato l'approccio basato sulla stratificazione dei fattori di rischio
40 correlati al rischio di ictus, con maggiore attenzione sull'identificazione di quei pazienti che non
41 necessitano della terapia antitrombotica, oppure i cosiddetti *'truly low risk'* o veramente a rischio
42 basso.

43 Fino alla scoperta dei nuovi anticoagulanti orali (NOACs), gli unici farmaci disponibili per il
44 trattamento anticoagulante dei pazienti con fibrillazione atriale (OAC) erano i farmaci antagonisti
45 della vitamina K (VKA) che, nonostante le limitazioni connesse alla farmacocinetica, bio-
46 disponibilità e mantenimento di range terapeutico, continuano a rappresentare i farmaci di
47 riferimento nella prevenzione del rischio trombo-embolico nei pazienti con fibrillazione atriale.
48 Tuttavia, in una certa percentuale di pazienti con FANV posto dei VKA è prescritta invece l'aspirina
49 (ASA) (9) che si è dimostrata molto meno efficace nel prevenire gli eventi trombo-embolici in
50 questi pazienti.

51

52 **Informazioni cliniche sugli anticoagulanti orali**

53 La terapia anticoagulante costituisce il trattamento d'elezione nella prevenzione primaria e
54 secondaria dello stroke in pazienti con fibrillazione atriale e dell'embolia polmonare in pazienti con
55 trombosi venosa.

56 Gli anticoagulanti che da oltre mezzo secolo vengono utilizzati per la prevenzione o il trattamento
57 delle malattie tromboemboliche sono i derivati cumarinici (warfarina e acenocumarolo), che
58 esercitano la loro attività anticoagulante inibendo la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina
59 K dipendenti (II, VII, IX e X) e delle proteine anticoagulanti C e S, mediante l'inibizione competitiva
60 dell'enzima epossido reduttasi (49).

61 L'efficacia degli anticoagulanti orali nella prevenzione di ictus e delle tromboembolie sistemiche
62 nei pazienti con FA è stata ampiamente dimostrata in importanti trial clinici di prevenzione
63 primaria (AFASAK, BAATAF, CAFA, SPAF I, SPINAF) (50, 51, 52, 53, 54) e secondaria (EATF) (53): la
64 riduzione del rischio di ictus ottenibile con la terapia anticoagulante a dosi adeguate (range INR
65 2,0-3,0) è del 62%, con rischio emorragico associato complessivamente basso, <1%; anche se è
66 verosimile che nella pratica clinica quotidiana il rischio emorragico risulti significativamente
67 maggiore dal momento che i pazienti inclusi nei trial erano rigorosamente selezionati e seguiti in
68 modo molto ravvicinato (10, 11). Questo bias di selezione può spiegare la bassa incidenza di

69 emorragie in corso di TAO riportata nei trial. Nei pazienti di età >75 anni il rischio di emorragia,
70 soprattutto cerebrale, in corso di terapia anticoagulante sembra essere più elevato ed è risultato
71 dell'1.8% per anno nel trial SPAF II (54).

72 Diversi fattori influenzano il rischio di sanguinamenti. I cumarinici, infatti presentano
73 l'inconveniente di una stretta finestra terapeutica tra efficacia anticoagulante e rischio
74 emorragico; le evidenze riscontrate nei trials clinici hanno suggerito che essi sono inoltre gravati
75 non solo da profonde differenze interindividuali della cinetica dovute a varianti genomiche degli
76 enzimi metabolizzanti del sistema P450, soprattutto di CYP2C9, ma anche da diversi fattori tra i
77 quali l'età, il *body mass index* (BMI), l'assunzione di vitamina K attraverso la dieta, la concomitante
78 terapia farmacologica, i disordini della tiroide e della funzionalità epatica.

79 I pazienti che ne fanno uso sono perciò costretti a un monitoraggio laboratoristico regolare e
80 sistematico per ridurre sia le complicanze emorragiche che quelle trombotiche; oltre che a
81 limitazioni alimentari ed a rischi in caso di molti altri trattamenti farmacologici; ma nonostante
82 queste cautele, il mantenimento dei valori di INR entro l'intervallo raccomandato (2,0 – 3,0) è
83 ottenuto in poco più della metà dei casi. E' noto come un aumento del 10% del tempo al di fuori
84 del range terapeutico comporti un incremento di mortalità pari al 29%, di ictus del 12% e una
85 maggiore frequenza di ospedalizzazioni (55).

86 Allo scopo di superare gli ostacoli descritti, la ricerca farmacologica e clinica si è quindi indirizzata
87 verso lo sviluppo e la verifica di nuovi agenti anticoagulanti orali (NOACs).

88 - Il **dabigatran etexilato** è un profarmaco che, una volta metabolizzato dal fegato, risulta in una
89 molecola di piccolo peso molecolare capace di inibire il sito attivo della trombina, ma non di altre
90 serin proteasi (41). Il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge dopo 1,5/3 ore da una dose
91 orale, ha emivita di 14-17h, per l'80% è eliminato per via renale e per il 20% con la bile (54). Non
92 viene metabolizzato dal citocromo P450 pertanto presenta basso profilo di interazioni
93 farmacologiche ed alimentari; le interazioni sono limitate ai farmaci induttori della glicoproteina P
94 come la rifampicina o inibitori come la chinidina, l'amiodarone, il verapamil, la co-
95 somministrazione con i quali può rispettivamente determinare riduzione dell'assorbimento
96 intestinale ed aumento dei livelli plasmatici (56).

97 Nel 2008 l'EMA (oggi EMA) ha autorizzato la sua registrazione per la prevenzione del
98 tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore (protesi d'anca e di ginocchio). Alla
99 fine del 2009 è stato pubblicato lo studio RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term*
100 *Anticoagulation Therapy*) che ha dimostrato l'efficacia di questo farmaco nel trattamento nella

101 profilassi dell'embolia cerebrale/sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e che
 102 ha portato all'autorizzazione, da parte della Commissione Europea, per la prevenzione di ictus in
 103 soggetti con fibrillazione atriale non valvolare ed almeno un altro fattore di rischio per ictus.

104 - Il **rivaroxaban** è una molecola non peptidica, inibitore diretto e altamente selettivo del fattore
 105 Xa. L'inibizione del Fattore Xa interrompe le vie intrinseca ed estrinseca della cascata della
 106 coagulazione e inibisce sia la formazione di trombina, sia lo sviluppo di trombi. Come dabigatran si
 107 somministra per os., con biodisponibilità orale dell'80%, presenta rapido inizio d'azione, possiede
 108 un'emivita di 7-11h, viene metabolizzato in parte a livello epatico in processi CYP3A4-dipendenti e
 109 in parte escreto immodificato con le urine.

110 Rivaroxaban è substrato della glicoproteina-P e viene in parte metabolizzato da CYP3A4; la
 111 biodisponibilità del farmaco viene pertanto aumentata da tutti i potenti inibitori di questi due
 112 sistemi (antimicotici azolici, inibitori delle proteasi HIV), con accresciuto rischio emorragico. Gli
 113 induttori di glicoproteina-P e di CYP3A4 (rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital), per
 114 contro, ne riducono biodisponibilità ed efficacia.

115

116 **Tab. 1:** Principali proprietà farmacologiche di dabigatran e rivaroxaban

	Dabigatran	Rivaroxaban
<i>Meccanismo di azione</i>	Inibitore diretto trombina	Inibitore diretto fattore Xa
<i>Profarmaco</i>	Si	No
<i>Biodisponibilità (%)</i>	3-7%	80%
<i>Legame alle proteine (%)</i>	35	>90
<i>Emivita (h)</i>	14-17	5-9
<i>Eliminazione</i>	100% farmaco e metaboliti attivi	50% farmaco attivo e 50% metaboliti inattivi
<i>Via d'eliminazione</i>	80% urine 20% feci	70% urine; 30% feci
<i>Substrato del citocromo P450</i>	No	CYP3A4, CYP2J2*
<i>Substrato della glicoproteina-P</i>	Si	Si

117 Interazioni farmacologiche: *maggiori

118

119

120

121 **INFORMAZIONI CLINICHE: AVVERTENZE E PRECAUZIONI**

122 (per più dettagli si raccomanda di consultare le schede tecniche dei prodotti autorizzati
123 dall’Agenzia Europea dei Medicinali).

124

125 **Dabigatran**

126 *Rischio emorragico:* Come tutti gli anticoagulanti, dabigatran etexilato deve essere utilizzato con
127 cautela in condizioni di aumentato rischio di sanguinamento ed in situazioni che prevedono l'uso
128 concomitante con sostanze che alterano l’emostasi attraverso l'inibizione della aggregazione
129 piastrinica. Un sanguinamento si può verificare in qualsiasi sito corporeo durante la terapia con
130 dabigatran. Fattori quali una ridotta funzionalità renale (30–50 ml/min CrCl), età ≥ 75 anni, basso
131 peso corporeo < 50 kg, co-somministrazione di potenti inibitori della P-gp (ad es. amiodarone,
132 chinidina o verapamil) sono associati ad un aumento dei livelli plasmatici di dabigatran. Quando si
133 verifica un grave sanguinamento il trattamento deve essere sospeso e l’origine del sanguinamento
134 indagata. Una riduzione dell'emoglobina o della pressione arteriosa di origine sconosciuta deve
135 indurre a ricercare un focolaio emorragico. Agenti che possono accrescere il rischio di emorragia
136 non devono essere somministrati in concomitanza o devono essere somministrati con cautela
137 (Tabella 2).

138

139

Tab.2. Riassunto dei fattori che possono incrementare il rischio di sanguinamento.

Fattori farmacodinamici e cinetici	Età ≥ 75 anni
Fattori che aumentano i livelli plasmatici di dabigatran	<i>Maggiori:</i> - insufficienza renale moderata (CrCl 30-50 ml/min); - assunzione concomitante di inibitori della P-gp (alcuni inibitori della P-gp sono controindicati). <i>Minori:</i> - basso peso corporeo (<50 kg)
Interazioni farmacodinamiche	- ASA; - FANS; - Clopidogrel; - SSRI o SNRI; - Altre sostanze che possono alterare l’emostasi.
Patologie/ procedure con rischi emorragici speciali	- Disturbi della coagulazione congeniti o acquisiti; - Trombocitopenia o disturbi della funzionalità delle piastrine; - Biopsia recente, trauma maggiore; - Endocardite batterica; - Esofagite, gastrite, reflusso gastroesofageo

140

141 *Insufficienza renale acuta:* I pazienti che sviluppano un'insufficienza renale acuta devono
142 sospendere l'assunzione di dabigatran.

143 *Insufficienza epatica:* Non c'è esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti e
144 pertanto l'uso di dabigatran non è raccomandato in questa popolazione.

145 *Infarto miocardico:* nello studio di fase III RE-LY l'incidenza totale di infarto miocardico (IM) era
146 rispettivamente 0,82, 0,81 e 0,64 %/anno per dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno,
147 dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno e warfarin, con un aumento del rischio relativo per
148 dabigatran del 29 % e 27 % rispetto a warfarin. Indipendentemente dalla terapia seguita, il
149 maggior rischio assoluto di IM è stato osservato nei seguenti sottogruppi, con rischio relativo
150 simile: pazienti con precedente IM, pazienti di età ≥ 65 anni con diabete o coronaropatia, pazienti
151 con frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40 %, pazienti con disfunzione renale moderata.
152 Inoltre è stato osservato un maggior rischio di IM nei pazienti che assumevano in concomitanza
153 ASA più clopidogrel o clopidogrel solo.

154 *Chirurgia e interventi:* i pazienti in trattamento con dabigatran etexilato che vengono sottoposti a
155 intervento chirurgico o a procedure invasive sono esposti a un aumentato rischio di
156 sanguinamento. Pertanto gli interventi chirurgici possono richiedere la sospensione temporanea
157 del trattamento. Quando il trattamento viene temporaneamente sospeso a causa di interventi si
158 raccomanda cautela ed un monitoraggio dell'attività anticoagulante. La clearance di dabigatran in
159 pazienti con insufficienza renale può richiedere maggior tempo. Questo aspetto deve essere
160 valutato prima di ogni procedura. In tali casi un test di coagulazione può aiutare a determinare se
161 la emostasi sia ancora compromessa. Non sono disponibili dati sull'uso di dabigatran in pazienti
162 sottoposti a intervento per frattura dell'anca. Pertanto il trattamento non è raccomandato.

163 *Pazienti portatori di protesi valvolari cardiache:* la sicurezza e l'efficacia di dabigatran non sono
164 state studiate in pazienti portatori di protesi valvolari cardiache. Pertanto, l'uso di dabigatran in
165 questi pazienti non è raccomandato.

166 *Interazioni con induttori della P-gp:* con la somministrazione concomitante di induttori della P-gp
167 (quali rifampicina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), carbamazepina o fenitoina) si
168 può prevedere una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran, pertanto deve essere
169 evitata.

170

171

172

173 **Rivaroxaban**

174 *Rischio emorragico*: negli studi clinici i sanguinamenti della mucosa (ad es. epistassi,
175 sanguinamenti gengivali, gastrointestinali e genito-urinari) e l'anemia sono stati segnalati più
176 frequentemente, in confronto al trattamento con AVK, durante il trattamento a lungo termine con
177 rivaroxaban. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se del caso,
178 effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti
179 occulti. Una riduzione dell'emoglobina o della pressione arteriosa di origine sconosciuta deve
180 indurre a ricercare un focolaio emorragico.

181 I pazienti ad aumentato rischio emorragico devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per
182 la comparsa di segni e sintomi di complicanze emorragiche e anemia dopo l'inizio del trattamento.

183 Si raccomanda particolare cautela nei pazienti con:

184 • Compromissione della funzione renale: Nei pazienti con grave compromissione della
185 funzione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban
186 possono aumentare in misura significativa (in media 1,6 volte), e questo può aumentare il
187 rischio emorragico. Rivaroxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance
188 della creatinina compresa fra 15 e 29 ml/min. Si sconsiglia l'uso nei pazienti con clearance
189 della creatinina < 15 ml/min. Rivaroxaban deve essere usato con cautela anche nei pazienti
190 con compromissione della funzione renale che stanno assumendo altri medicinali che siano
191 potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. claritromicina e telitromicina), poiché i modelli
192 farmacocinetici mostrano in questi pazienti un'aumentata concentrazione plasmatica di
193 rivaroxaban.

194 • Interazioni con altri medicinali: l'uso di rivaroxaban è sconsigliato nei pazienti in
195 trattamento concomitante con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo,
196 itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi del HIV (ad es.
197 ritonavir). Questi principi attivi sono potenti inibitori del CYP3A4 e della P-gp e possono
198 pertanto aumentare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente
199 rilevante (in media 2,6 volte): ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico. Si
200 raccomanda cautela se i pazienti sono trattati congiuntamente con medicinali che
201 influiscono sull'emostasi, come i medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS), l'acido
202 acetilsalicilico, gli antiaggreganti piastrinici o altri agenti antitrombotici. Per i pazienti a

203 rischio di ulcera peptica può essere preso in considerazione un idoneo trattamento
204 profilattico.

205 • Altri fattori di rischio emorragico: Come gli altri agenti antitrombotici, rivaroxaban deve
206 essere usato con cautela nei pazienti ad aumentato rischio emorragico, come in caso di
207 disturbi emorragici congeniti o acquisiti, ipertensione arteriosa grave non controllata,
208 ulcere gastrointestinali attive, ulcere gastrointestinali recenti, retinopatia vascolare,
209 emorragia endocranica o endocerebrale recente, anomalie vascolari endospinali o
210 endocerebrali, chirurgia cerebrale, spinale od oculare recente, bronchiectasia o anamnesi
211 di emorragia polmonare.

212 *Pazienti con protesi valvolari*: la sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban non sono state studiate nei
213 pazienti con protesi valvolari cardiache; pertanto, non vi sono dati a sostegno di un'azione
214 anticoagulante adeguata da parte di rivaroxaban 20 mg (15 mg nei pazienti con compromissione
215 della funzione renale moderata o grave) in questa popolazione di pazienti. Il trattamento con
216 rivaroxaban non è consigliato in questi pazienti.

217 *Pazienti con embolia polmonare acuta*: rivaroxaban non è consigliato per il trattamento
218 dell'embolia polmonare acuta.

219 *Chirurgia e interventi*: qualora siano necessari una procedura invasiva o un intervento chirurgico, il
220 trattamento con rivaroxaban deve essere interrotto, se possibile e sulla base del giudizio clinico
221 del medico, almeno 24 ore prima dell'intervento. Se la procedura non può essere rimandata,
222 l'aumentato rischio emorragico deve essere valutato in rapporto all'urgenza dell'intervento. Il
223 trattamento con rivaroxaban deve essere ripreso al più presto dopo la procedura invasiva o
224 l'intervento chirurgico, non appena la situazione clinica lo consenta e sia stata raggiunta
225 un'emostasi adeguata.

226

227 **Considerazioni sulla terapia anticoagulante**

228 La terapia anticoagulante con VKA è ampiamente considerata il trattamento standard per la
229 prevenzione di ictus nei pazienti con FA ad alto rischio di ictus e da oltre 50 anni rappresenta la
230 terapia di riferimento, di provata efficacia. Tuttavia, nonostante la sua efficacia, warfarin viene
231 segnalato ripetutamente nella lista dei farmaci (AIFA, EMA ed FDA) a causa dei numerosi eventi
232 avversi associati al farmaco. A fronte della loro provata efficacia, gli antagonisti della vitamina K
233 presentano alcune limitazioni relative alle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche
234 che ne rendono difficoltoso l'impiego nella pratica clinica: lento inizio d'azione, imprevedibilità

235 della risposta farmacologica determinata soprattutto dalla variabilità interindividuale nel
236 metabolismo citocromo P450-dipendente, stretta finestra terapeutica, necessità di monitoraggio
237 routinario dei fattori della coagulazione, necessità di frequenti aggiustamenti posologici,
238 numerose interazioni farmacologiche ed alimentari. A causa delle particolari caratteristiche di
239 questo farmaco, sono necessari ripetuti e costosi monitoraggi per assicurare che l'International
240 Normalized Ratio (INR) si mantenga all'interno del range richiesto (INR 2-3, con una percentuale di
241 arco di tempo terapeutico (TTR), almeno il 70%). Nella pratica clinica tali limiti si traducono in:
242 sottoutilizzo degli antagonisti della vitamina K, inadeguata anticoagulazione, frequenti interruzioni
243 del trattamento.

244 Oltre il 60% dei pazienti affetti da FA, condizione responsabile del 15-20% degli ictus ischemici,
245 sarebbe felice di poter ridurre il monitoraggio del trattamento anticoagulante, così come il 55%
246 circa vorrebbe rivedere la modalità di assunzione dell'anticoagulante stesso che prevede un
247 costante riaggiustamento delle dosi, e magari preferirebbe arrivare ad assumerlo una sola volta al
248 giorno (dalla 1° Indagine paneuropea sui pazienti con FA – EUPS-AF, 2012). E non solo. Una delle
249 esigenze fondamentali dei pazienti con FA è la necessità di conseguire una maggiore
250 consapevolezza rispetto al proprio regime di trattamento. Nonostante gli specialisti tentino di
251 informarli adeguatamente in merito ai trattamenti disponibili e più appropriati, la soddisfazione
252 generale in Italia è piuttosto bassa (37%), anche se in realtà l'insoddisfazione dei pazienti con FA è
253 bassa anche altrove (basti pensare all'Inghilterra dove il picco è appena del 55%). L'ipertensione e
254 FA sono entrambe patologie croniche con complessi meccanismi di trattamento e che richiedono
255 un notevole impegno da parte del paziente. Anche lo stesso controllo della pressione arteriosa,
256 nonostante le opzioni terapeutiche disponibili, risulta sub-ottimale. Da qui, è fondamentale
257 nell'adottare standard clinici più avanzati per coinvolgere maggiormente il paziente con FA nella
258 gestione più diretta e responsabile della terapia antipertensiva.

259 Sembra evidente quindi, l'importanza della selezione dei pazienti in base ai criteri di eleggibilità
260 clinici appropriati. Gli elementi che l'evidenza clinica ci fornisce sono diversi, soprattutto alla luce
261 delle ultime pubblicazioni scientifiche. La ricerca farmacologica e clinica si è quindi indirizzata
262 verso lo sviluppo e la verifica dell'efficacia di nuovi agenti anticoagulanti in grado di bloccare
263 singoli e specifici *step* della cascata di coagulazione, in particolare il fattore Xa e la trombina.

264

265

266

267 **La stratificazione del rischio: ictus e sanguinamenti (3, 40)**

268 Diverse evidenze scientifiche hanno rafforzato la nozione dell'approccio basato sul fattore di
269 rischio in riferimento alla stratificazione del rischio di ictus. Ora, con l'introduzione dei NOACs
270 diventa importante l'applicazione di questo criterio. Di seguito vengono elencati i fattori di rischio
271 e che verranno discussi di seguito nella sezione dell'applicazione degli studi clinici:

- 272 • Il punteggio del CHADS₂ è un metodo di stratificazione del rischio basato sulla presenza di
273 insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥75, diabete, ictus (raddoppiato) ed è un
274 criterio semplice (13). La maggioranza degli autori crede invece che esso non includa molti
275 fattori di rischio comuni di ictus evidenziando così i suoi limiti (14, 15). Per esempio, la malattia
276 vascolare (non inclusa nel punteggio CHADS₂) è un fattore indipendente di rischio per l'ictus
277 nella FA e migliora in modo significativo la capacità predittiva di CHADS₂ (16, 17). Il rischio di
278 ictus aumenta anche per età ≥ 65 anni, con un rischio ancora maggiore all'età di 75 anni o più
279 (16, 18, 19). Molti pazienti classificati come 'a basso rischio' dal CHADS₂ (punteggio = 0)
280 presentano tassi di ictus maggiori di 1,5% annuo (13, 19) ed un punteggio CHADS₂ di 0 non
281 identifica in modo accurato pazienti con FA che sono 'truly a basso rischio' (20, 21).

282

283

Tab. 3: CHADS₂ score

	<i>Condizione</i>	<i>Punteggio</i>
C	Congestive heart failure (recente scompenso cardiaco)	1
H	Hypertension (Ipertensione arteriosa)	1
A	Age (Età ≥ 75 anni)	1
D	Diabetes mellitus (Diabete mellito)	1
S₂	Prior Stroke or TIA or Thromboembolism (Pregresso ictus o TIA o Tromboembolia)	2

284

- 285 • Il punteggio CHA₂DS₂-VASc invece è basato sulla presenza dell'insufficienza cardiaca
286 congestizia/disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione, età ≥ 75 (raddoppiato), diabete,
287 ictus (raddoppiato)/malattia vascolare, età 65-74, sesso (femminile) (22). CHA₂DS₂-VASc, al
288 contrario CHADS₂ include più fattori comuni di rischio per l'ictus nella pratica clinica quotidiana.
289 La valutazione dei regimi di stratificazione del rischio per l'ictus ischemico e sanguinamento è

290 stata protagonista nello studio (23) Swedish Atrial Fibrillation Cohort che ha coinvolto ben
 291 182.678 pazienti affetti da fibrillazione atriale. L'obiettivo dello studio era di valutare lo score
 292 CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED relativamente ai fattori di rischio per l'ictus e sanguinamento nella
 293 FA. Diversi fattori di rischio indipendenti (prima emorragie intracraniali (ICH), infarto di
 294 miocardio, malattia vascolare e insufficienza renale) predicono l'ictus ischemico e/o l'endpoint
 295 composito di tromboembolismo nella FA, come per esempio la malattia della tiroide
 296 (ipertiroidismo o) non è stato un fattore di rischio indipendente per l'ictus. Quindi, per quanto
 297 riguarda l'endpoint composito di tromboembolismo c'è una performance migliore per lo score
 298 CHA₂DS₂-VASc oltre che CHADS₂.

299
300

Tab. 4: CHA₂DS₂-VASc score

	<i>Condizione</i>	<i>Punteggio</i>
C	Congestive heart failure (recente scompenso cardiaco)	1
H	Hypertension (Ipertensione arteriosa)	1
A	Age (Età ≥ 75 anni)	2
D	Diabetes mellitus (Diabete mellito)	1
S₂	Prior Stroke or TIA (Pregresso ictus o TIA)	2
V	Vascular disease (Malattie vascolari: precedente IM, malattia arteriosa periferica o placca aortica)	1
A	Age (Età 65-74 anni)	1
Sc	Sex category (i.e. female gender)	1

301

- 302 • Il punteggio CHA₂DS₂-VASc è stato in grado di identificare i pazienti che avevano avuto qualche
 303 svantaggio dal trattamento anticoagulante con warfarin. In particolare, il punteggio CHADS₂ era
 304 meno discriminante per un rischio 'truly low', dove tutti i pazienti con FA, indipendentemente
 305 dal punteggio CHADS₂, sembravano beneficiare dell'uso di terapia anticoagulante (23). Altre
 306 prove dimostrano che la prevenzione di ictus con un VKA è efficace laddove l'individuo esegui la
 307 terapia migliore per il maggior tempo terapeutico (TTR), ad esempio maggiore del 70% (11, 32,

308 33). Pertanto, quando è utilizzato un VKA, è necessario migliorare la qualità dei controlli INR al
309 fine di raggiungere alti TTRs.

310 • I pazienti con FA e grave insufficienza renale sono ad alto rischio di ictus, ma sono anche a
311 maggior rischio di morte, di eventi coronarici e grave sanguinamento. Questi pazienti non sono
312 stati adeguatamente studiati e sono stati esclusi dagli studi clinici, e la loro valutazione di
313 rischio è complessa (24). Dall'altra parte c'è l'avvertenza che la funzionalità renale (clearance
314 della creatinina, CrCl) non può rimanere statica, specialmente nei pazienti anziani con FA e
315 comorbidità multiple e politerapia farmacologica.

316 • Il processo decisionale per la tromboprofilassi deve bilanciare il rischio di ictus contro il rischio
317 di sanguinamento maggiore, in particolare ICH, che è la complicanza più temibile della terapia
318 anticoagulante e che conferisce un alto rischio di morte e d'invalidità (25). Fino a poco tempo
319 fa, strumenti di valutazione del rischio di sanguinamento erano basati su formule complesse,
320 con alcuni fattori di rischio ponderati in modi diversi e/o derivati da coorti di pazienti
321 anticoagulanti, piuttosto che in particolare da pazienti affetti da FA (26).

322 • Nonostante il chiaro beneficio clinico degli OAC nella prevenzione di ictus in pazienti con FA
323 (PFA), il verificarsi di eventi emorragici maggiori può avere effetti devastanti. HAS-BLED, il
324 punteggio per valutare il rischio di sanguinamento, è stato descritto la prima volta nel 2010 ed
325 è attualmente consigliato nelle linee guida internazionali per la stima del rischio di
326 sanguinamento maggiore. I punteggi disponibili per il rischio di sanguinamento sono tre e sono
327 stati ricavati e convalidati nelle popolazioni di pazienti con FA:

328 1- HEMORR₂HAGES, coinvolge: malattie epatiche o renali, abuso di etanolo, neoplasie, anziani
329 con età ≥75 anni, ridotto numero o funzione delle piastrine, rischio di risanguinamento,
330 ipertensione (non controllata), anemia, fattori genetici, eccessivo rischio di caduta, l'ictus
331 (27);

332 2- HAS-BLED, coinvolge: ipertensione, anomala funzione renale/ epatica, ictus, storia o
333 predisposizione per sanguinamenti, labile INR, età avanzata (es. età ≥65, astenia, ecc.), uso
334 concomitante di farmaci/ alcool (28);

335 3- ATRIA coinvolge: anticoagulazione e fattori di rischio in pazienti con FA (29).

336 Nella valutazione del rischio di sanguinamento, lo score che viene utilizzato è il secondo, piuttosto
337 che il complicato HEMORR₂HAGES, o il meno pratico quello dell'ATRIA. HAS-BLED ha un valore
338 predittivo migliore di ATRIA e, soprattutto, evidenzia i fattori di rischio che possono essere
339 attivamente riusciti a ridurre il rischio di sanguinamenti (30, 31). Il punteggio HAS-BLED è stato

340 validato in diverse coorti indipendenti, e si correla bene con il rischio di ICH. È da notare che la
 341 quota di ICH (e sanguinamenti maggiori) in pazienti in trattamento con aspirina, per un dato HAS-
 342 BLED score, era simile a quella per coloro che prendevano warfarin (23).

343

344

Tabella 5: HAS-BLED score

	<i>Condizione</i>	<i>Punteggio</i>
H	Hypertension (Ipertensione - pressione arteriosa sistolica >160 mmHg)	1
A	Abnormal renal function (Funzionalità renale anormale)	1
	Abnormal liver function (Funzionalità epatica anormale)	
S	Stroke in past (Pregresso ictus)	1
B	Bleeding (Emorragia)	2
L	Labile INRs	1
E	Elderly (Anziani, età ≥ 65)	1
D	Drug Therapy (Terapia farmacologica - terapia concomitante quali gli agenti antiaggreganti piastrinici, FANS)	1
	Alcohol intake (Assunzione di alcol - consumo di 8 o più bevande alcoliche a settimana)	

345

346 Quindi, una formale valutazione del rischio di sanguinamento è consigliata a tutti i pazienti con FA,
 347 e in quei con HAS-BLED ≥ 3, è necessario cautela e un periodico esame, così come è indispensabile,
 348 dall'altra parte, fare degli sforzi per correggere i fattori di rischio potenzialmente reversibili per il
 349 sanguinamento. HAS-BLED di per sé non deve essere utilizzato per escludere i pazienti dalla
 350 terapia OAC, ma consente ai medici di valutare con cognizione il rischio di sanguinamento
 351 (piuttosto che basarsi su supposizioni) e, soprattutto, li fa riflettere sui fattori di rischio per
 352 correggere il sanguinamento.

353 Il sanguinamento è una ben nota complicanza di tutti i NOACs; infatti, dabigatran è stato tenuto
 354 sotto stretta sorveglianza dal CHMP dell'EMA fin dalla sua autorizzazione iniziale. La
 355 raccomandazione del CHMP di aggiornare le informazioni sul prodotto consegue alla valutazione di
 356 tutti i dati disponibili, inclusi quelli di sorveglianza post-marketing e il rischio di emorragie gravi o

357 fatali. Il CHMP ha rilevato che la frequenza con cui avvengono sanguinamenti fatali con dabigatran
358 rilevata da dati post-marketing è risultata significativamente inferiore rispetto a quella osservata
359 negli studi clinici che hanno supportato l'autorizzazione del medicinale, ma ritiene che questo
360 aspetto deve comunque essere tenuto sotto stretta sorveglianza. Sulla base delle evidenze
361 disponibili, il CHMP (maggio 2012) conclude che i benefici del farmaco continuano a superare i
362 suoi rischi, e che il farmaco rimane un'importante alternativa ad altri agenti fluidificanti del
363 sangue. Tuttavia, le raccomandazioni a medici e pazienti dovrebbero essere aggiornate e
364 rafforzate allo scopo di fornire indicazioni più chiare sul miglior uso del medicinale. Ciò include
365 indicazioni più specifiche su quando dabigatran non deve essere utilizzato così come consigli su
366 come gestire i pazienti e invertire l'effetto anticoagulante di dabigatran in caso di un'emorragia.

367

368 **Gli studi clinici internazionali sui NOACs**

369 Lo studio **RE-LY** (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran
370 etexilato) era uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, di fase III che ha confrontato due
371 dosi in cieco di dabigatran etexilato [110 mg due volte/die (D110) o 150 mg due volte/die (D150)]
372 in aperto con una dose aggiustata di warfarin, con l'obiettivo di un avere un INR di 2,0-3,0 (41, 42).
373 Per quanto riguarda l'endpoint primario di efficacia di ictus e di embolia sistemica, D150 è stato
374 superiore a warfarin, con nessuna differenza significativa per quanto riguarda l'obiettivo primario
375 di sicurezza (sanguinamento maggiore). D110 è risultato non inferiore a warfarin, con il 20% di
376 minor numero di sanguinamenti maggiori. I tassi di ictus emorragico e ICH sono stati inferiori con
377 entrambe le dosi di dabigatran, ma i sanguinamenti gastrointestinali sono stati significativamente
378 superiori con D150. C'è stato un aumento numerico non significativo (del 28%) dell'infarto del
379 miocardio (MI) con entrambi le dosi (41, 42, 43). Invece c'è stata una significativa riduzione di ictus
380 ischemico, così come una riduzione borderline in tutte le cause di mortalità con D150 ($P = 0,051$) e
381 una riduzione significativa della mortalità vascolare ($P = 0,04$). I tassi di interruzione di terapia, a 2
382 anni, sono stati superiori con D150 (20,7%) e D110 (21,2%), rispetto al warfarin (16,6%). Un'analisi
383 *post-hoc* ha riportato una significativa interazione dell'età, per cui pazienti di età superiore a 75
384 anni presentavano tassi di sanguinamento maggiore simile a warfarin con D110, con una tendenza
385 verso un sanguinamento maggiore con D150, e tuttavia, ICH era inferiore per tutte e due le dosi di
386 dabigatran.

387 L'efficacia e la sicurezza di dabigatran era in linea con la stratificazione del rischio secondo il
388 punteggio CHADS₂ (44). La precedente esposizione alla terapia a base di VKA non ha influenzato i

389 benefici di dabigatran in entrambi i dosaggi, rispetto con warfarin (45). Le preoccupazioni per il
390 piccolo aumento di MI con dabigatran hanno richiesto una dettagliata analisi in cui non si è
391 verificato un eccesso di nuovi ricoveri (angina pectoris e rivascolarizzazione) di pazienti trattati con
392 dabigatran con un tasso di mortalità vascolare e un beneficio clinico netto a favore del dabigatran
393 (43). Una meta-analisi di sette studi con coinvolgimento del dabigatran (AF, tromboembolismo
394 venoso, ecc) in più di 30.000 pazienti ha mostrato un aumento significativo del 33% in MI, ma una
395 riduzione del 11% in tutte le cause di mortalità, quando dabigatran è stato confrontato con
396 warfarin (75). Tuttavia, questo può riflettere del miglior effetto protettivo del warfarin contro MI
397 (43).

398 Lo studio in doppio cieco **ROCKET-AF** (48) (Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition
399 Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial
400 Fibrillation) randomizzato ha coinvolto 14.264 pazienti ad alto rischio affetti di FA in trattamento
401 con rivaroxaban 20 mg/die [15 mg/die per quelli con CrCl stimata (stimata 30-49 ml/min)] o
402 warfarin. La popolazione era a rischio molto più elevato di ictus rispetto ad altri studi di altri
403 NOACs in FA, e la TTR media era di 55% (mediana 58%), quindi inferiore che in altri studi clinici
404 randomizzati. Rivaroxaban è risultato non inferiore a warfarin per l'endpoint primario di ictus e di
405 embolia sistemica e ha raggiunto la superiorità statistica [riduzione del rischio relativo (RRR) del
406 21%, P = 0,015], ma, non superiore utilizzando la più convenzionale analisi *intention to treat* (p =
407 0,12). Non vi era alcuna riduzione dei tassi di mortalità o di ictus ischemico, ma una significativa
408 riduzione di ictus emorragico e ICH. L'endpoint primario di sicurezza era il sanguinamento
409 maggiore e non, e che non è risultato significativamente diverso tra rivaroxaban e warfarin. Con
410 rivaroxaban si è verificato una riduzione significativa dell'emorragia fatale, nonché un aumento di
411 sanguinamenti gastrointestinali e di quelli che necessitano di trasfusioni. La prematura
412 interruzione del trattamento è stata più comune con rivaroxaban (23,9%) rispetto a warfarin
413 (22,4%).

414 Sulla base dei risultati di RE-LY e ROCKET, dabigatran etexilato e rivaroxaban sono stati approvati
415 per la prevenzione di ictus e di embolia sistemica dal FDA ed EMA, così come in molti altri paesi in
416 tutto il mondo.

417

418 I NOACs sono una alternativa molto attraente al warfarin soprattutto in pazienti con FANV. La
419 metanalisi proposta da Miller *et al.*, 2012 (35) ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del warfarin
420 con i NOACs: sono stati inclusi i tre trial clinici controllati più importanti con una durata di follow

421 up superiore ad un anno per un totale di 44.563 pazienti con FA. I pazienti randomizzati hanno
422 mostrato una netta riduzione del rischio di un endpoint composito di ictus ed embolizzazione
423 sistemica (rischio relativo 0,78, IC 95%:0,67-0,92). Anche il rischio di stroke emorragico è risultato
424 nettamente inferiore nei soggetti randomizzati ai NOACs rispetto a quelli in trattamento con
425 warfarin (rischio relativo 0,45, IC 95%:0,31-0,68). La mortalità totale e per cause vascolari è
426 risultata inferiore nei soggetti randomizzati ai NOACs rispetto a warfarin (riduzione significativa
427 rispettivamente del 12% e del 13%).

428

429 Lo studio (34) di Taillandier *et al.*, 2012 ha valutato il tasso e il rischio di eventi avversi e l'impatto
430 della terapia antitrombotica in una coorte di comunità di pazienti con FA e CHA₂DS₂-Vasc score =
431 0. In questo studio singolo centro sono stati raccolti tra il 2000 ed il 2010 i dati di 8.962 pazienti
432 con FA. Di questi, 616 (7%) avevano un CHA₂DS₂-Vasc score di 0. È emerso che la prescrizione di
433 terapia anticoagulante orale e/o terapia antiaggregante piastrinica non risultata essere associata
434 ad una miglior prognosi in termini di riduzione di stroke/tromboembolia (rischio relativo [RR] =
435 0.99, 95% CI 0,25-3,99, p = 0,99) né ad un miglioramento della sopravvivenza neppure ad un
436 beneficio clinico netto (combinazione di ictus/ tromboembolismo, sanguinamento e morte). In
437 conclusione, in questo studio di coorte reale, i pazienti con FA ed un punteggio CHA₂DS₂-Vasc = 0
438 hanno un basso rischio di ictus/ tromboembolismo che non risulta significativamente differente
439 tra coloro che assumono terapia anticoagulante orale, terapia antiaggregante o nessuna terapia
440 antitrombotica. Questo supporta raccomandazioni delle linee guida attuali per nessuna terapia
441 antitrombotica in questi pazienti '*truly low risk*'.

442

443 **Nuovo modello decisionale clinico**

444 LaHaye *et al*, (36) hanno sviluppato un metodo statistico di decisione clinica come supporto ai
445 clinici nella determinazione del regime antitrombotico ottimale per la prevenzione di ictus nei
446 pazienti con una prima diagnosi di FANV. Le raccomandazioni dei risultati dei trattamenti che sono
447 derivati dal metodo stesso vanno lette con lo spirito critico sulle implicazioni cliniche che possono
448 avere nella pratica clinica. Il metodo è basato sulla determinazione del rischio basale
449 dell'embolismo sistemico e del sanguinamento maggiore (stroke and systemic embolism, SSE): è
450 stato usato il CHA₂DS₂-VASc (22) per stimare il rischio assoluto annuale di SSE. Per quanto
451 riguarda la stratificazione del rischio sui sanguinamenti maggiori è stato usato lo score HAS-BLED
452 (28, 37). Sono stati usati i dati delle *real word* dal Registro Nazionale Danese dei pazienti con FANV
453 e non trattati con warfarin.

454 Il modello decisionale paragona le diverse scelte terapeutiche come riportato nella Fig. 1 tra cui:
 455 no trattamento, ASA, ASA plus clopidogrel, warfarin, D110, D150, R20 e apixaban 5 mg.

456

457 **Fig.1:** Tabella di validazione sulle raccomandazioni di NOACs

Drug Name	Stroke Risk (% / Year)	ARR in Stroke Risk	Bleeding Risk (% / Year)	Adjusted * Net Risk	Cost (\$)	Cost/Benefit [^] (\$ / %ARR)
Dabigatran 110	0.4%	0.9%	2.2%	1.5%	\$3.20	\$3.57
ASA	1.0%	0.3%	1.3%	1.6%	\$0.10	\$0.33
Dabigatran 150	0.3%	1.0%	2.6%	1.6%	\$3.20	\$3.23
Warfarin	0.5%	0.8%	2.8%	1.8%	\$0.12	\$0.15
Rivaroxaban	0.4%	0.9%	2.9%	1.8%	\$2.84	\$3.13
No Treatment	1.3%	0.0%	1.2%	1.9%	N/A	N/A
ASA + Clopidogrel	0.8%	0.5%	3.0%	2.3%	\$2.68	\$5.26

Figure 3 Validation table for a single cell in the treatment recommendation table. Sample validation table from the website version of the clinical decision aid, which is available for each cell of the treatment recommendation table. This validation table is for the CHA₂DS₂-VASC score = 1, HAS-BLED score = 0 cell of the treatment recommendation table with settings: treatment threshold = 0.5%, bleeding ratio = 2:1, cost threshold = \$0.50, and jurisdiction = Ontario, Canada. ARR, absolute risk reduction. Adjusted* net risk, net risk adjusted for a bleeding ratio of 2:1. See the Supplementary material online, Methods and results for details about the calculation of the adjusted net risk. Cost/Benefit[^]: The daily cost (\$) of therapy divided by the absolute risk reduction (%) of stroke. The rows are colour-coded to indicate which do not meet the user-specified criteria. Tan: the medication cost exceeds the cost threshold. Red: the absolute risk reduction of stroke does not meet the treatment threshold.

458

459

460 I dati usati sono ricavati da una metanalisi delle terapie antitrombotiche del 2007 (10) per il
 461 calcolo del rischio relativo (RRs) teorico di ictus e sanguinamenti riguardo alla scelta del 'non
 462 trattamento'. Per ogni punteggio di CHA₂DS₂-VASC e di HAS-BLED, gli autori hanno calcolato il
 463 rischio netto di ogni scelta terapeutica antitrombotica paragonandolo con il rischio netto della
 464 scelta 'non trattamento' in maniera da determinare il regime terapeutico con il rischio netto
 465 attribuibile più basso. Secondo questa metodologia (per più approfondimento si raccomanda la
 466 lettura dell'articolo) è stata sviluppata un'applicazione (iPad Application) che genera una tabella di
 467 raccomandazioni in accordo con i criteri specifici del paziente (38). La Fig. 2 sotto è un esempio
 468 della tabella validata per CHA₂DS₂-VASC = 1 e HAS-BLED = 0, cella nella quale la soglia del
 469 trattamento = 0,5% [Number to treat (NNT) = 200], il rapporto dei sanguinamenti =2:1, e la soglia
 470 del costo = \$0,50. In questo caso, warfarin è il trattamento raccomandato perché possiede il
 471 rischio netto più basso della scelta 'no trattamento'. Inoltre il rischio netto per ASA è stato più
 472 basso di warfarin, ma è stato escluso perché il suo ARR (absolute risk reduction) non raggiunge la
 473 soglia del trattamento che è 0,5%. Tutte e due i dosaggi di dabigatran, sono associati ad un rischio
 474 netto più basso che warfarin, ma che sono stati esclusi in quanto il loro costo supera la soglia del
 475 \$0,50 (Fig. 3).

476 Gli aggiustamenti delle soglie dei trattamenti, il *bleeding ratio* e la soglia dei costi modificano le
 477 raccomandazioni dei trattamenti in maniera che siano in accordo con le intuizioni cliniche. Un
 478 aumento della soglia dei trattamenti favorisce il ‘non trattamento’ in pazienti con un rischio basso
 479 di SSE, e favorisce le terapie antitrombotiche con maggiore efficacia in pazienti con un rischio
 480 elevato di SSE. Un alto valore di *bleeding ratio* favorisce dall’altra parte, le terapie antitrombotiche
 481 con efficacia a quelle con sicurezza maggiore.

482

483 **Fig. 2:** Le raccomandazioni sui trattamenti incluso i nuovi prodotti

HAS-BLED Score	7		No Treatment	ASA	ASA	ASA	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban
	6	No Treatment	No Treatment	ASA	ASA	ASA	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban
	5	No Treatment	No Treatment	ASA	ASA	ASA	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban
	4	No Treatment	No Treatment	ASA	ASA	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban
	3	No Treatment	No Treatment	ASA	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban
	2	No Treatment	No Treatment	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban
	1	No Treatment	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Dabigatran 150	
	0	No Treatment	Apixaban	Apixaban	Apixaban	Dabigatran 150	Dabigatran 150	Dabigatran 150			
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score											

484

485

486

Figure 4 The treatment recommendation table including new agents. The treatment recommendation table with settings: treatment threshold = 0.5%, bleeding ratio = 2:1, cost threshold = null, and jurisdiction = null. The stroke risk increases from the left to the right along with the CHA₂DS₂-VASc scores at the bottom. The bleeding risk increases from the bottom to the top along with the HAS-BLED scores on the left. The black boxes represent impossible combinations of the stroke and bleed risk due to overlapping risk factors. Apixaban is recommended for a patient with a CHA₂DS₂-VASc score 2 and HAS-BLED score 2.

Fig.3: Le raccomandazioni tramite il metodo decisionale in base alla soglia del costo.

HAS-BLED Score	7		No Treatment	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA
	6	No Treatment	No Treatment	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA
	5	No Treatment	No Treatment	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA
	4	No Treatment	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA	Warfarin	Warfarin	Warfarin
	3	No Treatment	ASA	ASA	ASA	ASA	Warfarin	Warfarin	Warfarin	Warfarin	Warfarin
	2	No Treatment	ASA	ASA	ASA	ASA	Warfarin	Warfarin	Warfarin	Warfarin	Warfarin
	1	No Treatment	ASA	ASA	ASA	Warfarin	Warfarin	Warfarin	Warfarin	Warfarin	
	0	No Treatment	ASA	Warfarin	Warfarin	Warfarin	Warfarin	Warfarin			
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score											

487

488

Figure 6 The treatment recommendation table with the cost threshold = \$0.50. The treatment recommendation table with settings: treatment threshold = 0.3%, bleeding ratio = 2:1, cost threshold = \$0.50, and jurisdiction = Ontario, Canada. The stroke risk increases from the left to the right along with the CHA₂DS₂-VASc scores at the bottom. The bleeding risk increases from the bottom to the top along with the HAS-BLED scores on the left. The black boxes represent impossible combinations of the stroke and bleed risk due to overlapping risk factors. Acetylsalicylic acid is recommended for a patient with a CHA₂DS₂-VASc score 2 and HAS-BLED score 2.

489 **APPLICABILITÀ DEGLI STUDI CLINICI**

490 La disponibilità dei NOACs ha creato un divario di conoscenze tra la ricerca emergente e l'attuale
491 pratica clinica. I comitati delle Linee guida internazionali stanno lottando con le implicazioni di
492 questa nuova ricerca, e sembrerebbe che resta una grande indecisione tra gli esperti clinici, le loro
493 organizzazioni e il mondo regolatorio.

494 Per esempio, mentre la Linea guida della Canadian Cardiovascular Society (CCS) (39) continua a
495 raccomandare il punteggio CHADS₂ per la valutazione del rischio tromboembolico, la Società
496 Europea di Cardiologia (ESC) ha già incorporato il punteggio CHA₂DS₂-VASc nella sua (3). La linea
497 guida ESC non raccomanda la terapia antitrombotica per i pazienti con un punteggio di CHA₂DS₂-
498 VASc = 0 e *suggeriscono* che dabigatran potrebbe essere considerato un'alternativa al warfarin, al
499 contrario quelle canadesi invece lo *raccomandano*. Dall'altra parte, in contrasto con l'autorità
500 regolatoria canadese, quella statunitense (FDA), recentemente, ha rifiutato l'approvazione del
501 D110 come terapia di prevenzione nella FA.

502 Allo stesso modo, l'incertezza rimane su come inserire nella quotidiana pratica clinica il concetto
503 del rischio netto nell'approccio di una terapia antitrombotica. Tutte e due le linee guida sopra,
504 raccomandano la valutazione del rischio di sanguinamenti come parte della valutazione globale del
505 paziente prima dell'inizio della terapia antitrombotica. Le Linee ESC suggeriscono D150 come
506 alternativa al warfarin in pazienti con un basso rischio di sanguinamenti (HAS-BLED ≤2) e D110
507 come alternativa per i pazienti con un 'rischio misurabile di sanguinamenti' (HAS-BLED ≥3). In
508 contrasto, i canadesi non forniscono nessuna direzione concreta su come applicare questa
509 informazione nella pratica clinica, suggeriscono solo cautela nell'uso degli antitrombotici e stretto
510 monitoraggio, follow up dei pazienti con un alto rischio di sanguinamenti.

511 Apixaban è un secondo inibitore del fattore Xa della cascata di coagulazione ed è in attesa di
512 approvazione da parte del FDA, che ha chiesto alle due Aziende Farmaceutiche coinvolte
513 (sviluppato congiuntamente) maggiori informazioni sulla gestione dei dati dello studio ARISTOTLE.
514 Nonostante questa situazione, in diverse Linee guida, gli autori insolitamente, riportano questo
515 farmaco tra quelli raccomandati seppur non ancora approvato dalle autorità regolatorie.

516 Nell'agosto di quest'anno sono state pubblicate anche le Linee guida congiunte dall'American
517 Heart Association (AHA) e dell'American Stroke Association (ASA) sull'impiego dei NOACs per la
518 PAF (40). Queste linee guida non raccomandano un agente rispetto ad un altro, perché come
519 scritto anche nelle precedenti righe, finora non ci sono mai stati confronti testa a testa, e né
520 indicano di utilizzare i NOACs piuttosto che warfarin. Ci sono pazienti che sono ben controllati con

521 warfarin da molti anni e che rimangono all'interno del range terapeutico, senza complicanze e
522 soddisfatti del trattamento corrente: le linee guida in questi casi non dicono che necessariamente
523 tutti i pazienti devono passare ai NOACs, sia per il verificarsi degli eventi avversi sia per ragioni di
524 costo. Le raccomandazioni fornite da AHA/ASA si basano sui recenti studi clinici (Fig. 4).

525 La durata dei follow up di questi studi, come riportato nelle sezioni precedenti, era limitata. Fattori
526 rilevanti a lungo termine, l'aderenza nella *real word* rimangono, per ora, sconosciuti, specialmente
527 se questi farmaci vengono usati fuori dalle apposite strutture o centri specializzati. Grazie alla loro
528 breve emivita, i pazienti che non sono *compliant* e che dimenticano di assumere i NOACs
529 potrebbero andare incontro a maggior rischio di tromboembolismo. Ad oggi, è difficile valutare
530 l'attività dei NOACs nella pratica clinica di routine portando di conseguenza un potenziale di
531 *undertreating* oppure di *overtreating*.

532 Le nuove raccomandazioni AHA/ASA seguono i metodi di classificazione dei livelli di certezza
533 sull'efficacia dei trattamenti e della classe di evidenza (Fig. 5) e vengono riportate di seguito:

- 534 1. Warfarin (Classe I, Livello di evidenza A), dabigatran (Classe I, Livello di evidenza B),
535 rivaroxaban (Classe IIa, Livello di evidenza B) sono tutti indicati per la prevenzione di un
536 primo ictus o una recidiva nei pazienti con FANV. La scelta dell'anticoagulante deve essere
537 personalizzata sulla base dei fattori di rischio, costo, tollerabilità, preferenza del paziente,
538 possibilità di interazioni farmacologiche e altre caratteristiche cliniche, compreso il tempo
539 all'interno del range terapeutico di INR se il paziente è già in trattamento con warfarin;
- 540 2. D150 due volte/die è un'alternativa efficace al warfarin per la prevenzione del primo ictus e
541 delle recidive nei pazienti con FANV e almeno un fattore di rischio addizionale che hanno
542 una clearance di creatinina superiore a 30 ml/min (Classe I, Livello di evidenza B);
- 543 3. D75 due volte/die può essere presa in considerazione per i pazienti con FA e almeno un
544 fattore di rischio aggiuntivo con una bassa clearance di creatinina, nell'intervallo da 15 a 30
545 ml/min (Classe IIb, Livello di evidenza C);
- 546 4. Dabigatran non è raccomandato nei pazienti con FA con insufficienza renale più grave
547 (clearance di creatinina inferiore a 15 ml/min) (Classe III, Livello di evidenza C);
- 548 5. Nei pazienti con FA a rischio elevato o moderato di ictus [pazienti con una precedente
549 storia di attacco ischemico (TIA), ictus o embolia sistemica o più di due ulteriori fattori di
550 rischio], R20 una volta/die è ragionevole come alternativa al warfarin (Classe IIa, Livello di
551 evidenza B);

- 552 6. Nei pazienti con insufficienza renale e FANV, che sono a rischio alto o moderato di ictus
553 [pazienti con una precedente storia di attacco ischemico (TIA), ictus o embolia sistemica o
554 più di due ulteriori fattori di rischio], con una clearance della creatinina compresa tra 15 e
555 50 ml/min, R15 una volta/die può essere presa in considerazione, ma la sua sicurezza ed
556 efficacia non sono stabilite (Classe IIb, Livello di evidenza C);
- 557 7. Rivaroxaban non è raccomandato nei pazienti con FA con insufficienza renale più grave
558 (clearance di creatinina inferiore a 15 ml/min) (Classe III, Livello di evidenza C).

559

560 Le tabelle di raccomandazioni di supporto alle decisioni cliniche sono consistenti con le linee guida
561 della pratica clinica corrente e forniscono molti dettagli. Integrando quindi insieme i fattori che
562 riguardano il paziente (rischio di ictus e embolismo sistemico, rischio di sanguinamenti, soglia del
563 trattamento e loro costi ed inoltre il *bleeding ratio*) e la totalità della ricerca clinica (efficacia e
564 sicurezza) questo supporto alla decisione fornirebbe al clinico di determinare la strategia
565 antitrombotica ottimale per ogni singolo paziente. L'approccio statistico, dall'altra parte ha delle
566 limitazioni. Per questo motivo deve essere inteso come un elemento aggiuntivo, e non come
567 sostituzione del giudizio clinico vincolando il divario di conoscenze e migliorando la pratica clinica
568 nella prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico nei pazienti affetti da FANV. Esso non
569 considera le controindicazioni assolute e relative alle terapie proposte come per esempio allergie/
570 intolleranze, età avanzata, basso peso corporeo, oppure la presenza di uno stadio IV o V di
571 patologia renale cronica. Non considera inoltre i trattamenti concomitanti che influiscono la scelta
572 della terapia antitrombotica, come anche gli interventi percutanei recenti o la presenza di febbre
573 reumatica oppure di valvole cardiache artificiali.

574

575

576

577

578

579

580

581

582

583

Fig. 4. La comparazione degli studi clinici chiave sui NOACs**Table 2.** Comparison of Key Studies of New Oral Antithrombotics

	RE-LY ²⁶	ROCKET-AF ⁵²	ARISTOTLE ⁵⁸	AVERROES ⁵⁶
Agent	Dabigatran 150 mg BID	Rivaroxaban 20 mg QD	Apixaban 5 mg or 2.5 mg BID*	Apixaban 5 mg BID*
Comparator	Warfarin	Warfarin	Warfarin	Aspirin 81–325 mg QD
Blinding	Open label	Double blind, double dummy	Double blind, double dummy	Double blind, double dummy
Sample size	18 113	14 264	18 201	5599
Mean age, y	72	73	70	70
Female, %	36	40	35	41
CHADS score	2.1	3.5	2.1	2.0
0–1, %	32	0	34	37
2, %	35	13	36	35
3–6, %	33	87	30	28
Previous stroke, %	20	34	19	14
Event rate vs comparator, %†	1.1 vs 1.7 ($P<0.001$)	2.1 vs 2.4 ($P=0.12$ ‡)	1.3 vs 1.6 ($P<0.001$)	1.6 vs 3.7 ($P<0.001$)
HR vs comparator†	0.66 (0.53–0.82)	0.88 (0.74–1.03)‡	0.79 (0.66–0.95)	0.45 (0.32–0.62)
No. needed to treat	167	Noninferior	303	48
Major bleeding vs comparator, %	3.6 vs 3.3	3.6 vs 3.4	2.1 vs 3.1	1.4 vs 1.2
ICH vs comparator, %	0.3 vs 0.7	0.5 vs 0.7	0.2 vs 0.5	0.4 vs 0.4

RE-LY indicates Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy; ROCKET-AF, Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ARISTOTLE, Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation; AVERROES, Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment; BID, twice per day; QD, every day; CHADS, Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, prior Stroke or TIA; HR, hazard ratio; and ICH, intracerebral hemorrhage.

*Reduced dose used in select patients; refer to text.

†Stroke or systemic embolism.

‡ $P=NS$ for superiority in intention-to-treat analysis.

586

587

588

589

Fig. 5. Raccomandazioni di classificazione e livelli di evidenza secondo ASA/AHA

Table 1. Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence

		SIZE OF TREATMENT EFFECT				
		CLASS I <i>Benefit >>> Risk</i> Procedure/Treatment SHOULD be performed/administered	CLASS IIa <i>Benefit >> Risk</i> <i>Additional studies with focused objectives needed</i> IT IS REASONABLE to perform procedure/administer treatment	CLASS IIb <i>Benefit ≥ Risk</i> <i>Additional studies with broad objectives needed; additional registry data would be helpful</i> Procedure/Treatment MAY BE CONSIDERED	CLASS III <i>No Benefit or CLASS III Harm</i> Procedure/ Test Treatment COR III: No benefit Not Helpful No Proven Benefit COR III: Harm Excess Cost w/o Benefit or Harmful Harmful to Patients	
ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT	LEVEL A Multiple populations evaluated* Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	
	LEVEL B Limited populations evaluated* Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	
	LEVEL C Very limited populations evaluated* Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Only expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Only expert opinion, case studies, or standard of care 	
Suggested phrases for writing recommendations		should is recommended is indicated is useful/effective/beneficial	is reasonable can be useful/effective/beneficial is probably recommended or indicated	may/might be considered may/might be reasonable usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established	COR III: No Benefit is not recommended is not indicated should not be performed/administered/other is not useful/beneficial/effective	COR III: Harm potentially harmful causes harm associated with excess morbidity/mortality should not be performed/administered/other
Comparative effectiveness phrases [†]		treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B treatment A should be chosen over treatment B	treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B it is reasonable to choose treatment A over treatment B			

A recommendation with Level of Evidence B or C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in the guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although randomized trials are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

*Data available from clinical trials or registries about the usefulness/efficacy in different subpopulations, such as sex, age, history of diabetes, history of prior myocardial infarction, history of heart failure, and prior aspirin use.

†For comparative effectiveness recommendations (Class I and IIa; Level of Evidence A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.

590

591

592

593

594

595

596

597

598 **Considerazioni pratiche**

599 Tutti gli studi clinici hanno dimostrato un vantaggio dei NAO rispetto al warfarin, sia in termini di
600 efficacia che di sicurezza. Non sono disponibili studi comparativi fra i diversi farmaci “testa a
601 testa”, ma alcuni elementi possono favorire il confronto fra i diversi farmaci, con le limitazioni
602 correlate alle diverse casistiche esaminate.

603 Relativamente a dabigatran e rivaroxaban esistono differenze che suggeriscono una maggiore
604 efficacia e sicurezza d’uso del primo (46). Il beneficio clinico netto, cioè il rapporto tra il rischio di
605 ictus ischemico (IS) ed il rischio di emorragia intracranica (ICH) con l'uso della terapia OAC o con
606 l’uso dei NOACs è stato recentemente valutato utilizzando i dati del Danish National Patient
607 Registry su pazienti con FANV.

608 - Nei pazienti con CHADS₂ = 0 ma a rischio di sanguinamento elevato, apixaban e dabigatran, ma
609 non rivaroxaban, hanno dimostrato un positivo beneficio clinico netto.

610 - Nei pazienti con CHA₂DS₂-Vasc = 1, apixaban e entrambe le dosi di dabigatran (D110 e D150), ma
611 non rivaroxaban, hanno dimostrato un positivo beneficio clinico netto.

612 - Nei pazienti con CHADS₂ score ≥1 o CHA₂DS₂-Vasc ≥2, i tre nuovi antitrombotici (dabigatran,
613 rivaroxaban e apixaban) sembrano superiori a warfarin per beneficio clinico netto,
614 indipendentemente dal rischio di sanguinamento. Quando il rischio di sanguinamento e di ictus
615 sono entrambi alti, tutti e tre i nuovi farmaci sembrano avere un maggior beneficio clinico netto
616 rispetto al warfarin.

617 Confrontando i risultati degli studi clinici con gli antitrombotici e valutandone i profili di efficacia,
618 di sicurezza e di compliance terapeutica appare evidente che mentre il dabigatran (e l’apixaban)
619 dimostrano superiorità rispetto al warfarin; rivaroxaban dimostra solo una tendenza alla
620 superiorità. Ciò è confermato anche dal fatto che nel paragone con il dabigatran, i pazienti in
621 terapia con warfarin risultavano in range terapeutico per il (64% o 66%) del tempo, mentre nel
622 paragone con il rivaroxaban i pazienti in terapia con warfarin erano in range terapeutico solo per il
623 58% del tempo di monitoraggio.

624 D’altro canto può essere sottolineato che la casistica degli studi registrativi su dabigatran e
625 apixaban mostrava un rischio embolico medio più basso (CHADS₂ = 2,1-2,2) rispetto allo studio su
626 rivaroxaban (CHADS₂ = 3,5). In ogni caso il vantaggio del trattamento con i nuovi antitrombotici
627 rispetto al warfarin è minimo e tende ad annullarsi nei soggetti nei quali il trattamento
628 dicumarolico era nel range per almeno il 70% del tempo di trattamento.

629 Sebbene non siano disponibili confronti *testa a testa* dei NOACs il 'peso clinico' del trattamento
630 può essere indicato dal NNT (*number needed to treat*) che è rappresentato dai seguenti valori:

631 - D110 NNT = 625;

632 - D150 NNT = 172;

633 - Rivaroxaban NNT = 200.

634 Il dosaggio più alto di dabigatran mostra il beneficio più elevato nella prevenzione di ictus (anche
635 di natura ischemica, mentre apixaban mostra vantaggi nel ridurre i rischi di complicanze
636 emorragiche e rivaroxaban evidenzia la sua indicazione migliore nei confronti dei pazienti con alto
637 rischio di ictus.

638 Valutando unitamente il rischio embolico ed emorragico il dabigatran è superiore al trattamento
639 anticoagulante con dicumarolici soprattutto nei pazienti con rischio trombotico o emorragico più
640 elevato od in quelli con un tempo in range terapeutico con dicumarolici <70%, mentre il
641 rivaroxaban ha efficacia simile a quella del trattamento con dicumarolici con una tendenza ad una
642 maggior efficacia nei pazienti con tempo in range terapeutico <60%.

643 Pertanto, relativamente alla identificazione dei pazienti che possono beneficiare del trattamento
644 con gli antitrombotici bisogna identificare quattro fattori:

645 1. Valori di rischio embolico al di sopra del quale il trattamento con gli antitrombotici è
646 indicato in prima linea: sembra opportuno utilizzare come indice per il trattamento il
647 CHA₂DS₂-VASC piuttosto che il CHADS₂ in quanto permette di differenziare meglio le
648 popolazioni da trattare con i due farmaci. Utilizzando tale indice il trattamento con
649 dabigatran dovrebbe essere indicato per i pazienti con un CHADS₂ ≥2 oppure con CHA₂DS₂-
650 VASC ≥ 3. Per il rivaroxaban non è possibile identificare un valore di CHADS₂ o di CHA₂DS₂-
651 VASC al di sopra del quale esiste un chiaro vantaggio rispetto alla terapia anticoagulante
652 con dicumarolici.

653 2. Valori di rischio emorragico al di sopra del quale il trattamento con antitrombotici è
654 indicato in prima linea: andrebbe utilizzato l'indice HAS-BLED che include anche il rischio
655 del labile controllo INR tra i vari parametri di valutazione. Il trattamento con dabigatran
656 andrebbe indicato ai pazienti con HAS-BLED ≥3. Relativamente al rivaroxaban non è
657 evidenziabile un valore di HAS-BLED al di sopra del quale vi sia una indicazione
658 preferenziale per il farmaco rispetto al warfarin.

659 3. Il TTR con anticoagulanti orali al di sotto del quale vi è indicazione al trattamento con gli
660 antitrombotici: il trattamento con i due farmaci andrebbe riservato a pazienti con tempo in

- 661 range terapeutico <70% per il dabigatran e <60% per il rivaroxaban.
- 662 4. Attuabilità di un adeguato monitoraggio dei valori di INR: tale parametro è molto difficile
663 da definire ed andrebbe riservato ad una valutazione delle condizioni individuali da parte
664 del prescrittore. Andrebbero pertanto inclusi tutti i pazienti con difficoltà oggettive ad
665 eseguire i controlli (es. anziani che vivono in aree remote o con scarsa mobilità, pazienti
666 con difficoltà ad eseguire controlli regolari dell'INR). In ogni caso tali pazienti non
667 dovrebbero rappresentare più del 25% dei pazienti trattati con i farmaci antitrombotici.
668 Anche se per questi pazienti il trattamento di elezione dovrebbe esser rappresentato dal
669 dabigatran, il rivaroxaban può essere una alternativa.
- 670 5. Le NOACs finora testati in studi clinici hanno dimostrato la non inferiorità rispetto al AVK,
671 con un superiore profilo di sicurezza, limitando il numero di ICH. Su questa base, ora è
672 ampiamente preferibile la terapia a base di VKA nella stragrande maggioranza dei pazienti
673 con AF non valvolare. Poiché vi è ancora una limitata esperienza con questi agenti, il
674 rispetto rigoroso delle indicazioni approvate dalle agenzie regolatorie e un'attenta
675 sorveglianza post-marketing sono fortemente raccomandate.
- 676 6. In assenza di studi *testa a testa*, non è opportuno esprimere un parere definitivo su quale
677 dei NOACs è la scelta migliore, data l'eterogeneità dei diversi trials. I 77 studi di confronto
678 indiretto non suggeriscono grosse differenze tra gli endpoint di efficacia dei NOACs, ma si
679 evidenzia un inferiore sanguinamento maggiore con D110.
- 680 7. Le caratteristiche dei pazienti, la tollerabilità ai farmaci e il costo sono considerazioni
681 importanti (11). Alcuni dati di costo-efficacia su dabigatran sono stati pubblicati e dai dati
682 sembra abbia un profilo favorevole di costo-efficacia per la maggior parte dei pazienti, (57,
683 58, 59, 60), tranne in quelli con INR molto ben controllata.
- 684 8. Persistono le preoccupazioni per l'applicabilità dei dati sui NOACs per i pazienti molto
685 anziani con comorbidità multiple, politerapia, conformità: tutte problematiche, che nella
686 maggior parte dei casi sono gestite dai MMG;
- 687 9. Nessuno dei NOACs dispone di un antidoto specifico; dabigatran ha un regime di dosaggio
688 di due volte al giorno e alcune interazioni farmacologiche sono abbastanza evidenti;
- 689 10. I pazienti con grave compromissione della funzionalità renale sono stati esclusi dagli studi,
690 in particolare, dabigatran ha un'elevata eliminazione renale.
- 691 11. Quando si passa da un VKA a un NOACs, l'INR deve scendere a circa 2,0 (questi dettagli
692 sono riportati nel riassunto delle caratteristiche del Prodotto, ma il principio è gestire nel

693 miglior dei modi l'effetto decrescente di warfarin e crescente anticoagulante dei NOACs)
694 prima di iniziare la terapia a base di NOACs;

695 12. Quando invece si sostituisce un NOACs a un VKA, quest'ultimo deve essere avviato dopo un
696 periodo che dipende dalla funzionalità renale come, per esempio, con dabigatran, dove è
697 necessario sovrapporre con VKA per 2-3 giorni per raggiungere l'effetto anticoagulante
698 terapeutico;

699 13. La compliance e l'aderenza al trattamento è fondamentale, soprattutto dal momento che
700 questi farmaci hanno relativamente una breve emivita;

701 14. Tutti questi farmaci hanno un certo grado di escrezione renale, in particolare dabigatran.
702 Quindi, la valutazione della funzionalità renale (CrCl) è obbligatoria per tutti NOACs, ma
703 soprattutto per i pazienti che assumono dabigatran. In effetti, la funzione renale deve
704 essere valutata ogni anno in pazienti con normale (CrCl \geq 80 ml/min) o lieve (CrCl 50-79
705 ml/min) insufficienza renale, e forse 2-3 volte all'anno in pazienti con moderata (CrCl 30-49
706 ml/min) compromissione della funzionalità renale;

707 15. Dabigatran può anche causare dispepsia, che può forse essere migliorata con l'assunzione
708 del farmaco con il cibo o con l'uso di un inibitore della pompa protonica;

709 16. Le NOACs non richiedono aggiustamento della dose in base a test specifici della
710 coagulazione (a differenza della INR per AVK). Ci sono test di coagulazione non specifici che
711 possono essere utilizzati per verificare la presenza di un effetto anticoagulante (anziché
712 l'intensità della anticoagulazione di per sé (11). Ma questi non devono essere utilizzati ai
713 fini dell'aggiustamento della dose).

714

715 In conclusione, tenendo conto di tutte le considerazioni sopra, nonostante gli evidenti vantaggi dei
716 NOACs ci sono diverse priorità in base alle quali decidere quali gruppi trattare per primi con i nuovi
717 anticoagulanti, cominciando ovviamente, dai pazienti nuovi che stanno appena iniziando il
718 trattamento; quelli non ben gestiti con warfarin; quelli con valori labili di INR; quelli ai quali
719 warfarin è stato sconsigliato a causa dei rischi di emorragia intracranica (come per esempio le
720 categorie particolari come gli ipertesi).

721

722

723

724

725 **RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

726 1 Riassunto delle caratteristiche del prodotto Pradaxa®.

727 2 Riassunto delle caratteristiche del prodotto Xarelto®.

728 3 An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with
729 the special contribution of the European Heart Rhythm Association. 2012 focused update of the
730 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*
731 doi:10.1093/eurheartj/ehs253.

732 4 Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S,
733 Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH; ASSERT Investigators.
734 Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;**366**:120–129.

735 5 Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity
736 and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010;**121**:1904–1911.

737 6 Kirchhof P *et al.*, Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging
738 diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA
739 consensus conference. *Europace* 2012;**14**:8–27.

740 7 Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*
741 2011;**9** Suppl 1:344 – 351.

742 8 Lip GY. Can we predict stroke in atrial fibrillation? *Clin Cardiol.* 2012 Jan;**35** Suppl 1:21-7. doi:
743 10.1002/clc.20969.

744 9 K Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, Wegscheider K, Treszl A,
745 Meinertz T, Oeff M, Ravens U, Breithardt G, Steinbeck G; AFNET registry investigators. Impact
746 of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in
747 antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemost* 2011;**105**:1010 – 1023.

748 10 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in
749 patient who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**146**:857-867.

750 11 De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K,
751 Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI;
752 Coordinating Committee. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary
753 syndromes: ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease
754 position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1413–1425.

- 755 12 Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP, Fabbri G, Lucci D, Vescovo G, Pirelli S, Chiarella F,
756 Scherillo M, Gulizia MM, Gussoni G, Colombo F, Panuccio D, Nozzoli C, Berisso MZ; on behalf of
757 ATA-AF Investigators. Current presentation and management of 7148 patients with atrial
758 fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: The ATA AF study. *Int J Cardiol.*
759 2012 Aug 9. [Epub ahead of print].
- 760 13 Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical
761 classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial
762 Fibrillation. *JAMA* 2001;**285**:2864–2870.
- 763 14 Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial
764 fibrillation—friend or foe? *Thromb Haemost* 2010;**104**:45–48.
- 765 15 Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T. Validation of the CHADS2 clinical prediction
766 rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*
767 2011;**106**:528–538.
- 768 16 Lin LY, Lee CH, Yu CC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Chen PC, Lin JL. Risk factors and incidence of
769 ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation—a nationwide database
770 analysis. *Atherosclerosis* 2011;**217**:292–295.
- 771 17 Olesen JB, Lip GY, Lane DA, Køber L, Hansen ML, Karasoy D, Hansen CM, Gislason GH, Torp-
772 Pedersen C. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am*
773 *J Med* 2012;**125**:826.e13–23.
- 774 18 van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, Koudstaal PJ, Petersen P,
775 Perez-Gomez F, Knottnerus JA, Boode B, Ezekowitz MD, Singer DE. Effect of age on stroke
776 prevention therapy in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2009;**40**:1410–1416.
- 777 19 Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O,
778 Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting
779 stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Br*
780 *Med J* 2011;**342**.
- 781 20 Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable
782 identification of ‘truly low’ thromboembolic risk in patients initially diagnosed with ‘lone’ atrial
783 fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;**5**:319–326.
- 784 21 Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip G. The value of the CHA2DS2- VASc score for
785 refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: a
786 nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;**107**:1172–1179.

- 787 22 Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for
788 predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based
789 approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;**137**:263–272.
- 790 23 Friberg L, Rosenqvist M, and Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic
791 stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation
792 cohort study. *Eur Heart J* (2012);**33** (12):1500-1510.doi: 10.1093/eurheartj/ehr488.
- 793 24 Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial
794 fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*
795 2011;**57**:1339–1348.
- 796 25 Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J, Hirsh J, Yusuf S, Pogue J, de Caterina R, Hohnloser S, Hart RG;
797 ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events)
798 Steering Committee and Investigators. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin
799 therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Ann*
800 *Intern Med* 2011;**155**:579–586.
- 801 26 Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane DA, Levi M, Marin F, Palareti G,
802 Kirchhof. Bleeding risk assessment, management in atrial fibrillation patients. Executive
803 Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA],
804 endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Europace*
805 2011;**13**: 723–746.
- 806 27 Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical
807 classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial
808 Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;**151**: 713–719.
- 809 28 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-
810 BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart
811 Survey. *Chest* 2010;**138**:1093–1100.
- 812 29 Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, DE. A new risk scheme to
813 predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial
814 Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:395–401.
- 815 30 Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, Vincente V, Lip GY. Predictive
816 value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a 'real
817 world' anticoagulated atrial fibrillation population. *Chest*. Published online ahead of print 21
818 June 2012. doi:10.1378/ Chest.12-0608.

- 819 31 Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller HR, Lip GYH. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA
820 and HAS-BLED bleeding risk prediction scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation:
821 The AMADEUS study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:861–867.
- 822 32 Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S;
823 ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial
824 fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers
825 and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;**118**:2029–2037.
- 826 33 Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in
827 patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR
828 control. *Thromb Res* 2009;**124**:37–41.
- 829 34 Taillandier S, Olesen JB, Clémenty N, Lagrenade I, Babuty D, Lip GY, Fauchier L. Prognosis in
830 Patients with Atrial Fibrillation and CHA(2) DS(2) -VASc Score = 0 in a Community-Based Cohort
831 Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Jul;**23**(7):708-13. doi: 10.1111/j.1540-
832 8167.2011.02257.x. Epub 2012 Jan 23.
- 833 35 Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety
834 of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with
835 atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012 Aug 1;**110**(3):453–60. Epub 2012 Apr 24.
- 836 36 LaHaye SA, Gibbens SL, Ball DGA, Day AG, Olesen JB, and Skanes AC. A clinical decision aid for
837 the selection of antithrombotic therapy for the prevention of stroke due to atrial fibrillation.
838 *European Heart Journal* 2012;**33**:2163–2171 doi:10.1093/eurheartj/ehs167.
- 839 37 Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for
840 predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*
841 2011;**57**:173–180.
- 842 38 Clinical Support Systems. ‘AFib CDA’ iPad Application available in the iTunes App Store (23
843 February 2012).
- 844 39 Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society
845 Atrial Fibrillation Guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial
846 fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011;**27**:74 – 90.
- 847 40 Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, Turan TN and Wood on KA
848 behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Quality of Care and
849 Outcomes Research, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and
850 Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke* 2012;**43**.

851 41 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.*; RE-LY Steering Committee and Investigators.
852 Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**361**:1139- 51.

853 42 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY
854 trial. *N Engl J Med* 2010;**363**:1875 – 1876.

855 43 Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, Eikelboom J, Brueckmann
856 M, Yusuf S, Connolly SJ. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated
857 with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation
858 Therapy) trial. *Circulation* 2012;**125**:669 – 676.

859 44 Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Kamensky G, Reilly PA,
860 Yang S, Yusuf S, Wallentin L, Connolly SJ; RE-LY Inves- tigators. Risks for stroke, bleeding, and
861 death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the
862 CHADS₂ score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011;**155**:660 – 667.

863 45 Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, Aikens TH, Yang S,
864 Reilly PA, Lip GY, Yusuf S; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin
865 in vitamin K antagonist-naive and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation*
866 2010;**122**:2246 – 2253.

867 46 Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute cor- onary events:
868 meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;**172**:397 –
869 402.

870 47 Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial
871 fibrillation patients? *Am J Med* 2010;**123**:785 – 789.

872 48 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey
873 GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF
874 Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*
875 2011;**365**:883–891.

876 49 Goodman & Gilman: "Le basi farmacologiche della terapia. McGraw-Hill 1 ediz. Italiana, 1997.

877 50 Petersen P, Boysen G, *et al.*, Placebo controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for
878 prevention of thromboembolic complication in atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK
879 study. *Lancet* 1989;**1**: 175-179.

880 51 The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial
881 fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J*
882 *Med* 1990;**323**:1505-1511.

883 52 Connolly SJ, Laupacis A, *et al.*, Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *J Am*
884 *Coll Cardiol* 1991;**18**:349-55.

885 53 Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation*. 1991;**84**:527-539 [No
886 authors listed].

887 54 Ezekowitz MD, Bridgers SL, *et al.*, Warfarin in the prevention of stroke associated with
888 nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial
889 Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992;**327**:1406-12.

890 55 Jones M, McEwan P. *et al.*, Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation
891 control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation:
892 a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005;**91**:472-7.

893 56 Haas S. Rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor: lessons from a broad clinical study
894 programme. *Eur J Haematol* 2009;**82**:339-49.

895 57 Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP. Cost-
896 effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation.
897 *Ann Intern Med* 2011;**154**:1 – 11.

898 58 Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, Plumb JM. Cost-
899 effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in
900 atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011;**105**:908 – 919.

901 59 Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate vs. warfarin in management of
902 non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses.
903 *BMJ* 2011;**343**:d6333.

904 60 Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation.
905 *Circulation* 2011;**123**:2562 – 2570.

906
907
908
909
910
911
912
913
914