

FIBRILLAZIONE ATRIALE

Dalle LINEE GUIDA alla
PRATICA CLINICA

Centro TAO

Unità Operativa di Cardiologia

Ospedale di Tradate

Cristina Gualtierotti

21 marzo 2013

Fondazione Scuola di Medicina Carnaghi A. e Brusatori S.

Busto Arsizio

Un ringraziamento al Dott. Ghiringhelli



Un saluto a tutti i partecipanti



Per non prendere appunti



www.taotradate.it

Il MENU' del giorno

- Novità dalle Linee Guida ESC 2012
- Nuovi ANTICOAGULANTI ORALI
- Consigli pratici per l'uso dei nuovi anticoagulanti
- Dabigatran nella vita reale
- Nostalgia del warfarin

Fibrillazione atriale -Linee Guida disponibili

- *Società Europea di Cardiologia*

2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

2011 Linee Guida USA ACC/AHA/HRS

2012 Linee Guida CANADESI

2012 Linee GUIDA TERAPIE ANTITROMBOTICHE

Chest. ACCP (American College of Chest Physicians)

LINEE GUIDA

PROBLEMATICHE emergenti

- Necessità di aggiornamento frequente
- *Conflitto di interessi*
- Implementazione di nuovi farmaci in seguito ad un unico trial in particolare relativamente ai NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI
- *NUOVO E' SEMPRE BELLO*

CLASSI di RACCOMANDAZIONE

CLASSE I

Evidenza e/o accordo generale che un trattamento sia utile, efficace.

CLASSE 2- evidenza non unanime

2a- prevale parere favorevole

2b- efficacia meno evidente

CLASSE 3-

trattamento non utile e talora pericoloso

LIVELLI di EVIDENZA

- *Evidenza A*

Dati da trial multipli e metaanalisi

- *Evidenza B*

Dati da singolo trial randomizzato o multipli trials non randomizzati

- *Evidenza C*

Consenso di opinioni di esperti, e/o da studi piccoli e non randomizzati, retrospettivi, registri etc

SCOPO LINEA GUIDA

- “assistere il medico nel selezionare la migliore strategia per il singolo paziente considerando gli effetti sulla prognosi ed il rischio/beneficio di una particolare scelta diagnostica e terapeutica

TUTTAVIA

- La decisione finale sulla terapia del singolo paziente resta al medico che cura il paziente.
- Applicabili solo a circa l'80% dei pazienti

Prevalenza FA 1,5-2,5%

- Età media paz con FA tra 75 e 85 anni
- Rischio ictus aumentato 5 volte
- Insufficienza cardiaca 3 volte aumentata
- Aumento mortalità
- Aumento ospedalizzazione

SCREENING FA

- Dai 65 anni in poi controllo del ritmo cardiaco con la palpazione del polso
- ECG se sospetto aritmia

RACCOMANDAZIONE Classe 1- livello B

CLASSIFICAZIONE

- VALVOLARE

Valvulopatie reumatiche

Protesi valvolari

- NON VALVOLARE

*(definizione ancora non ben “definita”, in linea di massima
valvulopatia non reumatica)*

RISCHIO TROMBOTICO FA

- Il rischio trombotico è un continuum.
- La stratificazione in rischio basso/moderato/alto ha modesto valore predittivo nell'identificare i paz che avranno un ictus.
- Ricerca pz con rischio basso

BASSO RISCHIO VERAMENTE

- FA senza cardiopatia (lone fibrillation)
- Eta < 65 anni
- Non richiederebbero alcuna terapia (neanche antiaggregante)



ASPIRINA

- Non evidenza di riduzione mortalità totale e cardiovascolare nei pz con FA
- Evidenza debole riduzione ictus nei pz con FA
- Rischio EMORRAGIA MAGGIORE e CEREBRALE non dissimile significativamente da TAO

ASA

- ASA o
- ASA + Clopidogrel (rischio emorragico maggiore)
- Limitati ai paz che non accettino né TAO ,
né nuovi anticoagulanti (NOA)

Per identificare BASSO RISCHIO

- È necessario essere più INCLUSIVI dei potenziali FATTORI di RISCHIO

NECESSITA' di uno score che includa tutti i potenziali fattori di rischio

- poichè il CHADS 2 score non identifica i pazienti “veramente a basso rischio”.

Fibrillazione atriale NON VALVOLARE (lone fibrillation)

- FATTORE di RISCHIO INDIPENDENTE
- Ictus da 0,9 a 1,9%
- Studio di Framingham

CHADS2 SCORE

- Scompenso congestizio 1 punto
- Ipertensione arteriosa “
- Età $> 0 = 75$ anni “
- Diabete Mellito “
- Pregresso ictus 2 punti

CHADS2- rischio ictus %

CHADS2 score	1.9 (1,2-3%)
1	2,8 (2,0-3,8%)
2	4.0 (3,1-5,1%)
3	5.9 (4,6-7,3%)
4	8.5 (6,3-11%)
5	12.5 (8,2-17,5%)
6	18.2 (10,5-27,4%)

CHA2DS2-VASc

Fattore di Rischio	score
CHF o FE <40%	1
Hypertension	1
Age > 75 anni	2
Diabete mellito	1
Ictus/TIA /tromboembolismo	2
Vasculopatia	1
Età 65-74 anni	1
Sesso FEMMINILE	1

<i>CHA2DS2</i>	<i>Punteggio</i>	<i>CHA2DS2-VASc</i>	<i>Punteggio</i>
Insufficienza cardiaca congestizia	1	Insufficienza cardiaca congestizia / disfunzione ventricolare sinistra	1
Iperensione	1	Iperensione	1
Età ≥ 75 anni	1	Età ≥ 75 anni	2
Diabete mellito	1	Diabete mellito	1
Ictus / TIA / TE	2	Ictus / TIA / TE	2
Il massimo punteggio	6	Malattia vascolare (prima MI, PAD, e placca aortica)	1
		Di età compresa tra 65-74 anni	1
		Sesso categoria (vale a dire di genere femminile)	1
		Il massimo punteggio	10

INSUFFICIENZA RENALE GRAVE

- Pz con IR grave hanno RISCHIO ALTO:
- Ictus
- Morte
- Eventi coronarici
- Emorragie gravi

*La valutazione del rischio in qs paz è particolarmente difficile
perché usualmente esclusi dai trials.*

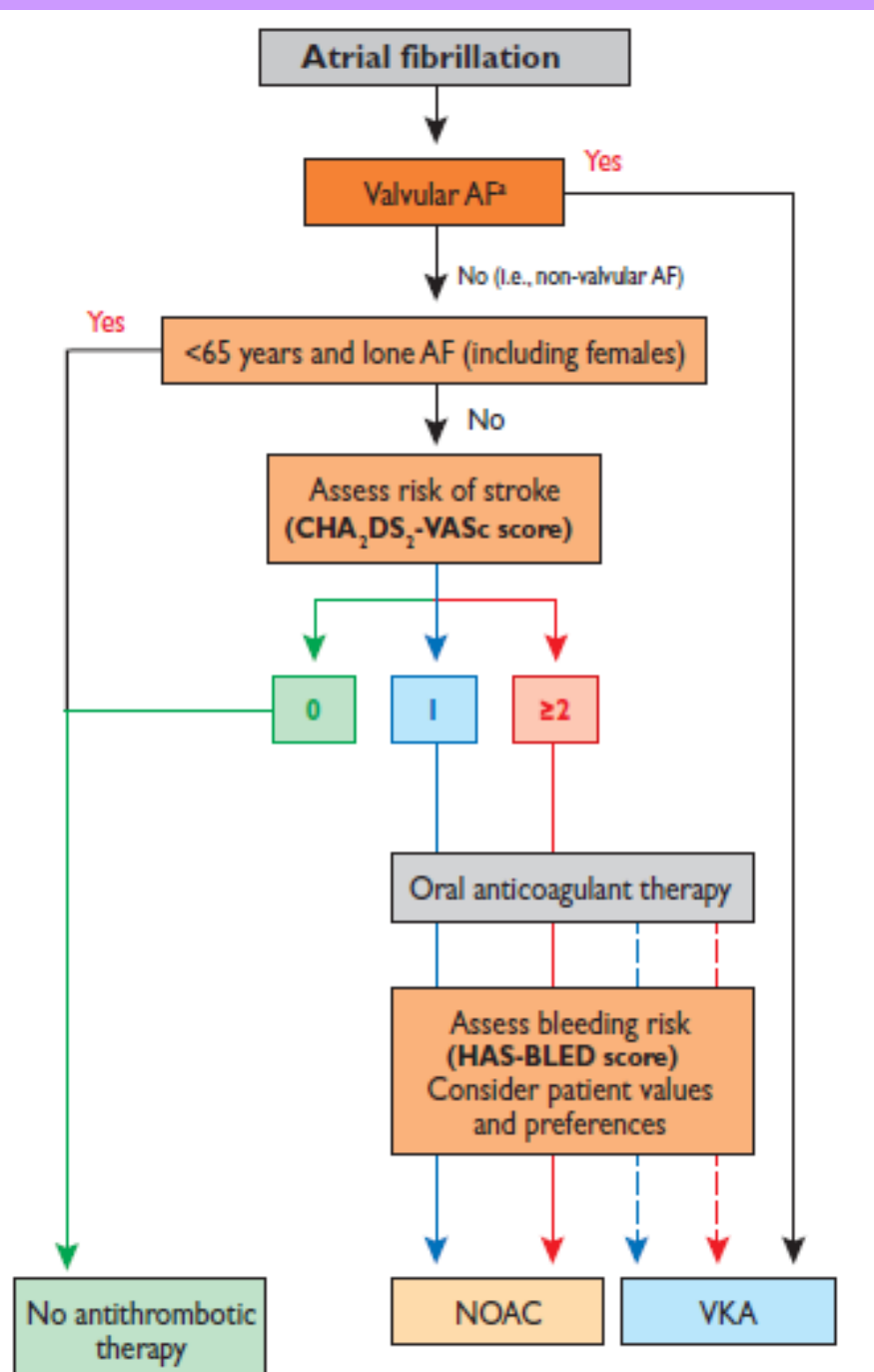
FUNZIONE RENALE

Un concetto dinamico.....

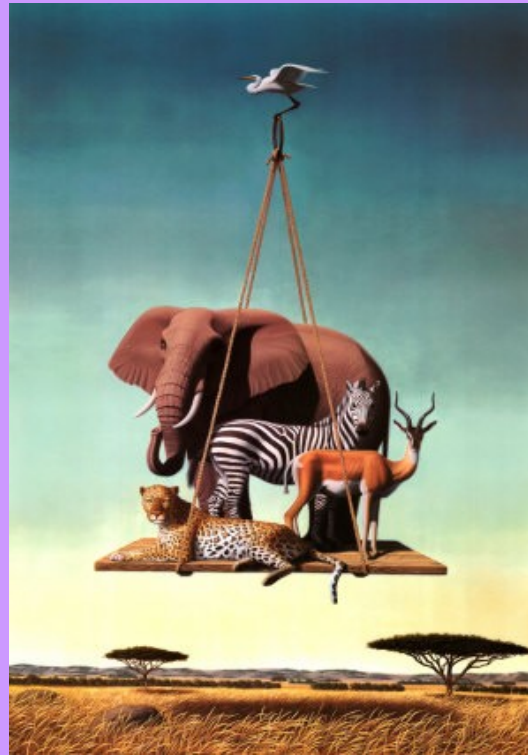
Nei Pazienti ANZIANI con:

*PLURIME PATOLOGIE ed in trattamento con
MOLTI FARMACI*

**La funzione renale può variare in modo significativo per
terapia diuretica, disidratazione, ipovolemia.**



La decisione relativa alla strategia anti-trombotica richiede di bilanciare il **RISCHIO TROMBOTICO** con il **RISCHIO EMORRAGICO**



HAS-BLED

score di Rischio EMORRAGICO scelto

- H per Hypertension
- A anormale funzione renale /epatica
- S stroke
- -----
- B bleeding history or predisposition
- L labile INR
- E elderly (età > 65 anni- fragilità)
- D drugs/alcool

HAS-BLED scelto perché:

- Semplice
- *Migliore valore predittivo di altri indici*
- Validato in diversi studi
- *Si correla bene con rischio emorragia cerebrale*
- Sottolinea fattori modificabili per ridurre rischio emorragico

Se HAS-BLED ≥ 3

- Particolare attenzione
- Più frequente rivalutazione del paz
- Sforzi per eliminare fattori di rischio reversibili

MA

*NON IMPLICA ESCLUSIONE DA PROFILASSI
ANTITROMBOTICA*

ANALISI BENEFICIO CLINICO

ictus/vs/ emorragia cerebrale

- Il beneficio clinico del trattamento anticoagulante riguarda tutti i pazienti tranne quelli

A BASSO RISCHIO di ICTUS

CHAD₂DS₂VASC score = 0

Con rischio emorragico moderato/alto

TEMPO in RANGE

- La prevenzione con anticoagulanti orali (anti vitamina K)
- È efficace quando TEMPO MEDIO in RANGE è buono e pari ad almeno il 70%.

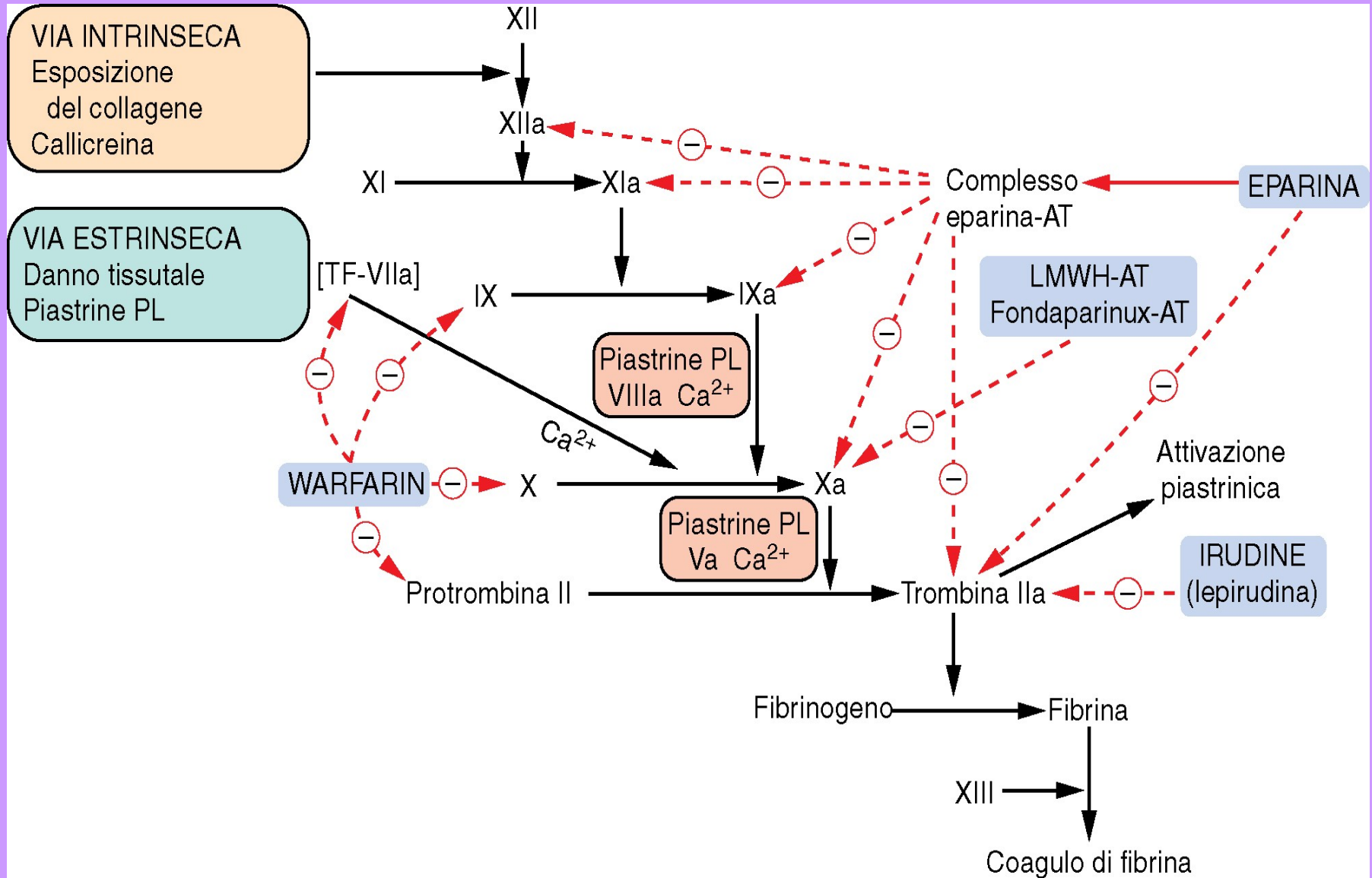
NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

- INIBITORI DIRETTI della TROMBINA
- Dabigatran

- INIBITORI ORALI del FATTORE Xa
- Rivaroxaban
- Apixaban
- edoxaban

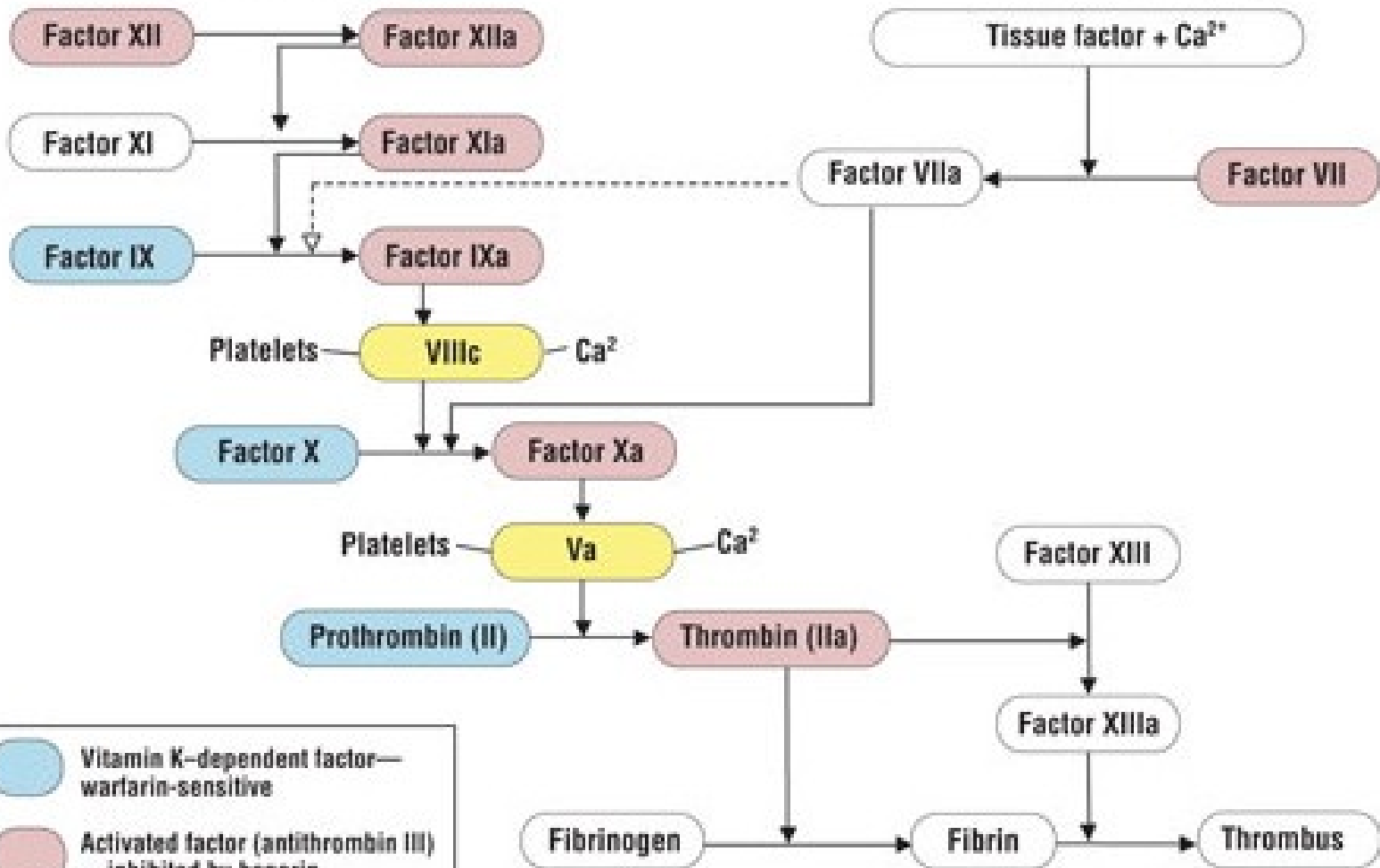
NOA




- Al contrario ANTI vitamina K che bloccano la sintesi dei fattori della coagulazione II, VII- IX-X
- Inibiscono un singolo passaggio della coagulazione



Intrinsic Pathway (PTT)

Extrinsic Pathway (PT)



-  Vitamin K-dependent factor—warfarin-sensitive
-  Activated factor (antithrombin III)—inhibited by heparin
-  Cofactor—inhibited by protein C

STUDIO RE-LY

- 18113 paz
- In cieco x le due dosi di dabigatran
- Non in cieco x il warfarin
- 50% pz warfarin naive (i primi 3 mesi di Warfarin sono i più rischiosi)
- Interruzione del follow up raggiunti il numero di eventi prefissati (450 primi eventi)
- Analisi in scala logaritmica e non lineare

Il Trial (2)

- Qualità TAO variabile nei vari centri con TEMPO in Range < 65% valore ritenuto sufficiente.
- Un tempo in range inferiore si associa a maggiori complicanze emorragiche ed emboliche.
- Durata del follow up corto in molti pazienti
- Incidenza eventi (ogni 100 pz/anno)
- Elevato numero di interruzione dabigatran rispetto a warfarin

DABIGATRAN

- Emorragie cerebrali = incidenza con dose bassa D110 e alta D150.

Emorragie gastrointestinali maggiori con dose alta

Incremento del 28% di IMA con entrambe le dosi

Interruzione 21% con entrambe le dosi vs 16,6% warfarin a 2 anni

Dabigatran ed età

- I sanguinamenti maggiori dopo i 75 anni sono = al warfarin

anche con la dose più bassa di dabigatran con tendenza ad essere più elevati con la dose più alta.

INDICAZIONI approvate

EMA-European Medicines Agency

Fibrillazione atriale NON VALVOLARE

Con almeno un FATTORE di RISCHIO:

Pregresso ictus o TIA o embolia sistemica

Frazione di eiezione VS < 40%

Insufficienza cardiaca sintomatica

Età \geq 75 anni

Età \geq 65 anni + diabete o coronaropatia o
ipertensione

RIVAROXABAN

- STUDIO ROCKET

Trial randomizzato- 14.264 pazienti

-20 mg o

-15 mg se clearance 30-49 mL/m vs warfarin.

Popolazione a rischio più elevato

Tempo in range medio 55% (mediano 58%)

Più basso rispetto altri trials

Riduzione emorragie cerebrali

Maggiori emorragie gastrointestinali e sanguinamenti richiedenti trasfusioni

Rivaroxaban (2)

- Non superiore a warfarin se analisi effettuata con metodo intention to treat
- Per protocol on treatment analysis

APIXABAN vs ASA

- Trial AVERROES- 5599 pz
- Doppio cieco/double dummy
- 5 mg 2 volte al dì
- 2,5 mg 2 volte al dì in paz > 80 anni, peso < 60 Kg, creatininemia > 1,5 mg/ dL
- Follow up di 1 anno
-
- Riduzione 55% eventi ictus e embolie sistemiche con apixaban
- Non differenze negli eventi emorragici

APIXABAN vs WARFARIN

- ARISTOTLE trial – 18.201 pz
- Ictus emorragico ed emorragia cerebrale minori (ma non ictus ischemico)
- Sanguinamenti gastro-intestinali uguali
- Riduzione eventi ischemici del 21% rispetto al warfarin
- Riduzione emorragie maggiori del 31%
- Riduzione mortalità totale 11%(nn CV)

	<i>Dabigatran</i> REly	<i>Rivaroxaban</i> ROCKET AF	<i>Apixaban</i> Aristotle
Meccanismo	Inibitore diretto trombina	Inibitore diretto Fattore X	Inibitore diretto Fattore X
Tempo al picco	3	3	3
Emivita	12-17	5-13	9-14
Dose	150 x 2	20 x1	5 mg x 2
Escrezione	80% renale	2/3 epatica 1/3 renale	25% renale 75% fecale
Biodisponibilità	6%	60-80%	50%

	DABIGATRAN	RIVAROXABA N	APIXABAN
N° paz	18.111	14.264	18.201
Follow-up	2 anni	1,9	1,8
Randomizz	W sec INR vs cieco 2 dosi dabig x 2	W sec INR Vs Rivaroxaban 20 mg	W sec INR Vs Apixaban 5 mg x 2
Età	71,5 + 8,7	73 mediana	70 mediana
Maschi	63,6%	61,3%	64,5%
CHADS2	2,1	3,5	2,1
Tipo TRIAL	Randomizzato -aperto	Random Doppio cieco	Random Doppio cieco

CONSIDERAZIONI PRATICHE

- I NOA nei trials effettuati:
- Non sono inferiori al warfarin come efficacia
- Maggiore sicurezza per riduzione emorragie cerebrali

MA I NUMERI SONO PICCOLI

LG considerano preferibili NOA a AVK nella FA
non valvolare
se

- Usati come nei trials
- Stretta aderenza alle indicazioni approvate
- Attenta sorveglianza post-marketing
- Impossibile dire quale scegliere x mancanza trials testa testa
- Forse minori emorragie con dabigatran 110D e apixaban

Ma....

- Costo/beneficio a favore warfarin se terapia ben condotta
- Dubbi sulla applicabilità dei dati ai paz anziani con co-morbilità e poli-terapie e problemi di compliance
- NESSUN NOA ha un ANTIDOTO
- Dabigatran e apixaban due volte die e subiscono interazioni
- Paz con insufficienza renale grave esclusi dagli studi

Ma.....(2)

- Rischio embolico ed emorragico aumentato nel passaggio da NOA a AVK e viceversa per la potenziale sovrapposizione
- Compliance fondamentale per la breve emivita dei NOA (3 ore)
- Necessità controllo periodico della
FUNZIONE RENALE
- Mancanza test coagulazione quantitativi

GESTIONE PERI-OPERATORIA

- “ a causa rapido inizio efficacia e rapida scomparsa effetto non vi sarebbe necessità di bridging. Ma la scelta dipende dal bilancio tra rischio trombotico e rischio emorragico.”

Clearance CREATININA	emivita	Chirurgia MAGGIORE o alto rischio emorragico	Rischio standard	
>80	13	2 gg prima	1 g prima	
>50 <80	15	2-3 gg prima	1-2 gg prima	
>30>50	18	4 gg prima	-3 gg prima	

RIPRESA DABIGATRAN post-operatoria

- “ il trattamento può essere ripreso dopo che sia stata raggiunta una emostasi normale”

CARDIOVERSIONE ELETTRICA

- “I dati a disposizione suggeriscono che la CVE può essere effettuata con sicurezza con dabigatran somministrato 3 settimane prima e continuato 4 settimane dopo
- MA
- Compliance è un fattore critico
- Segnalazione gravi embolie post CVE

CARDIOPATIA ISCHEMICA

- Non disponibili dati su tripla terapia (2 antiaggreganti+ un anticoagulante) che comprenda un NOAC
- Se paz assume NOAC e sviluppa SINDROME CORONARICA ACUTA considerare passaggio ad anticoagulante tradizionale (AVK) visto incremento infarti con NOAC:

Dabigatran + antiaggreganti

- Dabigatran + ASA
- OR emorragie maggiori 1,6

- Dabigatran + 2 antiaggreganti
- OR emorragie maggiori 2,31

CARDIOPATIA ISCHEMICA (2)

- Cardiopatia ischemica stabile + FA
- (senza eventi da 1 anno)
- Se FA proseguire con solo anticoagulante orale (NOAC o AVK) senza antiaggregante x ridurre rischio emorragico
- Vasculopatie stabili + FA solo anticoagulante

RISCHIO di IMA

- Metanalisi su 30.514 pazienti
- Dabigatran rischio significativo di IMA o SCA rispetto a enoxaparina, warfarin
- OR 1,33

ICTUS ACUTO durante NOAC

- Se TTP aumentato NO TROMBOLISI

Dubbi.....

- “sebbene NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI potrebbero essere preferibili sulla base dei risultati dei trials, l’ESPERIENZA CLINICA con qs farmaci è ancora limitata e ulteriori dati sono necessari per valutarne l’efficacia nella pratica clinica.”

The New England Journal of Medicine

361;12,17 September 2009

Brian F. Gage

Can We Rely on Re-Ly?

Why we cannot rely on RE-LY

University British Columbia
Dipartimento di Farmacologia

marzo 2011 (organizzazione senza conflitti di interessi)

- Confronto warfarin/dabigatran non in cieco
- Il trend verso $>$ mortalità con warfarin solo nei centri con più bassa qualità TAO
- Se tempo in range $>$ 67% Rischio relativo mortalità a favore Warfarin
- Nel Re-Ly incidenza emorragia cerebrale 0,76% con warfarin, ma in trials recenti i valori sono + bassi tra 0.28 e 0,53
- Ictus ischemico invariato

Why we cannot rely on Re-Ly 2

- L'emorragia cerebrale contribuisce alla maggior parte degli end point combinati di efficacia e sicurezza
- A parte le emorragie cerebrali la maggior parte degli end point sono a favore del warfarin
- Dabigatran aumenta infarti mioc dello 0,4%

Why we cannot rely (3)

- Circa 40% dei paz in entambi i gruppi assumeva ASA e 7% clopidogrel (raddoppio incidenza eventi emorragici maggiori)

I PROBLEMI

- 1) commercializzazione di un farmaco dopo un solo trial
- 2) problematiche nel disegno del trial
- 3) problemi nel corso dello studio
- 4) segnalazione di gravi eventi fatali e non

Ictus STUDIO RE-LY

	Dab 150x2	warfarin	Hazard ratio vs w
Paz	6076	6022	
STROKE	122	186	0,64
ischemico	103	134	0.75
emorragico	12	45	0,26
Embolia sistemica	13	21	0,61

Dabigatran non studiato in:

- Pazienti con valvulopatie emodinamicamente significative
- Pazienti con protesi valvolari
- Pazienti con TVP e/o embolia polmonare
- Pazienti < 18 anni
- Paz in gravidanza

Le COLPE del WARFARIN

- il warfarin viene prescritto solo a 2/3 dei pz con indicazione
- Interazioni dietetiche
- Interazioni con farmaci
- Necessità di prelievi
- Rischio emorragico
- Problemi di compliance

ASSORBIMENTO

- Istruire il paz a deglutire la capsula intera, non masticare, non svuotare il contenuto della capsula altrimenti aumenta del 75% la biodisponibilità del farmaco.
- Il farmaco necessita di un ambiente acido x essere assorbito ed è quindi veicolato da acido tartarico
- Non togliere dal contenitore che è munito di tappo anti umidità

INSUFFICIENZA RENALE

F.Renale	Clearance	Aumento AUC	C max	T $\frac{1}{2}$ ore
normale	> 80	1	1	13
lieve	50-80	1,5	1,1	15
moderata	30-50	3,2	1,7	18
severa	15-30	6,3	2,1	27

COMPLIANCE

- 21% pz hanno sospeso il farmaco x effetti collaterali (sanguinamenti e problemi gastroenterici) vs 16% warfarin

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

- Interazioni con FARMACI induttori e inibitori GLICOPROTEINA P
- Modificano la biodisponibilità del farmaco
- **INDUTTORI:** rifampicina-da evitare xchè riduce effetti dabigatran
- **INIBITORI** soprattutto se associati a insufficienza renale potenziano effetti dabigatran (amiodarone, dronedarone, chinidina,ketoconazolo)

RISCHIO EMORRAGICO AUMENTATO se:

- Età > 75 anni
- Insufficienza renale
- Pregressa emorragia gastro-enterica
- Uso cronico antiinfiammatori
- Associazione con farmaci contenenti eparina, ASA, clopidogrel, prasugrel
- Associazione con dronedarone, amiodarone, ketoconazolo, verapamil, rifampicina

CONTROINDICAZIONI DABIGATRAN

- Insufficienza renale grave
- Emorragia attiva
- Lesioni a rischio sanguinamento
- Epatopatie con prognosi sfavorevole
- Trattamento con
ketoconazolo, ciclosporina, itraconazolo,
tacrolimus
- Ictus grave entro 6 mesi

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

- Amiodarone/dronedarone
- Azitromicina
- Claritromicina
- Carbamazepina
- Calcio-antagonisti
- Ranolazina
- Antifungini
- Antivirali
- Rifampicina

FDA SAFETY ALERTS

- Luglio 2011- FDA segnala la presenza di gravi eventi emorragici post marketing e invita a segnalare eventi avversi.
- *Vengono considerati rilevanti 6 segnalazioni in 3 mesi.*
 - Dabigatran primo trimestre 2011
500 segnalazioni di emorragie fatali, o invalidanti, o gravi.

PROBLEMI nel MONDO REALE

- TRAUMI

Negli USA sono la quarta causa di morte con 40.000 morti annuali nelle persone oltre i 65 anni con incremento dei paz anziani e dei traumi cerebrali

- la mancanza di un antidoto
- La coagulopatia irreversibile da dabigatran
- L'impossibilità a misurare la coagulazione con i test usuali
 - *Hanno spinto il centro universitario di Houston dei POLITRAUMI a scrivere una lettera al NEJM per segnalare il problema alla FDA.*

DABIGATRAN e ABLAZIONE FA

- Studio multicentrico -290 pz
- 145 pz warfarin /145 dabigatran
- Età media 60 anni-
- stessi FE- CHADS score-Dimensioni atrio
- Emorragie maggiori dabigatran 6% vs 1% warfarin
- Emorragie totali 14% vs 6%
- Tromboembolie 2,1% vs 0%
- *Dabigatran Fattore di Rischio indipendente x complicanze OR 2,76*

COMPLICANZE PROTESI ANCA postoperatorie ferite chirurgiche

- *Pharmacotherapy nov 2011. UK*
- 32% sanguinamento dab vs 10% dalteparina
- 27% ritardo dimissione vs 7%
- 5 volte aumento rischio di riapertura

CASE REPORTS

- EMATOMA EPIDURALE dopo caduta e frattura vertebrale T7 e T12-pz di 72 anni
- EMORRAGIA CEREBRALE fatale dopo caduta e piccola emorragia iniziale
- SHOCK EMORRAGICO da coagulopatia irreversibile refrattaria a qualsiasi intervento

CASE REPORTS (2)

- EMATOMA INTRAMURALE spontaneo AORTA ASCENDENTE con versamento pericardico (trattato con procedura di Bentall)
- GASTRITE EMORRAGICA (IRC 3° stadio)
- EMORRAGIE RETTALI dopo disidratazione e insufficienza renale acuta
- EMOPERICARDIO (iniziato con piccolo versamento)
- OCCLUSIONE ARTERIA BASILARE durante passaggio da fenpropumone a dabigatran
- Sindrome di Wunderlich:emorragia bilaterale surrenale

CASE REPORTS (3)

- TROMBOEMBOLIA ESTESA intestinale, renale, cerebrale 5 gg dopo CVE
- Emorragia intestinale grave in testimone di GEOVA

L'esperienza del WARFARIN

- La risposta agli ANTICOAGULANTI è una questione molto personale per:
 - VARIABILITA' GENETICA
 - FATTORI ESTERNI variabili nel tempo
- Infatti
 - Dosi diverse x ogni paziente
 - Diversa risposta a piccole variazioni della dose (diversa sensibilità)
 - Diversa interazione con altri farmaci

Un anticoagulante TAGLIA UNICA?

- *Volendo limitare al minimo i “danni collaterali” il candidato ideale x dab dovrebbe essere:*
- Maschio con FA + un FR secondo CHADS score
- Di età non oltre i 70 anni
- Di peso intorno agli 80 Kg
- Funzione renale normale
- Non bulimico
- Senza cardiopatia ischemica e/o valvulopatie
- Non in terapia con antiaggreganti o FANS
- Non in terapia con inibitori o induttori della glicoproteina G
- Sedentario e prudente
- Sano e senza necessità di esami diagnostici con mezzo di contrasto

Il PRELIEVO: il peccato originale del warfarin

- Ma è consigliabile utilizzare un anticoagulante senza conoscerne gli effetti sulla coagulazione?
- In realtà l'INR consente di riconoscere problemi di compliance, interazioni, variazioni stato di salute del paziente etc

Rischio emorragico e concentrazioni plasmatiche

- I soggetti con emorragie (minori e maggiori) hanno una concentrazione del farmaco di circa il 20-50% superiori a quelle dei paz senza emorragie.
- Nella vita del paz facilmente possono verificarsi condizioni che possono incrementare la concentrazione del farmaco o potenziare il rischio emorragico :

(insufficienza renale transitoria da disidratazione, assunzione di farmaci, piastrinopenia, diarrea, infezioni etc)

AUMENTANDO LE C plasmatiche l'effetto anticoagulante ha un aumento progressivamente maggiore

EMERGENZE EMORRAGICHE

- Terapia di supporto
- CARBONE ATTIVO se ingerito da 2 ore
- EMODIALISI
- Studi su volontari sani hanno dimostrato che non sono efficaci: concentrati protrombinici, plasma fresco, fattore VII
- Forse utili concentrati a 4 fattori (studi murini)

TEST COAGULAZIONE

*Al momento non disponibili test per esatta misurazione dose /risposta
DABIGATRAN*

- * aPTT può essere alterato, ma risultati variabili secondo reagenti diversi.

Anche un lieve incremento può associarsi a elevate concentrazioni di dabigatran

- * TT- se normale escludibili valori elevati di dabig, ma meno utile in caso di sovradosaggi
- ECA Ecarin Chromogenic Assay- relazione lineare con le dosi di dabigatran

CONVERSIONE

da DABIGATRAN a WARFARIN

- La mancanza di TEST della COAGULAZIONE **quantitativi** rende particolarmente delicato il passaggio a diverso anticoagulante perché non so quanto dabigatran è presente.

- CLEARANCE > 50

Iniziare warfarin e sovrapporlo per 3 gg al dabigatran

- CLEARANCE 31-50

- Sovrapporre per 2 gg

- CLEARANCE < 15

- Sovrapporre per 1 giorno

CONVERSIONE da DABIGATRAN ad
ANTICAGULANTI PARENTERALI

Eparina sodica/Eparine a basso peso molecolare

- *CLEARANCE* ≥ 30
- Iniziare anticoagulante 12 ore dopo ultima dose dabigatran
- *CLEARANCE* ≤ 30
- Iniziare anticoagulante 24 ore dopo ultima dose di dabigatran

CARDIOPATIA ISCHEMICA+FA

stabile da 1 anno

- Solo anticoagulante orale (warfarin o NOA)

CARDIOPATIA ISCHEMICA INSTABILE

Tripla terapia da rivalutare in base al rischio emorragico

1 antiaggregante + anticoagulante dopo 1 mese Bmstent dopo 1 anno DES

Annals of Internal Medicine

Ryan P.Radecki 29 maggio 2012

University of Texas Health Science Center- Houston

- ***UNCHARTED WATERS and POTENTIAL HARMS***
- ***“ i medici che intendono prescrivere il dabigatran o un inibitore del fattore X devono essere estremamente conservatori prima di considerare che questi farmaci siano una appropriata alternativa del warfarin.***
- ***Una stretta aderenza alle linee guida e un occhio vigile alle segnalazioni di eventi avversi devono guidare la gestione dei pazienti trattati con nuovi farmaci che hanno potenziali complicanze fatali”***

The NEW ENGLAND JOURNAL of
MEDICINE

17 marzo 2013

Dabigatran and Postmarketing
Reports of bleeding

FDA Drug Safety Communication: update on the risk for serious bleeding events with DABIGATRAN

- Dati da INSURANCE CLAIMS
- SENTINEL INITIATIVE

Popolazione non rappresentativa popolazione USA generale

Diagnosi intraospedaliere emorragie cerebrali e gastro-enteriche in paz in terapia con dabigatran o warfarin (6 mesi inizio) da ottobre 2010 a dicembre 2012.

Risultati Mini Sentinel Data Base FDA

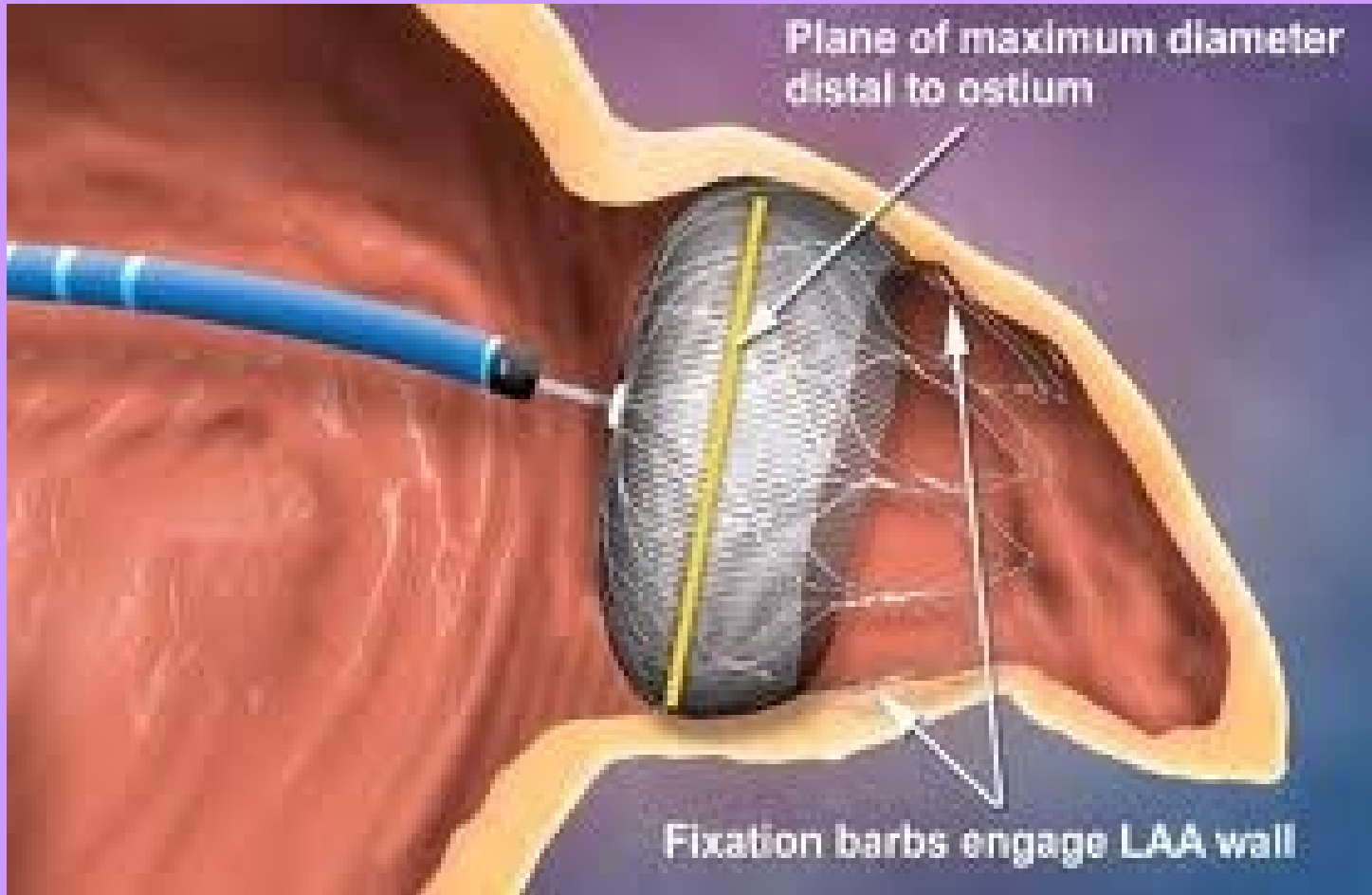
- L'incidenza di emorragie nei pazienti nei primi 6 mesi di terapia con DABIGATRAN non sono superiori a quelle con Warfarin

ma

Il rischio emorragico verosimilmente aumenta con l'aumentare della durata della terapia

Con dabigatran per rischio di accumulo

OCCLUSIONE AURICOLA



CHIUSURA AURICOLA

- Non evidenza conclusiva per mancanza di studi adeguati
- L'AURICOLA non è l'unico punto di origine di embolie nella FA
- CLASSE IIb- livello B

RESEZIONE CHIRURGICA AURICOLA

- da studi osservazionali o retrospettivi hanno evidenziato risultati inconsistenti

CLASSE IIb- Livello C

COMPLICANZE RESEZIONE CHIRURGICA

- Emorragie maggiori
- Occlusione incompleta con residuo rischio di ictus

TAO per 45gg dopo chiusura
Doppia antiaggregazione per 6 mesi
Aspirina cronicamente

- Complicanze periprocedurali elevate circa 7%
- Accesso trans-settale

Per concludere....

- Siamo sicuri che esistono pazienti con FA a rischio zero di ictus?
- Siamo disponibili ad accettare i “DANNI COLLATERALI” dei nuovi anticoagulanti?
- Il WARFARIN è un angelo o un demone?

Un ringraziamento speciale

- *A Margherita Concollato caposala*
- *alle infermiere dell'Ambulatorio di Cardiologia
dell'Ospedale di Tradate*
 - *Alle cardiologhe scoagulanti*

Dott. P. Grimoldi-Dott. P. Albonico. Dott. M Gianni

il TEAM del Centro TAO
per un TEMPO in RANGE del 73%

Grazie per l'ATTENZIONE

<http://www.duiops.net/seresvivos>



When catheter ablation of AF is planned, continuation of oral anticoagulation with a VKA should be considered during the procedure, maintaining an INR close to 2.0.

IIa

B

Markers NEURO-IMAGING

- Infarti silenti alla TAC o RMN
- Micro-sanguinamenti alla RMN

APPROFONDIMENTO RISCHIO ICTUS

- MARKERS ECOCARDIOGRAFICI
- Trombosi auricola
- Eco contrasto spontaneo
- Disfunzione auricola
- Placche aorta
- Morfologia auricola (a calzino a vento, a cactus, a cavolfiore)

Altri MARKERS

- Numero episodi FA
- D-Dimero
- Fibrinogeno
- BNP
- Proteina C reattiva

