

Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO)

*nella prevenzione del cardioembolismo
nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare*

Aggiornamento settembre 2016

**A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare
della Regione Emilia-Romagna**

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE

<i>Bianchi Simona</i>	<i>Direttore di Presidio, AUSL Romagna</i>
<i>Centenaro Giovanni</i>	<i>Medico di Medicina Generale AUSL Piacenza</i>
<i>Colombo Antonia</i>	<i>Associazione Italiana Pazienti Anticoagulati</i>
<i>Cosmi Benilde</i>	<i>Esperto della coagulazione, AOU Bologna</i>
<i>Di Pasquale Giuseppe</i>	<i>Cardiologo AUSL Bologna</i>
<i>Ermini Giuliano</i>	<i>Medico di Medicina Generale AUSL Bologna</i>
<i>Formoso Giulio</i>	<i>Servizio Assistenza Territoriale RER</i>
<i>Galvani Marcello</i>	<i>Cardiologo AUSL Romagna</i>
<i>Imberti Davide</i>	<i>Internista AUSL Piacenza</i>
<i>Lazzari Antonella</i>	<i>Medico di Medicina Generale AUSL Romagna</i>
<i>Manfredini Roberto</i>	<i>Internista AOU Ferrara</i>
<i>Manotti Cesare</i>	<i>Dirigente medico AOU Parma</i>
<i>Manotti Paolo</i>	<i>Cure primarie AUSL Reggio Emilia</i>
<i>Marata Anna Maria</i>	<i>Servizio Assistenza Territoriale RER</i>
<i>Marietta Marco</i>	<i>Esperto della coagulazione AOU Modena</i>
<i>Montella Maria Teresa</i>	<i>Servizio Ospedali, RER</i>
<i>Navazio Alessandro</i>	<i>Cardiologo AUSL Reggio Emilia</i>
<i>Negri Giovanna</i>	<i>Farmacista, AUSL Parma</i>
<i>Ongari Maurizio</i>	<i>Cardiologo AUSL Bologna</i>
<i>Orselli Leo</i>	<i>Cardiologo specialista ambulatoriale AUSL Bologna</i>
<i>Pazzaglia Maria</i>	<i>Medico d'urgenza, AUSL Romagna</i>
<i>Piovaccari Giancarlo</i>	<i>Cardiologo AUSL Romagna</i>
<i>Poletti Giovanni</i>	<i>Laboratorista Area Vasta Romagna</i>
<i>Procaccianti Gaetano</i>	<i>Neurologo, AUSL Bologna</i>
<i>Tirafferri Eros</i>	<i>Esperto della coagulazione AUSL Romagna</i>
<i>Trapanese Maria</i>	<i>Servizio Assistenza Territoriale RER</i>
<i>Urbinati Stefano</i>	<i>Cardiologo AUSL Bologna</i>

© Regione Emilia-Romagna 2016

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Cura della Persona, salute e welfare della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare.

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare. Documento di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare. Aggiornamento settembre 2016.

OBIETTIVO DEL DOCUMENTO

L'Assessorato alla Sanità della Regione Emilia-Romagna, tramite la Commissione Regionale del Farmaco, alla luce dell'immissione sul mercato dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO), ha deciso di avviare una valutazione ed una riorganizzazione della gestione della terapia anticoagulante orale in Emilia-Romagna. A questo scopo l'Assessorato alla Sanità ha dato mandato ad un gruppo di lavoro multidisciplinare di stendere un documento che possa fornire indicazioni per:

1. migliorare il trattamento della fibrillazione atriale attraverso un'opera di sensibilizzazione dei medici specialisti e di medicina generale sul rischio tromboembolico di questa patologia e sull'utilizzo di strumenti validati per la sua valutazione;
2. ottimizzare l'uso dei trattamenti anticoagulanti con Anti Vitamina K (AVK) già in atto, attraverso una puntuale ricognizione dei soggetti/Centri che gestiscono tali terapie ed una verifica della qualità media del trattamento. L'obiettivo finale è quello di ridurre la variabilità fra soggetti prescrittori e di raggiungere un valore documentato di Time in Therapeutic Range (TTR) medio per prescrittore almeno del 60%;
3. fornire strumenti metodologici utili per guidare la scelta dei clinici nella definizione del posto in terapia dei Nuovi Anticoagulanti Orali;
4. identificare percorsi clinici condivisi per la presa in carico e il follow-up dei pazienti in trattamento anticoagulante;
5. individuare e implementare un sistema Regionale di monitoraggio di tutti i trattamenti anticoagulanti orali, tale da garantire una capillare ricognizione della qualità del trattamento sia a livello di centro prescrittore sia di singolo paziente, e la registrazione degli eventi avversi.
6. ottimizzare l'uso dei trattamenti anticoagulanti con Anti Vitamina K (AVK), attraverso una puntuale ricognizione dei soggetti/Centri che gestiscono tali terapie ed una verifica della qualità del trattamento con l'obiettivo di ridurre la variabilità fra prescrittori e raggiungere un valore documentato di Time in Therapeutic Range (TTR) medio per prescrittore $\geq 60\%$.

Il Gruppo di Lavoro nel 2013 ha prodotto una prima versione di questo documento, incluso nel Prontuario Terapeutico Regionale con determinazione regionale n. 9384 del 30/7/2013.

Lo stesso GdL, col contributo di professionisti più direttamente interessati alla gestione delle emergenze emorragiche, nel giugno 2014 ha prodotto un documento regionale di indirizzo contenente le "Indicazioni sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali" [doc n. 228]. A distanza di tre anni dall'introduzione in commercio in Italia dei NAO, si è ritenuto necessario provvedere all'aggiornamento di tali documenti alla luce dei nuovi farmaci disponibili, delle nuove evidenze di letteratura, e dell'esperienza clinica e gestionale maturata in questi anni in ambito nazionale e regionale.

Il presente documento costituisce l'aggiornamento del precedente.

INDICE

Introduzione	4
Quesito 1. Quali fra i pazienti in FA non valvolare richiedono una terapia anticoagulante?	5
Quesito 2. Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?	19
Quesito 3. In quali pazienti gli AVK sono preferibili?	27
Quesito 4. In quali pazienti i NAO non devono essere utilizzati?	31
Quesito 5. Quale è il trattamento anticoagulante di riferimento nella maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare?	32
Considerazioni di carattere organizzativo	36
Bibliografia	38

Introduzione

La Fibrillazione Atriale (FA) è la forma di aritmia cardiaca più frequente; nell'85-90% dei casi si presenta come Fibrillazione Atriale Non Valvolare, mentre solo in una piccola quota di pazienti la FA è collegata a una malattia valvolare reumatica (prevalentemente stenosi mitralica). E' da ricordare a questo proposito che tutti gli studi relativi ai Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) hanno escluso i soggetti con protesi valvolari meccaniche o stenosi mitralica moderato-grave.

Epidemiologia della FA

Stime recenti sulla popolazione italiana indicano una prevalenza fra l'1% e il 2% di soggetti con FA, ed una incidenza di circa 3 casi per 1000 anni/persona di nuovi casi di FA (*Bollettino Informativo del sistema epidemiologico regionale del Veneto, dicembre 2009*). Va inoltre ricordato che la prevalenza stimata della FA aumenta con l'età, arrivando intorno all'8% nei soggetti con più di 80 anni. L'età media dei pazienti con FA è intorno ai 77 anni (*Di Pasquale G et al. 2012*), e circa il 70% dei pazienti è compreso fra i 65 e gli 85 anni. Questi dati sono di grande importanza pratica, in quanto sottolineano come la FA sia una patologia che interessa prevalentemente la popolazione anziana, che come si sa tende progressivamente ad aumentare, e riveste quindi un rilevante peso un termini di salute pubblica.

La complicità più temibile della FA è l'ictus

ischemico di natura cardioembolica: la FA aumenta il rischio di ictus ischemico di circa 5 volte, e gli ictus nei pazienti con FA sono gravati da una maggiore morbilità e mortalità rispetto alle altre tipologie di ictus.

Per la prevenzione dell'ictus ischemico nei pazienti con FA vengono utilizzati nella pratica clinica corrente farmaci antiaggreganti o anticoagulanti orali anti-vitamina-k (AVK).

La terapia antiaggregante conferisce una protezione limitata e decisamente inferiore agli AVK: una metanalisi ha dimostrato che, paragonati al placebo, gli AVK a dosi aggiustate riducono il rischio di ictus del 64% mentre gli antiaggreganti del 22% (*Hart RG et al. 2007*). Inoltre in alcuni recenti studi il trattamento con antiaggreganti non si è rivelato efficace nel ridurre il rischio di ictus nemmeno in pazienti a basso rischio embolico (*Gorin L et al. 2010*). Non vi è quindi dubbio che al momento lo standard di cura per la prevenzione dell'ictus sia rappresentato dagli AVK. Il gruppo di lavoro concorda con la LG ESC (*Kirchhof P. et al. 2016*) sulla raccomandazione negativa sull'uso della terapia antiaggregante nella prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale.

Quesito 1

Quali fra i pazienti in FA non valvolare richiedono una terapia anticoagulante?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro (GdL) raccomanda che la decisione di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) avvenga solo dopo una accurata valutazione del rischio tromboembolico e del rischio emorragico individuale.

Il GdL ritiene che gli score CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc possono rappresentare un valido supporto per la definizione del rischio trombo embolico e lo score HAS-BLED per quello emorragico.

Per i pazienti con CHADS₂ = 0 e 1 il GdL raccomanda di applicare lo score CHA₂DS₂ VASc per identificare quelli a basso rischio per i quali la terapia anticoagulante può essere evitata.

Il GdL suggerisce di adottare come cut-off per la decisione di iniziare un trattamento anticoagulante un punteggio di CHADS₂ ≥ 1 o di CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 per gli uomini e ≥ 3 per le donne.

Per i pazienti di sesso maschile con CHA₂DS₂-VASc = 1 e per le donne con CHA₂DS₂-VASc = 2 il GdL concorda sulla opportunità di non iniziare in modo routinario la terapia anticoagulante, ma di valutare caso per caso .

Il GdL ritiene che lo score HAS-BLED (peraltro pienamente applicabile solo nei pazienti già in trattamento con AVK) possa essere d'aiuto nella valutazione del rischio emorragico.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

La FA è associata a un aumento di rischio di ictus ischemico di circa 5 volte ed è responsabile del 15% circa di tutti gli ictus e del 30% degli ictus per le persone ultraottantenni. Tale complicità si verifica in proporzione diversa nei diversi sottogruppi sulla base di una serie di fattori di rischio.

Valutazione del rischio embolico individuale

Tali fattori di rischio sono stati analizzati sistematicamente e utilizzati per formulare lo score CHADS₂ allo scopo di aiutare i medici a definire il rischio embolico del singolo

lo paziente.

Successivamente allo score CHADS₂ è stato sviluppato e validato un altro score per la stratificazione del rischio tromboembolico dei pazienti in FA, lo score CHA₂DS₂-VASc. Questo score è stato sviluppato con l'obiettivo di definire meglio il rischio embolico in pazienti con punteggi CHADS₂ di 0 e 1, che costituiscono circa la metà dei soggetti in FA. Un ampio studio danese di popolazione ha dimostrato che il 39% dei pazienti con CHADS₂ score = 0 manteneva un valore di 0 anche con lo score CHA₂DS₂-VASc, mentre il 39% aveva un CHA₂DS₂-VASc score di 1 e il 22% di 2, che sono indicativi di rischi embolici decisamente più elevati

CHADS ₂ punteggio attribuito a ciascun fattore di rischio		Punteggio CHADS ₂ totale	Rischio di eventi cardioembolici per i diversi punteggi % paz. per anno (IC)
Pregresso ictus/TIA	2	0	1.9 (1.2-3.0)
Ipertensione arteriosa	1	1	2.8 (2.0-3.8)
Età ≥75 anni	1	2	4.0 (3.1-5.1)
Scompenso cardiaco recente	1	3	5.9 (4.6-7.3)
Diabete	1	4	8.5 (6.3-11.1)
Nessuno dei precedenti	0	5	12.5 (8.2-17.5)
		6	18.2 (10.5-27.4)

Tabella 1. Score CHADS₂ per la valutazione del rischio trombo embolico individuale e rispettive percentuali di rischio per ogni punteggio espressi come % paz per anno (Gage BF et al JAMA. 2001;285:2864-2870)

(Olesen JB et al. 2011).

Questi dati sono stati confermati da un lavoro che ha dimostrato l'utilità dello score CHA₂DS₂-VASC per identificare i soggetti a rischio embolico particolarmente basso, e che quindi possono evitare la terapia anti-

coagulante (Coppens M et al. 2013).

Le Tabelle 1 e 2 presentano entrambi gli score (CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASC) e il rischio assoluto di eventi trombo-embolici corrispondenti ai singoli punteggi.

CHA ₂ DS ₂ -VASC punteggio attribuito a ciascun fattore di rischio		Punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASC totale	Rischio di eventi cardioembolici per i diversi punteggi % paz. per anno (IC)
Pregresso ictus/TIA	2	0	0.78 (0.58 - 1.04)
Età ≥75 anni	2	1	2.01 (1.70 - 2.36)
Età 65-74 anni	1	2	3.71 (3.36 - 4.09)
Sesso femminile	1	3	5.92 (5.53 - 6.34)
Scompenso cardiaco recente	1	4	9.27 (8.71 - 9.86)
Ipertensione arteriosa	1	5	15.26 (14.35 - 16.24)
Diabete	1	6	19.74 (18.21 - 21.41)
Vasculopatia	1	7	21.50 (18.75 - 24.64)
Nessuno dei precedenti	0	8	22.38 (16.29 - 30.76)
		9	23.64 (10.62 - 52.61)

Tabella 2. Score CHA₂DS₂-VASC per la valutazione del rischio trombo embolico individuale e rispettive percentuali di rischio per ogni punteggio espressi come % paz per anno. (Lip Y et al. Chest 2010; 2010;137;263-272, Olesen JB et al. BMJ 2011;342:d124)

Valutazione del rischio emorragico individuale

Tutte le terapie anticoagulanti, benché efficaci nel ridurre il rischio embolico, sono gravate da un rischio non trascurabile di emorragie maggiori e di emorragie intracraniche che a seconda degli studi e dei farmaci analizzati, vanno rispettivamente dall'1.3% al 3.6% per anno e dallo 0.2% allo 0.5% per anno. Analogamente a quanto è stato fatto sul versante trombo embolico, sono stati sviluppati score per la stratificazione del rischio emorragico dei pazienti in terapia con AVK. Uno di questi score (HAS-BLED) è riportato nella Tabella 3 con il rischio di emorragie maggiori corrispondenti ai singoli punteggi.

Bilancio fra rischio tromboembolico e rischio emorragico

Le LG dell'American College of Chest Phy-

sicians (You JJ et al. 2012) utilizzano lo score CHADS₂ per la stratificazione del rischio tromboembolico, ed indicano come cut-off per il trattamento anticoagulante un punteggio di CHADS₂ ≥ 1.

Le LG della Canadian Cardiovascular Society (Verma et al. 2014) raccomandano la terapia anticoagulante orale per la maggior parte dei pazienti con età ≥ 65 anni o con CHADS₂ ≥ 1.

Le LG ESC aggiornate il 27 agosto 2016 (Kirchhof P. et al. 2016) sulla base delle prove di efficacia più recenti raccomandano la terapia anticoagulante per gli uomini con un CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 e per le donne con un CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 con una forza di raccomandazione ed un livello di evidenze elevati (I A).

Per i pazienti di sesso maschile con CHA₂DS₂-VASc = 1 e per le donne con CHA₂DS₂-VASc = 2 il livello delle evidenze,

HAS-BLED punteggio attribuito a ciascun fattore di rischio		Punteggio HAS-BLED totale	Rischio di emorragie maggiori per i diversi punteggi % paz./anno
Progresso ictus/TIA	1	0	1.13
Età ≥ 65 anni	1	1	1.02
Storia di emorragia o tendenza emorragica	1	2	1.88
Ipertensione arteriosa	1	3	3.74
Farmaci interferenti con emostasi	1	4	8.70
Alcool	1	5	12.50
INR instabile	1	6	...
Ridotta funzionalità epatica o renale (1 punto ciascuna)	1	7	...
Nessuno dei precedenti	0	8	...
		9	...

Tabella 3. Score HAS-BLED per la valutazione del rischio emorragico individuale e rispettive percentuali di rischio di emorragie maggiori per ogni punteggio espressi come % di paz. per anno. (Pisters R et al. 2010)

rispetto alla precedente edizione ha subito un downgrading da A a B per la mancanza di prove di efficacia di buon livello, mentre la forza di raccomandazione è rimasta di tipo IIa.

Il GdL sulla base delle LG ESC 2016 per quanto riguarda i pazienti di sesso maschile con $CHA_2DS_2-VASc = 1$ e per le donne con $CHA_2DS_2-VASc = 2$ concorda sulla opportunità di non iniziare in modo routinario la terapia anticoagulante, ma di valutare caso per caso il rapporto fra i benefici e i rischi.

La decisione di scoagulare o meno un paziente (e con quale farmaco) risulta da un bilancio fra rischio tromboembolico e rischio emorragico

Il clinico deve però essere consapevole che l'utilizzo di questi score è solo parzialmente di aiuto nel processo decisionale in quanto:

- i fattori di rischio embolico sono in buona parte sovrapponibili a quelli di rischio emorragico, e quindi al crescere degli score del rischio embolico corrisponde nella maggior parte dei casi un aumento anche di quello del rischio emorragico.
- le Linee Guida indicano con sufficiente chiarezza quali livelli di rischio embolico siano così elevati da meritare una terapia anticoagulante, e per contro quali siano così bassi da non richiederla; non vi è invece nessuna indicazione sui valori di rischio emorragico da ritenersi così elevati da controindicarla in modo assoluto.

- lo score HAS-BLED ha il limite di non differenziare i precedenti eventi emorragici né per sede né per gravità né per eventuale presenza di fattori favorenti.

È infatti evidente che il peso clinico di una pregressa emorragia endocranica senza cause evidenti è ben diverso da quello di una emorragia gastrica legata all'uso di FANS. Inoltre va sottolineato che il periodo di osservazione (un anno) è limitato, così come il numero di eventi emorragici registrati (53 casi\evento). Infatti il livello rischio per $HAS-BLED \geq 6$ non è definito per la mancanza di eventi (Tabella 3).

- tutti gli score proposti non considerano altre variabili, meno codificate, ma non per questo trascurabili, come la possibilità del paziente e dei suoi *caregivers* di aderire ad una qualunque terapia anticoagulante, il rischio di traumatismi (anche se apparentemente ridimensionato da alcuni recenti lavori), il contesto socio-sanitario in cui il paziente si viene a trovare.

Nella pratica clinica, quindi, gli score di rischio embolico [$CHADS_2$ e CHA_2DS_2-VASc] e quello di rischio emorragico [$HAS-BLED$] hanno inevitabilmente un diverso peso. Il PT AIFA in realtà concede i NAO a carico del SSN solo in presenza di uno score $HAS-bleed > 3$ affermando che in tale caso la terapia con NAO è più appropriata e con il miglior rapporto costo/beneficio.

La LG ESC 2016, rispetto ai fattori di rischio emorragico ricorda che l'ipertensione ar-

teriosa, INR instabile o TTR <60%, l'uso di farmaci potenzialmente favorevoli eventi avversi di tipo emorragico e l'abuso di alcohol sono da considerare fattori di rischio modificabili.

Indicatori di monitoraggio

Il gruppo di lavoro, ha ritenuto di non individuare uno specifico indicatore per monitorare questa raccomandazione, ma di limitarsi al semplice monitoraggio descrittivo.

Un primo esempio di scenario clinico

Uomo di 76 anni con FA ed ipertensione arteriosa come unico fattore di rischio; il suo rischio embolico annuo è stimabile di poco < 6% [CHA₂DS₂-VASc score=3] e quindi secondo le Linee Guida è meritevole di terapia anticoagulante. Il suo rischio emorragico è stimabile di poco < 2% [HAS-BLED score=2], e quindi il bilancio appare favorevole alla terapia anticoagulante.

Se questo paziente avesse una storia di ulcera gastrica il suo rischio emorragico salirebbe quasi al 4%, ed il beneficio di una terapia anticoagulante diventerebbe meno chiaro, fino a scomparire. Se si aggiungesse un altro fattore di rischio emorragico che porterebbe il suo rischio di emorragia maggiore a più dell'8% annuo il bilancio diventerebbe assolutamente sfavorevole.

Un secondo esempio di scenario clinico

Donna di 76 anni con FA, ipertesa e con un pregresso ictus. Il suo rischio embolico è elevato [15% annuo, CHA₂DS₂-VASc score=5], ed ancora più alto se si considera che, a parità di punteggio, il rischio embolico dei soggetti con un pregresso evento ischemico cerebrale è decisamente più alto di quelli che non l'hanno avuto [Olesen JB et al. *BMJ* 2011;342:d124]. In questa paziente il rischio emorragico è decisamente inferiore a quello embolico e cioè quasi 4%, [HAS-BLED score=3] ed anche in presenza di un ulteriore fattore di rischio emorragico il bilancio complessivo sarebbe favorevole all'uso degli anticoagulanti.

In sintesi,

il GdL intende sottolineare che:

- ogni terapia anticoagulante, sia con i NAO sia con gli AVK, non è scevra da rischi; va quindi intrapresa dopo una valutazione attenta ed individualizzata del rapporto rischio/beneficio in quanto una quota di pazienti a basso rischio potrebbe avere benefici minimi o dubbi.
- lo score HAS-BLED può essere di aiuto nel processo decisionale in merito alla terapia anticoagulante, ma il ruolo clinico maggiore è svolto dagli score di rischio embolico.
- nei casi in cui il rapporto rischio-beneficio non è evidente, il clinico deve anche considerare il diverso peso da attribuire alle une e alle altre complicanze più probabili nel singolo caso clinico. Ad esempio, un ictus emorragico ha di norma conseguenze cliniche più gravi di uno ischemico, il contrario avviene per un'emorragia maggiore gastrointestinale.

I farmaci anti-vitamina K (AVK)

Gli AVK, in uso da oltre 50 anni, sono probabilmente tra i farmaci più studiati in uso nella pratica clinica e rappresentano come detto lo standard di cura nella FA cronica per la loro elevata efficacia nel ridurre il rischio di ictus embolico.

Nello stesso tempo l'uso di questi farmaci presenta diversi problemi gestionali, il che probabilmente ha contribuito ad una loro diffusione sub-ottimale: recenti dati epidemiologici Italiani, in linea con quelli della letteratura internazionale, evidenziano come solo un terzo circa dei pazienti con FA che in base alle Linee Guida correnti richiederebbero trattamento con AVK, ricevono effettivamente questa terapia (Mazzaglia G et al 2010). Una prima problematica degli AVK è lo stretto indice terapeutico, per cui questi farmaci richiedono un regolare monitoraggio della coagulazione e una attenta gestione dei dosaggi e delle interazioni (farmaci e abitudini alimentari), il che può comportare disagi e oggettive difficoltà di accesso a tale terapia per alcune categorie di pazienti.

Condizione indispensabile per ottenere i migliori risultati dalla terapia anticoagulante con AVK è una buona gestione della stessa; più elevata è la percentuale del tempo in cui il paziente è in range terapeutico (INR tra 2 e 3), maggiori saranno le probabilità di successo del trattamento.

Si considera che il miglior indice della qualità del trattamento anticoagulante sia il Time in Therapeutic Range (TTR), calcolato secondo le raccomandazioni di letteratura

(Rosendaal FR et al. 1993). Recenti studi hanno dimostrato che l'efficacia clinica degli AVK per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA è ottimale per valori di TTR >70% e accettabile per valori di TTR fra 61% e 70% (Gallagher AM et al. 2011). Inoltre i pazienti con TTR <60% hanno una maggiore mortalità annuale (4.2% versus 1.7%), più emorragie maggiori (3.9% versus 1.6%) e più ictus ed embolie periferiche (2.1% versus 1.1%) rispetto a quelli con TTR >70% (White HD et al. 2007). Infine, studi retrospettivi hanno dimostrato che un miglioramento del 7% del TTR riduce in modo significativo le emorragie maggiori e tale riduzione è quantizzabile in un evento in meno ogni 100 anni-paziente (Wan Y et al 2008).

Per facilitare il confronto di questi dati con la nostra realtà regionale segnaliamo che un rilevamento effettuato nella Regione Emilia Romagna su 13 Centri aderenti alla Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA) ha mostrato un TTR medio del 69%.

Il monitoraggio della terapia può però offrire anche alcuni vantaggi in termini di personalizzazione della terapia. Infatti, pur nella necessità di garantire il mantenimento del range terapeutico ottimale indicato dalla letteratura (INR fra 2 e 3 per i pazienti con FA), è pratica clinica comune cercare di mantenere più vicini al limite superiore quei pazienti che si giudicano a rischio embolico più elevato e a basso rischio emorragico e cercare di mantenere i pazienti

fragili e con un rischio emorragico alto più vicini a quello inferiore. A conferma della ragionevolezza di questo comportamento, pur in assenza di evidenze conclusive di letteratura, un recente studio di Pengo ha confrontato in un piccolo campione di pazienti >75 anni con FA, un trattamento con AVK a intensità standard (INR target 2.5, range 2-3) con uno a intensità ridotta (INR target 1.8, range 1.5-2.0), dimostrando uguale sicurezza ed efficacia dei due trattamenti, ma con trend verso meno emorragie e con una riduzione significativa nella frequenza dei controlli INR a favore del gruppo a bassa intensità (*Pengo V et al 2010*). Un secondo problema della terapia con AVK è il rischio emorragico, specie di emorragie intracraniche (EIC). Studi datati, ma riferiti alla popolazione italiana in terapia con AVK seguita da Centri specializzati, riportano un'incidenza di emorragie maggiori dell'1.1 per 100 anni-paziente, di emorragie fatali dello 0.25 per 100 anni-paziente e di EIC dello 0.44 per 100 anni-paziente (*Palareti G et al 1996*). Va segnalato che in questo studio la qualità del controllo della terapia anticoagulante era eccellente (TTR medio = 68%), che i pazienti con FA costituivano meno del 20% della popolazione studiata, e che l'età media dei pazienti era di 64 anni per gli uomini e 61 per le donne, inferiore quindi a quella dei pazienti attualmente in terapia con AVK per FA.

Le complicanze emorragiche sono particolarmente temute nei soggetti anziani.

Dati recentemente pubblicati dalla FCSA sulla qualità terapeutica della TAO nei pazienti ultraottantenni seguiti da Centri specialistici hanno mostrato una elevata efficacia e sicurezza del trattamento con warfarin. In particolare i 4.093 pazienti studiati avevano una età media di 84 anni (range 80-102), nel 73% dei casi erano in terapia con AVK per FA ed il loro TTR medio era 62%; nel periodo valutato corrispondente a 9.603 pazienti/anno l'incidenza di emorragie maggiori è stata dell'1.87 per 100 anni-paziente, e quella di emorragie intracraniche dello 0.55 per 100 anni-paziente (*Poli D et al 2011*).

Quando si considerano le complicanze emorragiche della terapia con AVK va però ricordato che esiste la possibilità di antagonizzare l'effetto anticoagulante dei farmaci in modo rapido e sicuro, ben codificato da diverse Linee Guida internazionali.

In sintesi,

I farmaci anti-vitamina K (AVK) hanno dimostrato una elevata efficacia in numerosi studi clinici; il loro uso che dura ormai da mezzo secolo, ha consentito di acquisire una buona esperienza per quanto riguarda sia la tollerabilità sia le criticità d'impiego nella pratica clinica.

Le principali criticità che li caratterizzano sono:

- la variabilità individuale nella risposta per effetto della variabilità dei livelli plasmatici di vitamina K, delle interazioni farmacologiche, delle patologie concomitanti e della compliance del paziente;
- la necessità di continui aggiustamenti posologici da parte di personale competente e di un monitoraggio dei valori di INR;
- il rischio emorragico non trascurabile, specie di emorragia intracranica (incidenza stimata in uno studio italiano di circa 0.44 per 100 anni-paziente).

I Nuovi Anticoagulanti Orali (DOAC)

La ricerca farmacologica si è proposta di ovviare alle criticità degli AVK cercando di sviluppare farmaci orali con caratteristiche di sicurezza almeno sovrapponibili e con un meccanismo d'azione che ne renda più semplice la gestione del dosaggio e ne riduca le interazioni farmacologiche.

Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC o NAO) disponibili e utilizzabili per la prevenzione dell'ictus ischemico in corso di FA sono - in ordine di commercializzazione - Dabigatran (inibitore diretto del fattore II), Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban (inibitori diretti del fattore X). In generale si può affermare che tutti i NAO hanno in comune la caratteristica di essere inibitori diretti di fattori coinvolti nella via comune della coagulazione, di avere una emivita relativamente breve (fra 8 e 15 ore) e un rapido assorbimento (C_{max} 1,5 - 4 ore).

Studi clinici randomizzati di ampie dimensioni e di buona qualità metodologica (come validità interna), oltre a varie meta-analisi ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza in studi della durata media di 2-3 anni, rispetto al warfarin, candidandoli a diventare un trattamento vantaggioso per una quota di pazienti con FA non valvolare.

Le caratteristiche e i risultati degli studi dei 4 farmaci sono illustrati di seguito in dettaglio.

DABIGATRAN

Il Dabigatran è stato confrontato con il warfarin per la prevenzione degli ictus

ischemici nei pazienti con FA nello studio RE-LY (*Connolly SJ et al. 2009*).

Studio RE-LY: materiali e metodi

Lo studio, in aperto (18.113 pz.), ha confrontato due dosaggi di dabigatran, 110 mg x 2 (6.015 pz.) e 150 mg x 2 (6.076 pz.) con warfarin alla dose necessaria per mantenere INR fra 2 e 3 (6.022 pz.). I criteri di reclutamento prevedevano che alla FA non valvolare (FANV) fosse associato almeno 1 dei seguenti fattori di rischio: anamnesi di stroke o di TIA, FE < 40% o segni clinici di scompenso cardiaco in classe NYHA II, III o IV documentati entro i 6 mesi precedenti l'arruolamento, età > 75 anni o fra 65 e 75 anni se associata a diabete, ipertensione arteriosa o coronaropatia; tali caratteristiche corrispondono sostanzialmente ad un punteggio dello score CHADS₂ di almeno 1. In particolare, il punteggio CHADS₂ per i due dosaggi di dabigatran e per il gruppo che assumeva warfarin era di 0-1 nel 31-32%, 2 nel 35-37%, ≥3 nel 32-33%. L'età media era di 71 anni, ed il 50% dei pazienti aveva in precedenza già assunto warfarin.

L'obiettivo dello studio era quello di dimostrare la non inferiorità del dabigatran rispetto al warfarin e prevedeva che, una volta dimostrata la non inferiorità, venisse verificata la superiorità.

L'esito primario di efficacia era costituito dalla frequenza di stroke (ischemico o emorragico) + embolie sistemiche. L'esito primario di sicurezza era costituito dalla frequenza di emorragie maggiori. Gli esiti

erano valutati dopo 2 anni di follow up.

Studio RE-LY: risultati

Il dabigatran al dosaggio di 110 mg x 2 si è dimostrato non inferiore al Warfarin (con una percentuale media di INR in range del 64% del tempo) sull'esito primario (stroke + embolie sistemiche); in particolare il valore di Rischio Relativo è stato di 0.91 (95% IC 0.74-1.11). Non ha mostrato vantaggi rispetto al warfarin per gli esiti secondari di efficacia: stroke (RR 0.92; 95% IC 0.74-1.13) mortalità CV (RR 0.90; 95% IC 0.77-1.06) e mortalità totale (RR 0.91; 95% IC 0.80-1.03). Per quanto riguarda gli eventi avversi, sono risultate significativamente inferiori rispetto al warfarin le emorragie totali (NNT/anno di 29), quelle maggiori (NNT/anno di 154), quelle minori (NNT/anno di 31) e le emorragie intracraniche (NNT/anno di 196).

Il dabigatran al dosaggio di 150 mg x 2 si è dimostrato superiore al warfarin (in range di INR nel 64% del tempo) sull'esito primario (riduzione di stroke + embolie sistemiche): in particolare il valore di Rischio Relativo è stato di 0.66 (95% IC 0.53-0.82), con NNT/anno di 173. Per quanto riguarda gli esiti secondari, ha ridotto rispetto a warfarin i casi di stroke (NNT/anno di 179) e la mortalità CV (NNT/anno di 244), mentre gli infarti del miocardio sono risultati più frequenti (NNH/anno di 476). Per quanto riguarda gli eventi avversi sono risultate statisticamente meno frequenti le emorragie intracraniche (NNT/anno di 227), il totale delle

emorragie (NNT/anno di 58) e quelle minori (NNT/anno di 66); non si è osservata alcuna differenza per quanto riguarda le emorragie maggiori. Le emorragie gastrointestinali sono invece risultate più frequenti rispetto al warfarin (NNH/anno di 204).

RIVAROXABAN

Il Rivaroxaban è stato confrontato con il warfarin per la prevenzione degli ictus ischemici nei pazienti con FA nello studio ROCKET (*Patel MR et al. 2011*).

Studio ROCKET: materiali e metodi

Lo studio è stato condotto in cieco con doppia finzione (double-dummy) su 14.264 pazienti ed ha confrontato rivaroxaban alla dose di 20 mg/die (15 mg nei pz. con clearance della creatinina fra 30-49 ml/min) (7131 pz.), con warfarin alla dose necessaria per mantenere INR fra 2 e 3 (7133 pz.). I criteri di reclutamento prevedevano che i pazienti presentassero una FANV a rischio medio alto di ictus, vale a dire con pregresso ictus o TIA o embolia sistemica oppure 2 dei seguenti fattori di rischio: scompenso cardiaco o FE <30%, ipertensione arteriosa, età >75 anni, diabete mellito. Tali criteri corrispondono sostanzialmente ad un punteggio dello score CHADS₂ >2. In particolare, nessun paziente aveva un punteggio CHADS₂ di 0-1, il 13% un CHADS₂= 2, il 43% un CHADS₂= 3, e il 28% un CHADS₂ ≥ 4. L'età mediana dei pazienti era di 73 anni; il 62% dei pz. aveva in precedenza assunto warfarin.

L'obiettivo dello studio era quello di dimostrare la non inferiorità del rivaroxaban rispetto al warfarin e prevedeva che, una volta dimostrata la non inferiorità, venisse verificata la superiorità.

L'esito primario di efficacia era costituito dalla frequenza di ictus (ischemico o emorragico) + embolismo sistemico; l'esito primario di sicurezza era costituito dalla frequenza di sanguinamenti maggiori e non maggiori, ma clinicamente rilevanti. Gli ictus emorragici erano inclusi sia nell'esito principale sia tra gli eventi avversi di sicurezza. Gli esiti erano valutati dopo un tempo mediano di circa 2 anni di follow up.

Studio ROCKET: risultati

Rivaroxaban 20 mg si è dimostrato non inferiore rispetto al warfarin (con una percentuale mediana di INR in range del 58% del tempo) per l'esito primario di efficacia (riduzione di ictus ischemico o emorragico + embolismo sistemico) con un valore di hazard ratio di 0,79 (95% IC 0,66-0,96) al test di non inferiorità, mentre il test di superiorità non ha evidenziato differenze tra rivaroxaban e warfarin (95% IC 0,75-1,03). Anche per l'esito secondario (mortalità totale) i due farmaci non hanno mostrato differenze (hazard ratio di 0,85; 95% IC 0,70-1,02).

Per quanto riguarda l'esito primario di sicurezza (frequenza di sanguinamenti clinicamente rilevanti maggiori e minori) non ci sono state differenze tra i due farmaci (hazard ratio di 1,03; 95% IC 0,96-1,11) mentre si è avuta una minore frequenza

con rivaroxaban di emorragie intracraniche (NNT/anno di 500) e di emorragie fatali (NNT/anno di 333). I risultati per gli esiti primari di efficacia e di sicurezza non variano in base al valore del CHADS₂ score.

A rivaroxaban è stata recentemente riconosciuta l'indicazione d'uso per i pazienti FANV sottoposti a cardioversione, sulla base dei risultati di uno studio che ha randomizzato 1504 pazienti a rivaroxaban o warfarin in rapporto 2:1 (X-VerT, Cappato R et al, Eur Heart J 2014), che non aveva una potenza statistica sufficiente per dimostrare la non inferiorità del rivaroxaban e che si è limitato a un'analisi descrittiva.

APIXABAN

Apixaban è stato confrontato con il warfarin per la prevenzione degli ictus ischemici nei pazienti con FA nello studio ARISTOTLE (*Granger CB et al. 2011*).

Studio ARISTOTLE: materiali e metodi

Lo studio è stato condotto in cieco con doppia finzione (double-dummy) dei trattamenti su 18.201 pz. ed ha confrontato Apixaban 5 mg x 2 (2,5 mg x 2 nei pz. > 80 anni, peso < 60 kg o creatinina > 1,5 mg/dL) (9.120 pz.) con warfarin alla dose necessaria per mantenere l'INR fra 2 e 3 (9.081 pz.). I criteri di reclutamento prevedevano che i pazienti presentassero una FA/flutter non valvolare associata ad almeno 1 dei seguenti fattori di rischio: età > 75 anni, pregresso stroke o TIA, embolia sistemica, scompenso cardiaco sintomatico negli ultimi 3 mesi o FE < 40%. Tali

criteri corrispondono sostanzialmente ad un punteggio dello score CHADS₂ di almeno 1. In particolare, il 34% dei pazienti aveva un punteggio CHADS₂ di 1, il 36% un CHADS₂= 2, il 30% un CHADS₂ ≥ 3. L'età mediana era di 70 anni. Aveva in precedenza assunto warfarin il 57% dei pazienti.

L'obiettivo dello studio era quello di dimostrare la non inferiorità di apixaban rispetto al warfarin e prevedeva che, una volta dimostrata la non inferiorità, venisse verificata la superiorità.

L'esito principale di efficacia era costituito dalla frequenza di stroke + embolie sistemiche; l'esito principale di sicurezza era costituito dalla frequenza di emorragie maggiori (secondo i criteri dell'International Society of Thrombosis and Hemostasis). Gli esiti erano valutati dopo un tempo mediano di 1,8 anni di follow up.

Studio ARISTOTLE: risultati

Apixaban si è dimostrato superiore al warfarin (con una percentuale mediana di INR in range del 66% del tempo) sull'esito primario di efficacia (riduzione di stroke + embolie sistemiche): in particolare il valore di hazard ratio è stato di 0.79 (95% IC 0.66-0.95) con un NNT/anno di 303. L'apixaban ha dimostrato la superiorità rispetto al warfarin anche sull'esito secondario (riduzione della mortalità totale) con un NNT/anno di 238.

Inoltre con apixaban si è avuta una minore frequenza rispetto al warfarin di:

- emorragie maggiori (NNT/anno di 104)
- emorragie maggiori + le minori clinicamente rilevanti (NNT/anno di 52)

- emorragie intracraniche (NNT/anno di 213).

Un'analisi per sottogruppi ha mostrato, rispetto all'esito primario di efficacia, una maggiore efficacia di apixaban solo nei pazienti con più di 65 anni e nei pazienti con CHADS₂ >3. Per quanto riguarda gli eventi emorragici non si è evidenziata alcuna differenza nei pazienti con meno di 65 anni e nei diabetici.

EDOXYBAN

L'edoxaban è stato confrontato con il warfarin per la prevenzione degli ictus e/o degli eventi embolici sistemici nei pazienti con FA non valvolare nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 (*Giugliano RP et al. 2013*).

Studio ENGAGE AF-TIMI 48: materiali e metodi

Lo studio è stato condotto in cieco con doppia finzione (double-dummy) dei trattamenti su 21.105 pz. con FANV ed ha confrontato edoxaban 60 mg/die (7.035 pz), edoxaban 30 mg/die (7.034 pz) con warfarin alla dose necessaria per mantenere l'INR fra 2 e 3 (7.036 pz.). I dosaggi di edoxaban erano dimezzati nel caso la stima di clearance della creatinina fosse compresa tra 30 e 50 ml/min, o il peso fosse < 60 kg o in caso di uso concomitante di verapamil o chinidina. I criteri di reclutamento prevedevano che i pazienti avessero un valore di CHADS₂ ≥ 2. In particolare, il 77% dei pazienti aveva un punteggio CHADS₂ compreso tra 2 e 3 e il 23% un punteggio ≥ 4.

L'età mediana era di 72 anni. Aveva in pre-

cedenza assunto farmaci AVK il 59% dei pz. L'esito principale di efficacia era costituito dalla frequenza di stroke + embolie sistemiche; l'esito principale di sicurezza era costituito dalla frequenza di emorragie maggiori (classificate secondo i criteri dell'International Society of Thrombosis and Hemostasis). L'obiettivo era dimostrare la non inferiorità di edoxaban rispetto a warfarin; il limite superiore dell'intervallo di confidenza per la non inferiorità era 1,38.

Gli esiti erano valutati dopo un tempo mediano di 2,8 anni di follow up.

Studio ENGAGE AF-TIMI 48: risultati

Edoxaban si è dimostrato non inferiore al warfarin (con una percentuale mediana di INR in range del 68% del tempo) sull'esito primario di efficacia (riduzione di stroke + embolie sistemiche). In particolare, i valori di HR sono di 0,79 (95% IC 0,63-0,99) e 1,07 (0,87-1,31) per i dosaggi da 60 e 30 mg/die, rispettivamente; il test di superiorità tra edoxaban e warfarin (95% IC 0,73-1,04 per il dosaggio di 60 mg/die; 0,96-1,34 per 30 mg/die) mostra il mancato raggiungimento di tale ipotesi.

Edoxaban si è inoltre dimostrato superiore al warfarin sull'esito primario di sicurezza (riduzione dei sanguinamenti maggiori); in particolare, i valori di HR sono di 0,80 (95% IC 0,71-0,91) e 0,47 (0,41-0,55) per i dosaggi da 60 e 30 mg/die, con NNT per anno di 147 e di 55, rispettivamente. Tra gli esiti secondari, edoxaban ha mostrato di ridurre rispetto al warfarin:

- le emorragie maggiori + le minori clini-

camente rilevanti (NNT/anno di 52 e 20 rispettivamente per 60 e 30 mg/die);

- le emorragie intracraniche (NNT/anno di 218 e 170 per 60 e 30 mg/die);
- Le emorragie intracraniche fatali (NNT/anno di 834 e 527 per 60 e 30 mg/die);
- l'ictus emorragico (NNT/anno di 477 e 323 per 60 e 30 mg/die);
- mentre l'incidenza di emorragie gastrointestinali è superiore al warfarin per il dosaggio di 60 mg/die (NNH/anno = 358) e inferiore per il dosaggio di 30 mg/die (NNT/anno = 244).

Un'analisi per sottogruppi (*Kato ET et al, J Am Heart Assoc. 2016*) ha mostrato che l'età non influisce sugli esiti in modo statisticamente significativo (valutando volta per volta i risultati in sottogruppi di pazienti con più di 75, 80 e 85 anni rispetto al resto dei pazienti).

Un'altra analisi per sottogruppi (*O'Donoghue ML et al, Eur Heart J 2015*) ha evidenziato che la maggiore efficacia sullo stroke (sia ischemico che emorragico) della dose di 60 mg/die di edoxaban rispetto a warfarin si osserva nei pz. naive (che non avevano usato AVK in precedenza), ma non nei pazienti già in AVK.

NAO: qualità complessiva delle evidenze e loro trasferibilità nella realtà della Regione Emilia Romagna

La qualità complessiva delle evidenze rappresenta un parametro molto importante nella definizione di raccomandazioni sia per

quanto riguarda la direzione (negativa o positiva) sia per quanto riguarda la forza della raccomandazione, ovvero quanto siamo sicuri di produrre più benefici che rischi/danni ai pazienti e a quale quota di pazienti eleggibili al trattamento si possa raccomandare o meno di utilizzare uno specifico farmaco.

Di seguito si sintetizzano i dati per quanto riguarda la qualità metodologica dei singoli studi registrativi dei NAO (risk of bias), ed anche per quanto riguarda due altre importanti dimensioni, che sono la coerenza tra gli studi e se vi siano problemi di trasferibilità o applicabilità dei risultati.

Validità interna (risk of bias)

Tutti gli studi si sono posti come primo obiettivo la non-inferiorità rispetto al warfarin con un margine molto cauto (si accettava un intervallo di confidenza fino a 1,46): questa analisi più conservativa ha mostrato che i NAO valutati sono non inferiori al warfarin. Raggiunta la non inferiorità sono state fatte anche analisi di superiorità per verificare se vi era una maggiore efficacia del NAO rispetto al warfarin. Sull'esito primario composito di efficacia (stroke + embolie sistemiche); solo dabigatran 150 mg bis in die ed apixaban 5 mg bis in die si sono dimostrati superiori al warfarin, con una riduzione assoluta rispettivamente dello 0.58% per anno e dello 0.33% per anno.

Trasferibilità (validità esterna)

Gli studi sono stati effettuati su popolazioni molto selezionate e potenzialmente molto eterogenee fra loro in quanto pro-

venienti da moltissimi centri (oltre mille per ogni studio) appartenenti a molti Paesi (40-50) anche molto differenti fra loro per quanto riguarda i contesti socio-assistenziali. Tale selezione rende la popolazione studiata poco rappresentativa della popolazione dei pazienti italiani affetti da FA, in particolare per quanto riguarda i pazienti di età avanzata; l'età media dei pazienti nei quattro studi registrativi va infatti dai 70 ai 73 anni.

Pur dato atto che si tratta di studi clinici di ampie dimensioni che rappresentano un grande investimento in termini di informazioni disponibili va sottolineato che il confronto tra i NAO e il warfarin dipende anche dalla qualità media del controllo ottenuto con warfarin che negli studi oscilla fra un TTR di 58% e di 68%. L'efficacia e la sicurezza ottenuta dagli studi nel confronto col warfarin sono scarsamente trasferibili in presenza di TTR inferiori o superiori. A proposito di questo importante aspetto va ricordato il dato citato nella introduzione sulla qualità del trattamento con AVK nella Regione Emilia Romagna, che secondo i dati rilevati da FCSA su 13 centri risulta essere elevata, con un TTR medio del 69%. Poiché negli studi registrativi dei NAO il TTR medio è stato del 55% per Rivaroxaban, del 62% per Apixaban, del 64% per Dabigatran e del 65% per Edoxaban, il dato relativo a questi 13 Centri dell'Emilia Romagna li pone a un livello analogo o migliore rispetto a quello degli studi sopra citati.

Questo dato merita alcuni ulteriori commenti. Da un lato è un elemento molto po-

sitivo in quanto è in controtendenza rispetto al rapporto usuale fra studi e pratica clinica, in cui gli studi solitamente ottengono migliori capacità di controllo e performance. Questo eccellente TTR suggerisce però cautela (a favore del warfarin) nel trasferimento dei dati degli studi clinici sui NAO in quanto la sovrapponibile efficacia e sicurezza è stata dimostrata rispetto a TTR sostanzialmente inferiori; il rapporto beneficio/rischio tra NAO e warfarin (da pratica clinica quotidiana) può essere quindi meno favorevole ai NAO in presenza di un buon controllo della TAO (con TTR medio >60%). Poiché però tale dato è limitato a circa un terzo della popolazione dell'Emilia Romagna in trattamento con AVK la sua trasferibilità a tutta la popolazione trattata in Emilia Romagna non può essere automatica.

Un ulteriore elemento di cui tener conto è la notevole differenza fra la popolazione arruolata negli studi RE-LY ed ARISTOTLE rispetto agli studi ROCKET e ENGAGE AF-TIMI. Infatti, la quota di pazienti a più elevato rischio embolico, corrispondenti ad un punteggio CHADS₂ ≥ 3, era intorno al 30% nei primi due studi, mentre nell'ENGAGE era del 53% e nel ROCKET dell'87%. Inoltre gli studi ROCKET ed ENGAGE non avevano arruolato pazienti a rischio embolico basso, corrispondenti ad un punteggio CHADS₂ = 1, che invece costituivano il 30% circa della popolazione degli altri due studi e avevano arruolato una percentuale all'incirca doppia di pazienti scompensati.

Ultimo elemento da considerare rispetto alla trasferibilità dei risultati riguarda il dosaggio dei NAO; nella pratica clinica stanno emergendo abitudini prescrittive che tendono a sottodosare questi farmaci, in assenza delle motivazioni cliniche per cui tale dosaggio è stato previsto.

Coerenza tra gli studi clinici (*consistency*)

I NAO presentano alcune differenze in termini di meccanismo di azione, via di eliminazione, emivita, ed interazioni farmacologiche.

Tuttavia, come sottolineato nella metanalisi di *Dentali F et al. 2012*, agiscono tutti sulla via comune della coagulazione, quindi sull'obiettivo finale, vale a dire la prevenzione della formazione del trombo, per cui dal punto di vista clinico hanno effetti simili. Una prima metanalisi (*Adam SS et al. 2012*) ha esaminato i dati relativi all'uso di dabigatran, rivaroxaban e apixaban sia nella FA sia nel trattamento del tromboembolismo venoso. Limitando l'osservazione al solo ambito della FA non valvolare, gli Autori concludevano che l'uso dei NAO determinava una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause (RR, 0.88, 95% CI, 0.82 - 0.96; evidenza forte; buona coerenza) e degli ictus emorragici (RR, 0.48, 95% CI, 0.36 - 0.62; evidenza moderata; qualche incoerenza), ma non del rischio di ictus ischemico (RR, 0.89, 95% CI, 0.78 - 1.02; evidenza moderata; qualche incoerenza). In altri termini, l'utilizzo dei NAO consente, secondo questa metanalisi, di evitare 4 morti e 8 ictus emorragici ogni 1000 pa-

zienti con FA trattati per circa 2 anni con NAO rispetto a AVK.

Una successiva revisione sistematica della letteratura di Dentali (*Dentali F et al. 2012*), che comprendeva anche l'edoxaban, mostrava che l'uso dei NAO è associato ad una riduzione significativa del rischio relativo di mortalità totale (0.89, 95% CI, 0.83 - 0.96; ARR 0.41%), di mortalità cardiovascolare (RR 0.89, 95% CI, 0.82 - 0.98; ARR 0.20%) e dell'esito composito di ictus ischemico o embolismo sistemico (RR 0.77, 95% CI, 0.70 - 0.86; ARR 0.73%), oltre che ad una riduzione significativa del rischio di emorragia intracranica (RR 0.46, 95% CI, 0.39 - 0.56; ARR 0.71%) e di emorragia maggiore (RR 0.86, 95% CI, 0.80 - 0.93; ARR 0.64%). Anche una successiva revisione sistematica con metanalisi (*Ruff CT et al, Lancet 2014*) ha sostanzialmente confermato questi risultati. In altri termini, l'utilizzo dei NAO consente ad esempio (utilizzando la metanalisi di Dentali come base di dati) di evitare 4 morti, di cui 2 per cause vascolari, 7 eventi ischemici (ictus ed embolie arteriose periferiche), 7 emorragie intracraniche e 6 emorragie maggiori ogni 1000 pazienti trattati con NAO rispetto a AVK. Le metanalisi dei 4 studi di fase 3 indicano che i vantaggi rispetto al warfarin in termini di efficacia e sicurezza appaiono consistenti per tutti i NAO.

Per quanto riguarda specifiche tipologie di pazienti, non sembrano emergere sostanziali differenze tra i diversi sottogruppi.

Fa eccezione l'analisi per livello di TTR: solo il sottogruppo con TTR < 66% mantie-

ne un vantaggio dei NAO sul warfarin rispetto ai sanguinamenti maggiori (Ruff CT et al, Lancet 2014).

In assenza di studi di confronto diretto tra i diversi NAO e considerando le differenze nelle popolazioni trattate nei 4 studi registrativi, (valori del CHADS₂ score e del TTR nel gruppo warfarin) non è possibile concludere sull'esistenza di differenze di efficacia o sicurezza tra i 4 principi attivi disponibili.

Va comunque esplicitato che nei singoli studi di confronto verso warfarin:

- Dabigatran (150mg/die) e apixaban (5mg/die) raggiungono la significatività statistica nel test di superiorità sull'indicatore composito ictus + embolie sistemiche,
- apixaban (5 mg/die), edoxaban (30 e 60 mg/die) e dabigatran (110 mg x 2/die) raggiungono la significatività statistica relativamente ai sanguinamenti maggiori,
- solo per il dabigatran è attualmente disponibile un antidoto (idarucizumab) anche se le prove di efficacia ad oggi disponibili su tale farmaco sono esigue. Vedi documento regionale di indirizzo n. 228 "Indicazioni sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali.

I dati degli studi osservazionali

Sono stati pubblicati diversi studi osservazionali (Larsen TB et al, 2016; Wang SV et al, 2016; Maura G et al, 2015; Lauffenburger JC et al, 2015; Larsen TB et al. 2013) con l'obiettivo di valutare gli esiti nella pratica clinica quotidiana dove la tipo-

logia dei pazienti, la compliance, il monitoraggio e l'uso concomitante di altri farmaci non sono così controllati come nei trial clinici. Questo tipo di valutazione potrebbe permettere un confronto più realistico considerando ad esempio che i pazienti che assumono NAO non sono monitorati così intensamente come negli studi registrativi e che i pazienti in AVK potrebbero da un lato soffrire maggiormente di problemi di interazioni farmacologiche, e dall'altro avere un TTR migliore rispetto alla media dei centri che hanno arruolato i pazienti per gli studi registrativi. Tuttavia, nonostante le procedure statistiche di aggiustamento/appaiamento applicate, non si può escludere che il confronto degli esiti nei pazienti che assumono NAO o AVK sia influenzato

dalle diverse caratteristiche dei pazienti stessi, che potrebbero influenzare le scelte terapeutiche del clinico e i conseguenti risultati. Per questo i risultati degli studi osservazionali rispetto all'efficacia clinica, spesso finanziati dalle ditte produttrici dei farmaci, possono integrare, ma non sostituire quelli dei trial, pur rappresentando una fonte di ipotesi e "warning" ed il loro utilizzo dovrebbe sempre avvenire nel contesto delle evidenze disponibili. In generale comunque, per i NAO, gli studi osservazionali disponibili forniscono dati che in buona parte confermano quelli degli RCT rispetto agli esiti di efficacia e di sicurezza, pur essendo non omogenei e talora contraddittori.

In sintesi

- Nonostante l'elevato numero di pazienti studiati negli RCT che hanno confrontato NAO e AVK per la prevenzione del tromboembolismo nei pazienti con FA non valvolare, si può affermare che la qualità complessiva delle prove di efficacia è moderata in quanto:
 - questi RCT hanno studiato popolazioni molto eterogenee e in contesti socio-assistenziali molto diversi e quindi poco rappresentative della popolazione italiana in generale e della Regione Emilia Romagna in particolare, quindi scarsamente trasferibili;
 - nello stesso tempo in questi RCT alcune categorie di soggetti ampiamente presenti nella pratica clinica quotidiana, come ad esempio i pazienti con ridotta funzionalità renale o con basso o elevato peso corporeo (<60 >100 kg) erano scarsamente rappresentate.
- Nelle popolazioni studiate i NAO hanno mostrato alcuni benefici o minori rischi anche quando la qualità del trattamento con AVK non era ottimale, pertanto i benefici evidenziati dagli studi potrebbero essere dovuti alla performance non ottimale ottenuta con gli AVK.
- In assenza di RCT di confronto diretto tra i quattro NAO attualmente disponibili, e considerando le differenze nelle popolazioni dei 4 studi registrativi, non è possibile affermare la superiorità dell'uno rispetto all'altro.

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base delle evidenze attualmente disponibili ed in continua evoluzione, ritiene che **il trattamento con NAO è preferibile**:

- 1 Nei pazienti già in trattamento con AVK** se negli ultimi 6 mesi il TTR* è stato $\leq 60\%$, o in alternativa, la percentuale dei controlli in range è stata $\leq 50\%$.

Il GdL, ritiene che nei pazienti con TTR $>60\%$ **il NAO è da preferire in caso di**:

- difficoltà logistico-organizzativa ad eseguire un adeguato monitoraggio di INR o condizioni cliniche particolari che rendono gravosa la terapia con AVK. **Tale scelta dovrà fare riferimento alle strategie definite nelle singole Aziende Sanitarie;**
- difficoltà nell'aggiustamento delle dosi di AVK in particolare quando sono molto basse ($< 8,75$ mg/sett. warfarin; < 6 mg/sett. acenocumarolo);
- comparsa di emorragie maggiori in corso di INR sovra terapeutico.

- 2 Nei pazienti di nuova diagnosi nei seguenti casi:**

- pazienti in FA da tempo indeterminato, in profilassi trombo-embolica con il solo antiaggregante (ASA, ticlopidina ecc.);
- difficoltà logistico-organizzativa ad eseguire un adeguato monitoraggio di INR. **Tale scelta dovrà fare riferimento alle strategie definite nelle singole Aziende Sanitarie;**
- condizioni cliniche particolari che rendono gravosa o non accettabile da parte del paziente la terapia con AVK;
- pazienti ad alto rischio di interazioni farmacologiche con gli AVK;
- pregressa emorragia intracranica o situazioni cliniche associate ad elevato rischio di sanguinamento intracranico (es. presenza di micro sanguinamenti alla RMN) quando la terapia anticoagulante è ritenuta indispensabile per un rischio embolico molto elevato;
- FA di nuova diagnosi da sottoporre a cardioversione elettrica programmata.

* TTR = Time in Therapeutic Range (%)

Data l'assenza di studi clinici di confronto diretto tra i quattro NAO attualmente disponibili, e considerando le differenze nelle popolazioni dei 4 studi registrativi (in particolare diversi valori del CHADS₂ score e del TTR nel gruppo di controllo con warfarin), non è possibile affermare la superiorità dell'uno rispetto all'altro.

Il Gruppo di lavoro pertanto, in assenza di prove dirette di superiorità di un NAO rispetto all'altro, ritiene che per l'uso prevalente e nel rispetto delle specificità di ciascun farmaco, nella scelta del NAO da utilizzare si debba tener conto anche del **rapporto costo/opportunità**.

Commenti alle singole raccomandazioni

▶ **pazienti già in trattamento con AVK** se negli ultimi 6 mesi il TTR è stato < 60% , o in alternativa, la percentuale dei controlli in range è stata < 50%.

La qualità del controllo della terapia con AVK, intesa come Time in Therapeutic Range (TTR), è un elemento che condiziona in modo determinante l'efficacia e la sicurezza di tale trattamento. Nella Regione Emilia Romagna (RER) il dato sulla qualità della terapia con AVK è disponibile solo per una quota relativamente piccola dei pazienti. Infatti, dai dati di consumo dei farmaci nella RER la prevalenza dei pazienti in terapia con AVK per qualunque indicazione è pari all'1.9% della popolazione generale (nel 2008 erano in trattamento con AVK circa 84.000 paz.). Questo dato è in linea con la prevalenza riscontrata nella provincia di Parma, nella quale esiste un unico data base provinciale dei pazienti in terapia con AVK, nel quale per una popolazione provinciale di 445.283 individui risultano 9.194 soggetti in terapia anticoagulante orale (TAO) (per tutte le diverse indicazioni), pari ad una prevalenza di utilizzo del 2.1%. Nonostante questa ampia diffusione della TAO, sono disponibili dati affidabili sulla qualità del trattamento solo per meno della metà dei pazienti che assumono AVK nella RER; come detto, la rilevazione su 13 centri che aderiscono al controllo di qualità della FCSA, pari a 31.577 pazienti, mostra per i pazienti in TAO per FA dopo il 3° mese

dall'inizio del trattamento, un valore di Time in Therapeutic Range (TTR) pari al 69%.

Alla luce di queste considerazioni il GdL sottolinea l'esigenza che chiunque gestisca pazienti in TAO debba poter documentare la qualità del trattamento, intesa come Time in Therapeutic Range (TTR) calcolato secondo le raccomandazioni di letteratura (*Rosendaal FR et al. 1993*) e incidenza di complicanze emorragiche e trombotiche.

La possibilità di disporre di una adeguata documentazione del TTR del paziente è anche un requisito indispensabile per potere decidere se preferire o meno i NAO rispetto agli AVK, in quanto i dati di letteratura indicano che i vantaggi dei NAO risentono della qualità della terapia con warfarin.

Un'analisi di sottogruppi dello studio RE-LY ha infatti analizzato l'efficacia e la sicurezza di dabigatran in relazione al TTR medio per Centro di riferimento (cTTR) distinguendoli in: < 57%, fra 57% e 65%, fra 65% e 72% e > 72%. All'analisi multivariata, il cTTR era la caratteristica più importante associata alla variabilità individuale del TTR (iTTR), e l'iTTR era fortemente associato ad efficacia e sicurezza del trattamento con AVK. Infatti, nella coorte di pazienti dello studio RE-LY trattata con warfarin, si notava una associazione fra quartili di iTTR e gli end point di ictus + embolismo sistemico, emorragia maggiore, mortalità totale e l'esito composito di ictus + embolia siste

mica + embolia polmonare, + morte + emorragia maggiore (Wallentin L et al. 2010).

L'analisi di Wallentin non dimostrava una significativa interazione fra il TTR per Centro e l'efficacia di Dabigatran in termini di prevenzione di ictus e di embolie periferiche, né per la sua sicurezza rispetto alle emorragie intracraniche. Questo lavoro invece, dimostrava che vi era una significativa interazione fra TTR per Centro e le emorragie maggiori (relativamente a Dabigatran 150 mg x 2) e il "beneficio clinico netto" (outcome composito non pesato della riduzione di ictus, embolie periferiche, embolie polmonari, infarto del miocardio, morte ed emorragie maggiori) (Wallentin et al. 2010).

In altre parole, l'analisi di Wallentin indica che i vantaggi di Dabigatran rispetto a warfarin per alcuni esiti sono maggiori nei Centri con un cattivo controllo dell'INR rispetto a quelli con un buon controllo della TAO. Questo significa che gli standard locali di trattamento possono influenzare il rapporto rischio/beneficio di dabigatran nei confronti di warfarin. Infatti, i dati dello studio RE-LY mostrano che Dabigatran 150 mg x 2 è associato ad una maggiore efficacia rispetto al warfarin per quanto riguarda la riduzione di ictus ed embolie periferiche nei soggetti con TTR <65%, ma non in quelli con un miglior controllo della terapia anticoagulante. Lo stesso dosaggio di Dabigatran era associato a meno emorragie maggiori rispetto al warfarin nei pazienti con TTR <57%, e uguale in quelli con

valori di TTR superiori.

Per quanto riguarda Rivaroxaban, i dati dello studio ROCKET mostrano che il farmaco ha dimostrato uguale efficacia rispetto al warfarin per tutti i quartili di TTR per Centro sperimentatore, ma più emorragie in presenza di un eccellente controllo della terapia con warfarin [con TTR fra 65.7% e 100%, HR per l'esito composito di emorragia maggiore e non maggiore, clinicamente rilevante era 1.23 (95%CI 1.08, 1.4)].

Infine, per quanto riguarda Apixaban, i dati dello studio ARISTOTLE mostrano che il farmaco era associato ad una maggiore efficacia rispetto al warfarin nei soggetti con TTR <58%, ma non in quelli con un miglior controllo della terapia anticoagulante. Inoltre Apixaban era associato a meno emorragie maggiori e meno ictus emorragici rispetto al warfarin nei pazienti con TTR <65%, ma uguale in quelli con valori di TTR superiori. (Australian Government Department of Health and Ageing 2012).

Sulla base delle evidenze sovra esposte il GdL ritiene prioritario ottimizzare l'uso dei trattamenti anticoagulanti già in atto con AVK, attraverso una puntuale ricognizione dei soggetti/Centri che gestiscono tali terapie ed una verifica della qualità media del trattamento, offrendo nel contempo strumenti utili per migliorare i programmi di gestione della terapia anticoagulante con questi farmaci.

L'istituzione di programmi strutturati di controllo della terapia anticoagulante indicano che è possibile ottenere TTR più elevati, e quindi maggiore efficacia e sicurezza

degli AVK (*Wan et al 2008*). E' quindi possibile ottenere un miglior controllo della terapia con AVK attraverso l'adozione di appropriati strumenti di supporto (*Australian Government Department of Health and Ageing 2012*). Il GdL auspica quindi l'istituzione di un sistema di monitoraggio regionale dei trattamenti antitrombotici, aperto a tutti i soggetti che prescrivono tali terapie, con l'obiettivo finale di ridurre la variabilità fra soggetti prescrittori e di raggiungere un valore documentato di TTR medio per prescrittore almeno del 60%. Il GdL, alla luce di quanto espresso sopra, suggeri-

sce quindi il passaggio ai NAO per i pazienti già in trattamento con AVK e con un valore di TTR <60%.

Tale scelta deriva dall'intento di utilizzare un unico parametro che possa prendere in considerazione gli aspetti di efficacia e sicurezza dei NAO e appare maggiormente in linea con i dati di letteratura rispetto a quello indicato dai AIFA nel PT (i NAO non vengono concessi a carico del SSN per TTR >70%).

In sintesi,

L'analisi dei dati degli studi registrativi mostra che c'è una tendenza complessiva a un minor vantaggio dei NAO rispetto al warfarin in termini di efficacia in presenza di valori elevati di cTTR. Nello stesso tempo in presenza di valori elevati di cTTR il beneficio offerto dai NAO in termini di riduzione delle emorragie maggiori scompare.

I NAO sono per contro associati a minor incidenza di emorragie intracraniche rispetto al warfarin anche in presenza di valori elevati di cTTR.

► Difficoltà logistico-organizzativa ad eseguire un adeguato monitoraggio di INR (tale scelta dovrà fare riferimento alle strategie definite nelle singole Aziende Sanitarie)

Il GdL concorda che i NAO possono costituire una opportunità per un efficace trattamento anticoagulante anche per i pazienti finora esclusi dal trattamento con AVK per problematiche organizzative, ma che ciò non deve modificare la attuale pratica clinica che mantiene negli AVK il trattamento di riferimento sia nei pazienti naive sia in quelli in trattamento.

Il GdL suggerisce quindi cautela e attenta valutazione di ogni singolo caso prima di proporre il passaggio ai NAO di pazienti in terapia con AVK seguiti con monitoraggio domiciliare, verificando preliminarmente che essi possano avere una adeguata e continuativa assistenza sia dal punto di vista medico che da quello familiare.

L'identificazione puntuale di questi pazienti deve avvenire da parte di ogni Azienda Sanitaria mediante criteri espliciti e che tengano conto, oltre che della situazione organizzativa locale, di criteri di sicurezza dei pazienti, di accessibilità delle cure e di equità nei trattamenti.

Sarà compito delle singole Aziende Sanitarie identificare il percorso di presa in carico dei pazienti in trattamento anticoagulante e l'articolazione territoriale della rete per la gestione di tali terapie, che dovrà essere modellata a livello locale su scala geografica con estensione rapportata alle esigenze specifiche.

Per ogni punto della rete devono essere definiti i *setting* assistenziali, i responsabili coinvolti e le modalità di interazione fra gli operatori interessati. La realizzazione della rete locale e le sue caratteristiche dovranno

non essere esplicitate in un documento applicativo locale prodotto da ogni Azienda Sanitaria.

Per quanto riguarda i pazienti costretti ad un monitoraggio domiciliare della TAO, il GdL, pur consapevole dei rilevanti problemi logistico-organizzativi che tali pazienti pongono alle strutture sanitarie, ritiene doveroso ricordare che si tratta per lo più di pazienti anziani, con numerose comorbidità e complessivamente fragili, vale a dire una popolazione poco o nulla rappresentata negli studi registrati, e per la quale rischi e benefici dei NAO rispetto agli AVK rimangono ancora da dimostrare con sicurezza. Inoltre il monitoraggio periodico dell'INR può costituire in questi pazienti una utile opportunità di verifica dello stato generale di salute.

► Comparsa di emorragie maggiori in corso di INR sovra terapeutico

Il rischio di emorragia maggiore aumenta come noto in modo quasi esponenziale con l'aumentare del valore di INR (*Keeling D et al. 2011; Ageno W et al. 2012*), ed è possibile che alcune delle condizioni cliniche che più frequentemente si associano a sovrado-saggio degli AVK (ad es. scompenso cardiaco) possano ripresentarsi più volte in alcuni pazienti. In questi soggetti, qualora i valori sovratrapeutici di INR siano associati ad emorragie maggiori, i NAO possono costituire una ragionevole alternativa terapeutica agli AVK.

- ▶ Pazienti in FA da tempo indeterminato, in profilassi trombo-embolica con il solo antiaggregante.

E' ampiamente dimostrato che la terapia antiaggregante conferisce una protezione limitata e decisamente inferiore agli AVK rispetto al rischio di cardioembolismo nei pazienti con FA, e pertanto questa non è da considerare un trattamento indicato per questo scopo. Le più recenti LG dell'European Society of Cardiology raccomandano con bassa forza (IIa) l'antiaggregazione singola o duplice (ASA + clopidogrel) solo per quei pazienti che rifiutano qualunque trattamento anticoagulante (Camm AJ, et al. 2012). Nello stesso tempo è noto che una quota rilevante (secondo alcune casistiche dal 30% al 50%) di pazienti che presentano una indicazione ad una terapia anticoagulante in base alla classe di rischio tromboembolico di fatto viene posta in terapia antiaggregante (Mazzaglia G et al. 2010); spesso tale scelta è dovuta a problematiche logistiche legate al monitoraggio della terapia con AVK.

Il GdL ritiene che, per i pazienti con fibrillazione atriale non valvolare con rischio embolico elevato [corrispondente a un punteggio di CHADS2 ≥ 1 o di CHA2DS2-VASc ≥ 2] e che sono inappropriatamente in trattamento con antiaggreganti per la prevenzione del cardioembolismo deve essere valutata la scelta di un farmaco anticoagulante (AVK o NAO).

Nello stesso tempo va ricordato che nei

pazienti in trattamento con ASA per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica e che sviluppano FA la sola terapia con AVK si è dimostrata parimenti efficace di quella antiaggregante [WARIS]. Non vi sono dati che consentano di sospendere l'ASA e continuare con il solo NAO in questi pazienti.

La decisione di scegliere l'uno o l'altro schema terapeutico dovrà considerare il bilancio rischio/beneficio delle due scelte (solo AVK vs. NAO+ASA).

- ▶ Pregressa emorragia intracranica quando la terapia anticoagulante è ritenuta indispensabile per un rischio embolico molto elevato.

Il GdL suggerisce grande cautela prima di iniziare o riprendere qualunque terapia anticoagulante nei pazienti con pregressa emorragia intracranica (EIC), specie se spontanea.

In generale tali terapie sono sconsigliabili in questi pazienti, per l'elevato rischio di recidiva emorragica e per le gravi conseguenze in termini di mortalità e disabilità degli ictus emorragici.

Nel caso in cui si decida che il rischio embolico sia così elevato da giustificare una terapia anticoagulante, il GdL raccomanda l'uso di un NAO, in quanto tali farmaci hanno dimostrato in tutti gli studi una consistente riduzione nell'incidenza di EIC.

Tutte le LG raccomandano di considerare con grande cautela qualunque terapia anticoagulante nei pazienti con storia di EIC. Infatti, pur non essendovi stime precise del rischio di recidiva di EIC, dati sufficientemente affidabili lo stimano intorno al 2% anno (Zia E et al. 2009) con un Rischio Rela-

tivo di circa 5 volte nei pazienti che riprendono la terapia anticoagulante (Majeed A et al. 2010). Pertanto si ribadisce la necessità di bilanciare accuratamente rischi e benefici nei pazienti con storia di EIC da sottoporre a terapia anticoagulante, riservandola ai soli casi nei quali il rischio trombo embolico sia elevatissimo. A questo proposito può essere utile ricordare che lo score CHADS2 assegna un punteggio di 2 ad un pregresso ictus, sottolineandone l'estrema importanza come fattore di rischio embolico. Tutti e 3 gli studi con i NAO prevedevano come criterio di esclusione una storia di pregressa emorragia intracranica. Tuttavia, il vantaggio in termini di minor incidenza di EIC rispetto al warfarin appare consistente per tutti e 3 i farmaci anche in analisi di diversi sottogruppi di pazienti, e di entità tale da farli preferire al trattamento con dicumarolici qualora si decida di intraprendere una terapia anticoagulante in un paziente con pregressa EIC.

► In caso di FA di nuova diagnosi da sottoporre a cardioversione elettrica programmata

Il GdL giudica ragionevole l'utilizzo dei NAO al posto degli AVK nei pazienti con FA da sottoporre a cardioversione elettrica programmata, in quanto ritiene che questo possa comportare benefici per i pazienti in termini di organizzazione dei percorsi e di riduzione del tempo trascorso in aritmia.

La cardioversione, elettrica o farmacologica, a ritmo sinusale nei pazienti con fibrillazione atriale può essere complicata da eventi tromboembolici, e pertanto la TAO

precardioversione è necessaria per tutti i pazienti con FA persistente.

Le raccomandazioni attuali prevedono che il tentativo di cardioversione di una FA insorta da più di 48 ore sia preceduto, indipendentemente dal rischio embolico del paziente, da almeno 3 settimane di anti-coagulazione "a regime" (di solito 3 controlli settimanali consecutivi del TP con INR compreso tra 2 e 3). Nella pratica clinica la preparazione di un paziente alla cardioversione elettrica con gli AVK necessita quindi di almeno 5 - 6 settimane. Il tempo che intercorre tra l'indicazione alla cardioversione e l'esecuzione della stessa è molto importante in quanto abbreviare la durata dell'aritmia può portare ad un beneficio in termini di efficacia della CVE e del mantenimento del RS.

Per quanto riguarda i dati da studi clinici su questa tipologia di pazienti, tutti i NAO sono stati valutati rispetto ad esiti di efficacia e sicurezza con sottoanalisi, studi post-hoc o studi clinici ad hoc su pazienti sottoposti a cardioversione elettrica, in particolare:

- un sottostudio dello studio RE-LY (Nagarakanti R 2011) su 1.983 pazienti trattati con entrambi i dosaggi disponibili di dabigatran o warfarin;
- un'analisi post-hoc dello studio ARI-STOTLE (Flaker G 2014) su 540 pazienti trattati con apixaban o warfarin;
- lo studio ad hoc X-VerT (Cappato R 2014) su 1.504 pazienti di confronto fra rivaroxaban e AVK;
- lo studio ad hoc ENSURE AF (Goette A 2016) su 2.199 pazienti di confronto fra edoxaban ed enoxaparina/warfarin.

Tutti questi studi in realtà sono descrittivi perché non avevano una numerosità sufficiente per dimostrare ipotesi di superiorità o non inferiorità.

Al momento, solo la scheda tecnica di rivaroxaban prevede la possibilità sia di iniziare che di continuare il farmaco nei pazienti che necessitano di cardioversione; per dabigatran e apixaban è prevista per tali pazienti solo la continuazione della terapia, mentre la scheda tecnica dell'edoxaban non riporta attualmente alcuna indicazione a questo proposito.

► Condizioni cliniche particolari che rendono gravosa o non accettabile da parte del paziente la terapia con AVK

In una quota minoritaria di pazienti è possibile che la concomitanza di situazioni cliniche particolari renda particolarmente gravosa la terapia con AVK: a titolo di esempi, si possono citare i pazienti in nutrizione parenterale obbligata per sindrome da intestino corto. In questi casi, qualora la terapia anticoagulante sia ritenuta indicata in base al rapporto rischio/beneficio, i NAO possono costituire una valida alternativa agli AVK.

Analoghe considerazioni possono valere per quei pazienti che assumono dosi estremamente basse di AVK (orientativamente, <8,25 mg/sett. warfarin; <6 mg/sett. acenocumarolo) e nei quali è prevedibile che si possano incontrare particolari difficoltà nell'aggiustamento delle dosi e quindi nel garantire buoni valori di TTR.

► Pazienti ad alto rischio di interazioni farmacologiche con gli AVK

Esiste un lungo elenco di farmaci per i quali sono state segnalate interazioni, più o meno clinicamente rilevanti, con gli AVK, sia nel senso di potenziamento sia di inibizione dell'effetto (*Holbrook AM et al. 2005*). Il GdL ritiene che, per i pazienti con FA non valvolare che necessitano di terapia anticoagulante e che devono effettuare trattamenti farmacologici fortemente interferenti con gli AVK, i NAO possono costituire una valida opzione terapeutica.

Nello stesso tempo il GdL ricorda che anche per i NAO sono state segnalate interazioni farmacologiche potenzialmente pericolose, e che la letteratura sull'argomento è ancora in divenire, ed è quindi possibile che con la maggiore diffusione di questi farmaci vengano individuate altre interazioni clinicamente rilevanti. Va inoltre ricordato che, a differenza degli AVK, non è attualmente disponibile un monitoraggio affidabile dell'attività anticoagulante dei NAO.

Quesito 3

In quali pazienti gli AVK sono preferibili?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base dei limiti delle evidenze attualmente disponibili per i NAO ritiene che **il trattamento con AVK è raccomandato per:**

- pazienti in doppia antiaggregazione
- pazienti con pregressa emorragia maggiore gastrointestinale (*vedi testo*)
- Pazienti già in terapia con AVK nei quali il controllo dei parametri coagulativi è ottimale (TTR > 60%, o in alternativa, percentuale dei controlli in range > 50%) in assenza di barriere logistico organizzative.

Commenti alle singole raccomandazioni

▶ Pazienti in doppia aggregazione

Nei pazienti in doppia antiaggregazione il GdL raccomanda, di preferire gli AVK rispetto ai NAO, almeno finché non saranno disponibili maggiori dati sulla sicurezza di questi ultimi in associazione a doppia antiaggregazione.

L'evenienza di una doppia terapia antiaggregante in aggiunta alla terapia dicumarolica per periodi più o meno brevi è ormai di riscontro frequente (nei pazienti portatori di stent coronarici) ed è notoriamente associata ad un rischio emorragico più elevato rispetto alle singole terapie, nell'ordine del 2% di emorragie maggiori nel primo mese e del 12% nel primo anno (*Paikin JS et al. 2010*).

Per quanto riguarda lo studio RE-LY con dabigatran, la doppia antiaggregazione non viene esplicitamente menzionata fra i criteri di esclusione e non sono pubblicati dati relativi a eventuali pazienti inclusi.

Negli studi ROCKET con rivaroxaban e ARISTOTLE con apixaban l'uso di aspirina in associazione a tienopiridine era stato considerato come un criterio di esclusione.

Attualmente quindi mancano dati sulla sicurezza d'uso della doppia terapia antiaggregante con i NAO, soprattutto relativamente al rischio emorragico.

▶ Pazienti con pregressa emorragia maggiore gastrointestinale

Il GdL raccomanda una particolare cautela prima di iniziare una terapia anticoagulante nei pazienti con pregressa emorragia gastrointestinale maggiore.

Nel caso in cui tale terapia venga iniziata, si suggerisce di preferire il trattamento con AVK rispetto ai NAO, purché possa essere condotto in modo adeguato e con buona qualità terapeutica (TTR ≥ 65%). La ragione di tale scelta è da ricercarsi nei dati di letteratura che indicano in generale una maggiore frequenza di emorragie gastrointestinali maggiori con i NAO rispetto al warfarin, oltre alla possibilità di monitorare l'effetto del farmaco anticoagulante.

La pregressa emorragia gastrointestinale sia negli studi, sia nella pratica clinica è fra

le condizioni che impongono di considerare con cautela qualunque terapia anticoagulante. Tali condizioni infatti hanno rappresentato un criterio di esclusione in tutti gli studi registrativi dei nuovi anticoagulanti orali. Gli studi clinici disponibili hanno altresì evidenziato differenze per quanto riguarda l'incidenza complessiva di emorragie gastro intestinali e una maggiore o uguale incidenza rispetto al warfarin, ad eccezione di Edoxaban alle dosi di 30 mg/die (vedi Tabella 4).

► Pazienti già in terapia con AVK nei quali il controllo dei parametri coagulativi è ottimale (TTR > 60%, o in alternativa, percentuale dei controlli in range > 50%) in assenza di barriere logistico organizzative.

Rispetto a tale raccomandazione si rimanda ai commenti alle raccomandazioni del quesito 2.

Alcune considerazioni sui pazienti ultraottantenni

Nella precedente versione di questo documento l'età maggiore di 80 anni era stata inserita fra le condizioni cliniche in cui gli AVK erano preferibili. Questa scelta era derivata da una serie di considerazioni:

- l'età media dei pazienti inclusi negli studi registrativi era di 73 anni per il rivaroxaban (range interquartile 65-78), di 71.4 anni \pm 8.6 per il dabigatran, per l'apixaban la mediana era 70 anni (range 63-76) e per l'edoxaban 72 anni. Nei primi due studi la percentuale di pazienti di età >75 era intorno al 40%, mentre era del 31%

nello studio ARISTOTLE con l'apixaban e circa del 40% per edoxaban. Ciò rendeva poco trasferibili i risultati alla nostra realtà che vede un'età media dei pazienti con FA di 77 anni [Di Pasquale G et al. 2012].

- i dati derivati dalle analisi post hoc dei sottogruppi di pazienti >75 anni non consentivano conclusioni univoche.
- La limitata esperienza sull'uso dei NAO nella pratica clinica corrente ed in particolare nella popolazione con più di 80 anni
- dati recentemente pubblicati dalla FCSA sulla qualità terapeutica della TAO nei pazienti ultraottantenni seguiti da Centri specialistici, mostravano una elevata efficacia e sicurezza del trattamento con warfarin (Poli D et al. 2011).

Nel 2014 una metanalisi dei 4 RCT registrativi ha valutato l'efficacia e la sicurezza dei 4 NAO attualmente disponibili rispetto al warfarin nei pazienti con più di 75 anni senza mostrare per gli indicatori valutati differenze statisticamente significative rispetto ai risultati sulla popolazione complessiva (Ruff CT et al. 2014).

Per quanto riguarda il sottogruppo di pazienti con più di 80 e di 85 anni, è nota un'analisi ad hoc sui pazienti dello studio ENGAGE AF-TIMI 48; anche in questo caso i risultati relativi a edoxaban e warfarin non risultano significativamente diversi rispetto ai risultati sulla popolazione complessiva (Kato ET et Al. 2016).

Tali risultati, associati a quelli derivati da studi osservazionali e alla pratica clinica corrente hanno indotto il panel ad eliminare una raccomandazione ad hoc sugli ultraottantenni.

È comunque importante non dimenticare che il rischio emorragico di tutti i farmaci anticoagulanti aumenta con l'età, anche per la frequente presenza di comorbidità e politrattamenti farmacologici. Per contro con l'età aumenta anche il rischio tromboembolico, il che rende particolarmente

delicato il bilancio fra rischi e benefici delle terapie anticoagulanti in generale.

E' quindi necessario che tale bilancio venga accuratamente valutato da parte del Medico che prescrive una terapia anticoagulante, contestualizzandolo anche al quadro clinico generale e familiare del paziente, e che la scelta venga chiaramente discussa e condivisa con il paziente o con eventuali suoi caregiver.

	Warfarin vs Dabigatran 110 mg/die	Warfarin vs Dabigatran 150 mg/die	Warfarin vs Rivaroxaban 20 mg	Warfarin vs Apixaban 5 mg	Warfarin vs Edoxaban 60 mg	Warfarin vs Edoxaban 30 mg
Emorragie gastrointestinali maggiori (% paz./anno)	1.02 vs 1.12	1.02 vs 1.51*	1.34 vs 2.04*	0.86 vs 0.76	1,23 vs 1,51*	1,23* vs 0,82

Tabella 4. Incidenza di emorragia gastrointestinale maggiore riportata negli studi registrativi dei NAO.

*P<0.001 vs warfarin

Quesito 4

In quali pazienti i NAO non devono essere utilizzati?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base delle evidenze disponibili e delle controindicazioni e precauzioni d'uso presenti in scheda tecnica, **raccomanda di NON utilizzare i NAO:**

- nei pazienti con **ridotta funzionalità renale**: VFG indicativamente <30 ml/min (calcolato con formula Cockcroft Gault) ;
- nei pazienti con **FA nell'ambito di una stenosi mitralica moderata - grave o in presenza di protesi valvolare meccanica**; mentre per le altre patologie valvolari e le protesi biologiche raccomanda di valutare caso per caso tenendo conto degli altri fattori di rischio trombo-embolico ed emorragico.
- nei pazienti in **trattamento concomitante con farmaci che hanno dimostrato interferenze clinicamente rilevanti in associazione ai NAO**;
- nei pazienti in cui è prevedibile **una bassa aderenza terapeutica**.

Commenti alle singole raccomandazioni

► Funzionalità renale

Il monitoraggio della funzione renale nell'anziano è di fondamentale importanza, ed in caso di sua significativa riduzione è necessaria la riduzione del dosaggio dei NAO come indicato in scheda tecnica. Il GdL raccomanda di tenere conto di questo fattore nella scelta fra NAO e AVK, e suggerisce di preferire farmaci monitorabili in quei soggetti nei quali è ragionevole attendersi, per terapie o comorbidità concomitanti, frequenti e repentine variazioni della funzionalità renale.

La ridotta funzionalità renale è stata un criterio di esclusione dagli studi registrativi per i NAO (VFG <30 mL/min per dabigatran rivaroxaban ed edoxaban, < 25 mL/min per apixaban). Le LG ESC non raccomandano l'uso dei NAO nei soggetti con VFG<30 mL/min (Kirchhof P. *et al.* 2016).

Va ricordato che la funzionalità renale nell'anziano può essere compromessa anche con valori di creatinina sierica nei limiti della norma, e che nei soggetti anziani e in politerapia possono verificarsi variazioni nel-

la funzionalità renale anche di notevole entità sia per condizioni intercorrenti (febbre, disidratazione, ecc.) sia per i trattamenti concomitanti (ACE inibitori, sartani, diuretici, ecc.) (Capelli O *et al.* 2010).

► Valvulopatia clinicamente rilevante

Nella LG ESC 2016 ne viene data una definizione più puntuale sulla base di alcune sottoanalisi degli studi registrativi (questi ultimi avevano escluso solo i pazienti con protesi valvolari meccaniche e con stenosi mitralica moderato-grave). Tali analisi hanno mostrato che gli esiti nei pazienti con altro tipo di valvulopatia non erano differenti rispetto a quelli dei pazienti senza valvulopatia (Avezum A 2015, Breithardt, G 2014; Ezekowitz MD 2014). Il GDL quindi concorda con la definizione proposta dalla LG ESC 2016 e suggerisce di valutare caso per caso l'opportunità di usare i NAO per le altre patologie valvolari e le protesi biologiche.

Quesito 5

Quale è il trattamento anticoagulante di riferimento nella maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, delle considerazioni cliniche espresse sui singoli quesiti e delle raccomandazioni formulate, ritiene che gli AVK rimangano il trattamento di riferimento per i pazienti con FA non valvolare già in trattamento con tali farmaci quando il controllo dei parametri coagulativi è ottimale ($TTR \geq 60\%$, o in alternativa, percentuale dei controlli in range $\geq 50\%$) e non esistono barriere logistico organizzative; ritiene inoltre che i NAO possano essere considerati per la prescrizione nei pazienti di nuova diagnosi in particolare se sono presenti le condizioni di cui al quesito 2 avendoli informati dei pro e dei contro del trattamento.

Raccomanda inoltre che i pazienti in terapia anticoagulante (AVK o NAO) siano periodicamente sensibilizzati rispetto ai rischi del trattamento e al rispetto di un uso corretto e prudente di tali farmaci.

INDICATORI

Risultato atteso per il secondo semestre 2016: la prescrizione di nuovi trattamenti a base di NAO non potrà superare (come dato incidente) quella del 2015 con un'equa distribuzione regionale.

I dati utilizzati saranno quelli della banca dati dei flussi amministrativi regionali (AFT + FED).

Considerazioni generali

Il GdL, sulla base delle considerazioni espresse a commento dei quesiti precedenti ritiene che gli AVK rimangano il trattamento di riferimento per i pazienti con FA, già in trattamento con tali farmaci quando il controllo è ottimale ($TTR \geq 60\%$, o in alternativa, percentuale dei controlli in range $\geq 50\%$) e non esistono barriere logistico organizzative; ritiene inoltre che i NAO possano essere considerati per la prescrizione nei pazienti di nuova diagnosi in particolare se sono presenti le condizioni di cui al quesito 2 avendoli informati dei pro e dei contro del trattamento. Nel formulare questa raccomandazione il GdL ha considerato in particolare alcune specifiche criticità dei NAO quali:

- la mancanza di un metodo di dimostrata efficacia per antagonizzarne l'attività anti-coagulante di 3 di loro in caso di urgenza; solo per il dabigatran è attualmente disponibile un antidoto;
- la mancanza, di un rapporto definito fra le concentrazioni plasmatiche di tali farmaci e l'effetto clinico e l'ampia variabilità inter e intra individuale osservata. Mancano quindi dati sulla efficacia e sulla sicurezza in caso di scarsa compliance del paziente
- la necessità di garantire un reale follow-up clinico periodico.

In linea con l'esperienza riportata dagli USA e da altri paesi europei si può ipotizzare che per i primi 2 anni tali pazienti

possano rappresentare il 20% dei pazienti scoagulati. Questo dovrebbe consentire, oltre ad un'introduzione graduale e controllata dei NAO nella realtà clinica della Regione Emilia Romagna, di raccogliere nel corso del tempo dati di tollerabilità su un elevato numero di pazienti per ogni principio attivo della classe NAO.

Come antagonizzare l'attività anticoagulante

Per i pazienti in terapia anticoagulante tale tema è di particolare rilevanza clinica, e rispetto a ciò è necessario informare adeguatamente il paziente al momento dell'inizio della terapia e della scelta del farmaco con cui effettuarla.

A differenza degli AVK la scomparsa dell'effetto dei NAO si verifica in un tempo relativamente breve; è quindi ragionevole attendersi che una quota di complicanze legate a questi farmaci, come emorragie maggiori non a rischio di vita, possa essere adeguatamente gestita con la sola sospensione del farmaco.

D'altro canto possono presentarsi condizioni cliniche, come emorragie gravi a rischio di vita o la necessità di procedere a interventi chirurgici in emergenza o urgenza, nella quali è necessario neutralizzare l'attività anticoagulante in tempi più rapidi rispetto alle ore necessarie perché si esaurisca l'attività del NAO. In questi casi di reale, grave urgenza clinica per gli AVK è possibile antagonizzarne immediatamente l'effetto; per quanto riguarda i NAO, solo per dabigatran è stato recentemente registrato un frammento

di anticorpo monoclonale (idarucizumab) in grado di antagonizzarne l'effetto, mentre per gli inibitori del fattore X l'antidoto è ancora in fase di studio.

La commercializzazione di idarucizumab è avvenuta sulla base di un'analisi ad interim di un unico studio (REVERSE-AD) prospettico in aperto, non randomizzato, non controllato su 123 pazienti in trattamento con dabigatran [European Public Assessment Report, Praxbind, 2015, C Pollack et Al. 2015]. Per 90 di questi sono disponibili dati di laboratorio; si tratta di:

- 51 pazienti che presentavano un sanguinamento grave (Gruppo A),
- 39 pazienti che necessitavano di una procedura d'urgenza non dilazionabile oltre le 8 ore (Gruppo B).

L'esito primario dello studio era la percentuale massima di inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran nelle 4 ore successive alla somministrazione di idarucizumab, determinato attraverso il tempo di trombina su plasma diluito (dTT) o il tempo di ecarina (ECT). La maggior parte dei pazienti (> 89%), in entrambi i gruppi, ha raggiunto l'esito primario di laboratorio.

Nel Gruppo A l'end-point clinico del ripristino dell'emostasi è stato raggiunto nel 91% dei pazienti valutabili e il tempo mediano per far cessare il sanguinamento è stato di 11.4 ore.

Nel Gruppo B l'emostasi normale è stata raggiunta nel 92% dei pazienti.

Diciotto pazienti sono deceduti (9 in ogni gruppo); 10 decessi sono stati dovuti a cause vascolari, fra cui 5 emorragie fatali.

Cinque pazienti hanno avuto eventi trombotici, dei quali 1 precoce (entro 72 ore dalla somministrazione di idarucizumab) e 4 tardivi (oltre le 72 ore). I dati dello studio REVERSE-AD, benché certamente interessanti, tanto da aver indotto le Autorità regolatorie ad autorizzare l'immissione in commercio di idarucizumab con procedura rapida, devono comunque indurre a cautela clinica, in particolare per quanto riguarda il gruppo A (emorragia grave) che presenta una mortalità legata all'evento emorragico del 6%. Tale dato, benché appaia inferiore a quello riportato in una recente meta-analisi degli studi che hanno valutato l'uso dei concentrati del complesso protrombinico per antagonizzare l'effetto degli AVK [Chai-Adisaksopha C 2016], si riferisce ad una popolazione esigua ed eterogenea, trattata in centri selezionati che partecipavano ad un trial clinico e che quindi potrebbe non essere trasferibile ad altri contesti assistenziali.

E' necessario che l'uso dell'Idarucizumab si inserisca in un percorso globale di gestione del paziente in terapia anticoagulante, che va dalla prevenzione mediante accurata selezione dei soggetti candidati a tale terapia, al follow-up degli stessi fino alla definizione di specifici protocolli aziendali per la gestione delle emergenze emorragiche.

La problematica dei pesi estremi

Al momento attuale non vi sono dati sulla farmacocinetica dei NAO nei soggetti con pesi estremi (<50, >100 kg): il peso medio dei soggetti inclusi era nello studio RE-LY di

82.9±19.9 kg per il gruppo dabigatran 110 mg, ed analogo per il gruppo 150 mg e warfarin); per lo studio ARISTOTLE era di 82 kg con range interquartile 70-96 kg, mentre lo studio ROCKET riportava l'Indice di Massa Corporea (BMI mediano di 28.3, range interquartile 25.2-32.1). In considerazione del fatto che i NAO vanno somministrati in dose fissa e che non vi è la possibilità di valutarne routinariamente l'effettivo livello plasmatico, né di correlare tale livello con la loro attività clinica, nei soggetti con pesi <50 kg e >100 kg si raccomanda, un adeguato monitoraggio della terapia e l'utilizzo preferenziale degli AVK rispetto ai NAO.

Controindicazioni alla terapia anticoagulante

Come è stato ampiamente documentato, le terapie anticoagulanti sia con AVK sia con NAO sono trattamenti di elevata efficacia, ma non privi di rischi di complicanze gravi e potenzialmente fatali, prime fra tutte le emorragie.

È quindi necessario tenere in debito conto le controindicazioni a tali trattamenti, distinguendo fra le poche controindicazioni assolute (vedi box 1) e le numerose condi-

BOX 1. Controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante (AVK e NAO) - da scheda tecnica

- gravidanza
- ipersensibilità al farmaco
- emorragia maggiore in atto
- diatesi emorragica congenita nota
- piastrinopenia grave (<30.000/mmc)

zioni cliniche ad aumentato rischio di sanguinamento che possono costituire controindicazioni relative.

NAO e AVK cautele all'uso: controindicazioni relative e criteri di esclusione

Le controindicazioni relative dei NAO derivano principalmente dai **criteri di esclusione** applicati negli studi registrativi; rappresentano quindi in massima parte condizioni ad aumentato rischio emorragico, nelle quali ogni trattamento anticoagulante va considerato con cautela. In queste condizioni mentre per gli AVK vi è una lunga esperienza clinica, questa non è ancora disponibile per i NAO.

Nel box 2 sono riassunte le condizioni cliniche ad aumentato rischio di sanguinamento nelle quali la terapia anticoagulante (sia con AVK sia con NAO) è da considerare con cautela e da riservare a singoli casi a rischio tromboembolico particolarmente elevato.

BOX 2. Principali cautele d'uso o controindicazioni relative alla terapia anticoagulante (AVK e NAO)

- intervento chirurgico maggiore recente o trauma recente.
- tendenze emorragiche associate a ulcerazioni attive o sanguinamento in atto del tratto gastrointestinale, genito-urinario e respiratorio; emorragia cerebrovascolare; aneurisma cerebrale, aneurisma dissecante dell'aorta; pericardite, effusione pericardica; endocardite batterica.
- anamnesi positiva per emorragia intracranica, intraoculare, spinale, retroperitoneale.

In presenza di controindicazioni assolute o relative alla terapia anticoagulante, il GdL ritiene che debba essere considerata la possibilità di ricorrere alla chiusura percutanea

BOX 3. Principali criteri di esclusione presenti negli studi clinici sui NAO (in aggiunta alle principali cautele d'uso della terapia anticoagulante, vedi BOX 2)

- insufficienza renale (DABIGATRAN, RIVAROXABAN, EDOXABAN: CrCl < 30 mL/min; APIXABAN: CrCl < 25 mL/min)
- emorragia gastrointestinale nell'anno precedente (DABIGATRAN, EDOXABAN)
- ipertensione arteriosa non controllata (PA sistolica > 180 mm Hg e/o PA diastolica > 100 mm Hg)
- patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo, patologie epatiche acute (EDOXABAN)
- piastrinopenia (valori piastrinici fra 100.000/mmc e 30.000/mmc)
- trattamento concomitante con Aspirina > 100 mg/die (RIVAROXABAN) o > 165 mg/die (APIXABAN)
- trattamento concomitante con aspirina + tienopiridine (EDOXABAN, RIVAROXABAN nei 5 gg precedenti)
- trattamento concomitante con clopidogrel (APIXABAN), con ciclosporina o FANS per > 4 gg/sett (EDOXABAN)
- antiaggreganti per via endovenosa nei 5 gg precedenti o fibrinolitici nei 10 gg precedenti (RIVAROXABAN)

dell'auricola sinistra. Ciò in base alle raccomandazioni a suo tempo formulate nel documento della commissione cardiologica regionale (Commissione cardiologica e cardiocirurgica RER 2012) recentemente ribadite nelle LG ESC, pur in assenza di studi di confronto diretto con gli anticoagulanti disponibili.

In fine, il GdL Regionale raccomanda, nei pazienti che presentano le condizioni cliniche considerate come criterio di esclusione negli studi sui NAO (vedi box 3), e nei quali si decida comunque di effettuare una terapia anticoagulante, di preferire un AVK, sia per la possibilità di monitorarne e antagonizzarne gli effetti, sia per la maggior esperienza clinica nel loro uso.

CONSIDERAZIONI DI CARATTERE ORGANIZZATIVO

Le regole per la prescrizione dei NAO: Piano Terapeutico AIFA e Piano Terapeutico Regionale

In base alle regole previste da AIFA, i NAO sono soggetti “a prescrizione medica limitativa e vendibili al pubblico su prescrizione da parte di Centri Ospedalieri o di specialisti (cardiologo, internista, neurologo, geriatra, ematologo che lavora nei centri di trombosi ed emostasi)”.

La prescrizione a carico del SSN richiede la compilazione di un **Piano Terapeutico AIFA (PT AIFA)** informatizzato .

Sulla base delle raccomandazioni contenute nel presente documento è stato definito un **Piano Terapeutico Regionale informatizzato (PT Regionale)** che consentirà :

- l’approvvigionamento del farmaco
- il monitoraggio del grado di adesione alle raccomandazioni.

Il farmaco non potrà essere distribuito in seguito alla presentazione di un PT Regionale cartaceo.

Identificazione dei Centri abilitati alla prescrizione

Come stabilito dalla determinazione AIFA N. 496/2013, la prescrizione dei NAO a carico del SSN dovrà essere effettuata da parte di Centri Ospedalieri individuati dalle Regioni.

La Regione Emilia Romagna, consultato anche il Gruppo di Lavoro sui NAO della Commissione Terapeutica Regionale, ha stabilito

che ogni Ospedale dovrà avere un Centro autorizzato alla prescrizione dei NAO e ha definito specifici requisiti clinico-organizzativi che i Centri autorizzati devono avere:

- dimostrare di possedere adeguata qualità clinica nella gestione della terapia con anticoagulanti orali anti-vitamina K (AVK), fornendo un valore di Time in Therapeutic Range del Centro (cTTR) non inferiore al 60%;
- disporre di personale medico con dimostrata esperienza nella gestione diretta dei pazienti in trattamento con antitrombotici (AVK);
- garantire una continuità della presenza del personale medico esperto in trattamenti anticoagulanti;
- garantire adeguati percorsi di follow-up periodico per i pazienti;
- garantire la gestione clinica della terapia anticoagulante in corso di eventi avversi, di procedure diagnostiche invasive o procedure chirurgiche anche in urgenza;
- garantire la redazione del PT AIFA AIFA (informatizzato) ed il PT regionale (informatizzato);
- garantire la registrazione degli indicatori di follow-up indicati nel Documento di indirizzo regionale.

La Regione Emilia Romagna, sulla base di tali criteri, ha chiesto alle singole Aziende Sanitarie della Regione di identificare nel loro territorio i Centri abilitati alla prescrizione dei NAO.

Tali Centri saranno gli unici abilitati a pro-

durre i Piani Terapeutici, mentre gli Specialisti (cardiologi, internisti, neurologi, geriatrici, ematologi che lavorano nei centri di trombosi ed emostasi) che operano al di fuori dei Centri autorizzati dovranno proporre il trattamento con NAO ai Centri autorizzati.

Erogazione dei NAO

L'erogazione dei NAO avverrà prevalentemente attraverso la distribuzione per conto presentando alle Farmacie al pubblico:

- una ricetta del SSN (compilata dal MMG o da uno Specialista SSN)
- il PT Regionale informatizzato

I NAO potranno essere distribuiti anche attraverso il canale della distribuzione diretta presentando alle Farmacie Ospedaliere il PT Regionale.

La validazione da parte delle farmacie ospedaliere del PT regionale informatizzato e la consegna della prima fornitura di farmaco non è obbligatoria, ma fortemente raccomandata nelle realtà dove ciò non reca disagio al paziente.

Percorsi assistenziali dei pazienti

Le singole Aziende Sanitarie dovranno inserire nell'ambito dei propri percorsi diagnostico-terapeutici i pazienti in trattamento anticoagulante al fine di garantire:

- una rapida presa in carico da parte dei Centri Autorizzati dei candidati alla terapia anticoagulante;
- il monitoraggio dell'adesione alle raccomandazioni regionali;
- il follow-up clinico dei pazienti in trattamento anticoagulante secondo le regole comuni stabilite e concordate a livello regionale.

Inoltre i dati di prescrizione e monitoraggio dei NAO di ogni Centro saranno utilizzati per ottenere informazioni sulla sicurezza ed efficacia comparativa della terapia con i NAO nella pratica clinica corrente (confrontandola con gli AVK).

I risultati del monitoraggio saranno utili per eventuali aggiustamenti delle raccomandazioni prodotte.

Bibliografia

- Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807.
- Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G; American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ;141(2 Suppl):e44S-88S.
- Australian Government. Dept. of Health and Ageing . Review of Review of Anticoagulation Therapies in Atrial Fibrillation. Updated: 18 december 2012. Disponibile al sito: <http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/shared/anticoagulation-review>
- Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanas F, Gersh BJ, Hanna M et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015;132:624-32
- Bollettino informativo del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto - n.4, dicembre 2009 pp.3-6.
- Breithardt, G., H. Baumgartner, S. D. Berkowitz, A. S. Hellkamp, J. P. Piccini, S. R. Stevens, Y. Lohknygina, et al. 2014. "Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial." *European Heart Journal* 35 (47): 3377-3385
- Capelli O et al. Stima della funzione renale. Metodi a confronto. *Pacchetti informativi sui farmaci* 2010;3:1-8.
- Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:3346-55
- Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM et al. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. □ A systematic review and meta-analysis. *Thomb Haemost Epub ahead of print: August 4, 2016]*
- Commissione cardiologica e cardiocirurgica RER Documento di indirizzo: chiusura percutanea dell'auricola sinistra mediante device endocavitario. Novembre 2012. <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/chiusura-percutanea-dellauricola-sinistra-mediante-device-endocavitario>
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al on the behalf of the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip GY, Dorian P, Shestakovska O, Connolly SJ. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:170-6.
- Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126:2381-91.
- Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP, Fabbri G, Lucci D, Vescovo G et al. on behalf of ATA-AF Investigators. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: The ATA AF study. *Int J Cardiol* 2012 Aug 9 [Epub ahead of print]
- Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012;107:985-97.
- Ezekowitz MD, Parise H, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Clemens A, Reilly P, Connolly S, Yusuf S, Wallentin L. Comparison of dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RELY □ trial. Poster presented at: ACC 2014; March 29–31, 2014; Washington, DC. Abstract.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*.2011;123:2363-72.
- European Public Assessment Report, Praxbind, 24 September 2015
- Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1082-7
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
- Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968-77.
- Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, Mercuri MF, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*

2016 pii: S0140-6736(16)31474-X

- Gorin L, Fauchier L, Nonin E, de Labriolle A, Haguenoer K, Cosnay P, Babuty D, Charbonnier B. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score=1. *Thromb Haemost* 2010; 103: 833–840.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. on the behalf of ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med* 2012;366:864-6.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 2007;146:857-67.
- Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost* 2011;9:133-9.
- Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-106.
- Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5. pii: e003432.
- Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, Kitchen S, Makris M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311-24.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha K, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* DOI <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210> ehw210
- Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2016;353:i3189
- Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, Lip GY. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(22):2264-73
- Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4 pii: e001798
- Legrand M, Mateo J, Aribaud A, Ginisty S, Eftekhari P, Huy PT et al. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med* 2011;171:1285-6.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
- Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010;41:2860-6.
- Maura G, Blotière PO, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F, Zureik M. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation.* 2015;132(13):1252-60
- Mazzaglia G, Filippi A, Alacqua M, Cowell W, Shakespeare A, Mantovani LG et al. A national survey of the management of atrial fibrillation with antithrombotic drugs in Italian primary care. *Thromb Haemost* 2010;103:968-75.
- Metcalfe S, Moodie P. National prescribing data for dabigatran. *N Z Med J* 2012;125:97-105.
- Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-6.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
- Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, Mehta SR, Eikelboom JW. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation* 2010;121:2067-70.
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy.* *Lancet* 1996;348:423-8.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al on the behalf of the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Pengo V, Cucchini U, Denas G, Davidson BL, Marzot F, Jose SP, Iliceto S. Lower versus standard intensity oral anticoagulant therapy (OAT) in elderly warfarin-experienced patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;103:442-9.

- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
- Poli D, Antonucci E, Testa S, Toso A, Ageno W, Palareti G. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation* 2011;124:824-9.
- C Pollack, J Eikelboom, J Weitz, P Reilly, S Glund, R Dubiel, J Kreuzer, J Stangier, B Wang, J Gagg, P Verhamme, R Bernstein, M Huisman, E Hylek, P Kamphuisen, J Levy, F Selke, T Steiner, C Kam. Initial results of the RE-VERSE AD trial: idarucizumab reverses the anticoagulant effects of dabigatran in patients in an emergency setting of major bleeding, urgent surgery or interventions. *Emerg Med J* 2015;32:12 979-980
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-9.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62
- Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell I, Gladstone D6, McMurtry MS et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014 Oct;30(10):1114-30
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
- Wang SV, Franklin JM, Glynn RJ, Schneeweiss S, Eddings W, Gagne JJ. Prediction of rates of thromboembolic and major bleeding outcomes with dabigatran or warfarin among patients with atrial fibrillation: new initiator cohort study. *BMJ*. 2016;353:i2607
- White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPOR-TIF III and V. *Arch Intern Med* 2007;167:239-45.
- You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
- Zia E, Engström G, Svensson PJ, Norrving B, Pessah-Rasmussen H. Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009;40:3567-73.

