

Newsletter III, n°15, settembre/ottobre 2013

Carissimi Amici,

dopo una breve pausa, continua con grande soddisfazione, l'esperienza positiva della nostra newsletter SINV, giunta a più di tre anni dalla sua prima pubblicazione, grazie anche alla partecipazione attiva di tutti i soci SINV. Questo è la dimostrazione concreta dell'importanza della stessa nel percorso formativo sulla patologia cerebrovascolare. Inoltre, pochi giorni fa, sotto l'egida di formazione della SINV, si è svolto a Reggio Emilia il I modulo del Corso Nazionale di Formazione di Perfezionamento in Patologia NeuroVascolare Master di Formazione Neurovascolare di base dal titolo: "Management del paziente cerebrovascolare acuto". Ed è proprio in funzione dell'importanza dell'interdisciplinarietà nella gestione della patologia cerebrovascolare che questa prima edizione del corso di perfezionamento si svilupperà su un approccio non soltanto strumentale (eco-color Doppler dei vasi extra ed intracranici, neuroradiologia), ma anche clinico (ictus cardioembolico, ictus da cause rare).

Fra pochi giorni, poi, la SINV si riunisce per il suo XXII Congresso Nazionale, che si svolgerà a Ragusa dal 14 al 16 novembre 2013. Il tema conduttore di questo congresso è rappresentato dalle innovazioni metodologiche (neuroradiologiche, neurofisiologiche e neurosonologiche) per il trattamento d'urgenza dell'ictus cerebrale. Nel corso del congresso si svilupperanno due sessioni pratico-formative dal titolo "Terapia e monitoraggio nell'ictus cardioembolico" e "Utilizzo degli ultrasuoni nella pratica clinica". Ancora, all'interno del corso del Congresso vi saranno delle sessioni SINV, con attiva partecipazione anche dei soci SINV, nelle quali si discuterà e si approfondirà l'importanza degli ultrasuoni nella patologia cerebrovascolare. Inoltre, come riportato di seguito da lettera del nostro Presidente, in occasione di questo Congresso Nazionale SINV che si terrà a Ragusa, il validissimo dott. Sanzaro (delegato regionale SINV della regione Sicilia), e il suo Direttore hanno istituito "The Award SINV", un premio a chi propone la miglior immagine per la brochure del Congresso.

Al fine di dare maggior risalto all'Istituzione di questa newsletter, confido, quindi, in una vostra sempre più attiva partecipazione in modo da dare ai nostri soci un approfondimento culturale di grande interesse,

all'altezza del rispetto che la nostra Società ha acquistato nel corso degli anni.

Colgo l'occasione per comunicarvi che allego in questa newsletter alla voce appendice un articolo di recente pubblicato dall'associazione Nazionale Medici Cardiologi sui nuovi anticoagulanti orali.

Nell'attesa di rivederci a Ragusa auguro buon lavoro a tutti noi, carissimi amici

Antonio Siniscalchi

 Corso Nazionale di Perfezionamento in Patologia NeuroVascolare			
Modulo 1	Management del paziente cerebrovascolare acuto Reggio Emilia 10/10/2013		
Modulo 2	10/12/2013 Modena	Eco Color Doppler TSA Arterioso Venoso	Barletta 04/12/2013
Modulo 3	10/02/2014 Reggio Emilia	Eco Color Doppler Transcranico Arterie Vene Parenchima	SBT 04/02/2014
Modulo 4	10/03/2014 Padova	Neuroradiologia Vascolare Parenchima Vasi	Firenze 04/03/2014
Modulo 5	10/04/2014 Ferrara	Ictus cardioembolico Interazioni Cuore-Cervello Cardiologo-Neurologo	Lecco 04/04/2014
Modulo 6	Reggio Emilia 10/05/2014 L'ictus da cause rare Dal sospetto clinico alla diagnosi		

Management del paziente cerebrovascolare acuto

Reggio Emilia 10/10/2013

Lezioni frontali + frequenza con formazione sul campo

Il primo dei sei moduli del Corso Nazionale di Perfezionamento si è svolto a Reggio Emilia con un'ottima risposta di pubblico ed un feedback più che adeguato da parte dei partecipanti sia fra i discenti che fra i relatori e moderatori. A breve si terrà il secondo modulo fra Modena e Barletta.

Cari Amici, Cari Soci,

I moduli del Corso Nazionale di Perfezionamento in Patologia NeuroVascolare per il 2013-2014 vanno avanti nella preparazione e siamo ormai all'attuazione e molti di voi sicuramente tramite il nostro bellissimo e nuovissimo sito SINV hanno visto tutti gli steps. Invito chi non lo abbia ancora fatto a visitare il nostro NUOVO e BELLISSIMO SITO SINV, donatoci da un sostenitore SINV.

Il sito in alcune parti è ancora in via di definizione (e questo dipende da noi), ma è così grande la mia gioia nel vedere il nuovo sito SINV, con una veste così friendly, che ho ritenuto corretto condividere con voi in questa giornata il grande regalo offertoci.

Il Corso di Perfezionamento a valenza nazionale è in via di attuazione e, visto che è il più grande sforzo che la SINV abbia mai messo in atto, chiedo a tutti, oltre al solito impegno conosciuto, anche di dare la massima visibilità a tale progetto fra i vostri colleghi e i simpatizzanti.

Così pure stanno procedendo a passi velocissimi le ultime programmazioni per il XXII NAZIONALE SINV, 14-15-16 novembre 2013 a RAGUSA.

E' una grande occasione per stare tutti assieme tre giorni in una terra stupenda, ospitati da un popolo stupendo e in una città che è patrimonio dell'UNESCO.

Oltre alla ricchissima e sapiente proposta scientifica saranno tre giorni da passare con gli amici, e far tesoro di tutte le ricchezze artistiche da visitare e quindi assolutamente da non mancare.

Lo sforzo organizzativo è veramente significativo e la presenza della SINV in Sicilia sarà un punto di forte riconoscimento per la incessante attività della nostra società, in tempi durissimi di sponsorizzazioni.

A proposito di questo, con il responsabile del XXII congresso SINV, il validissimo Sanzaro (delegato regionale SINV della regione Sicilia) e il suo Direttore, abbiamo deciso:

THE AWARD SINV

Che cosa è?

Visto che abbiamo fra soci, simpatizzanti, amici, consiglieri e delegati super esperti di informatica

che sono preziosi per la SINV, e vista la necessità di architettare la brochure, e visto che il programma è completo, indiciamo un premio a chi propone la miglior IMMAGINE del CONGRESSO, che non vuol dire la miglior immagine di RAGUSA ma un'immagine che sintetizzi il titolo:

INNOVAZIONI METODOLOGICHE. NUOVE E FUTURE TERAPIE

Il tutto deve arrivare entro la prima settimana di settembre al Presidente e al Dr. Sanzaro.

Il vincitore inoltre poi si dovrà mettere in contatto con il Dott. Sanzaro per architettare in PDF la brochure completa, cioè il classico depliant e la locandina del congresso, che dovrà andare in stampa dal 15 di settembre in avanti. Il premio è di 150 euro che la SINV devolgerà al vincitore come prestazione occasionale.

Malferrari Giovanni, Sanzaro Enzo

Lettera del Dott. Giovanni Malferrari, Presidente SINV, del 30 agosto 2013

Cari Colleghi, Cari Amici, Cari Soci,

anche quest'anno avremo il piacere di rivederci, come da tradizione ultraventennale, nell'ambito del XXII Congresso Nazionale della Società Italiana Interdisciplinare NeuroVascolare (SINV), che si svolgerà a Ragusa dal 14 al 16 novembre 2013.

Sarà l'occasione per discutere dei temi ed approfondire gli argomenti neurovascolari a noi tanto cari, attraverso l'usuale coinvolgimento multidisciplinare che, dalla sua costituzione, ha contraddistinto e caratterizzato la nostra Società. Il fil rouge di questo evento, insito nello stesso titolo "Innovazioni metodologiche. Nuove e future terapie", è il futuro, inteso non come una dimensione appena percepita e lontana, ma imminente e già appartenente al nostro presente. In questa prospettiva, sarà possibile cogliere tutti gli elementi necessari al miglior approccio, nella fase acuta, al paziente affetto da malattia cerebrovascolare e alla vasta gamma di sequele

eventi

comunemente osservate nella fase post-ictale. Senza tralasciare l'importanza, in un'era di assistenza gestita e bilanci sanitari ridotti, di una corretta pianificazione del trattamento dopo la dimissione, in relazione anche alle innovazioni gestionali per livelli di criticità, che saranno presto applicate in una nuova visione di attività ospedaliera.

I lavori si concluderanno con due sessioni pratico-formative dal titolo "Terapia e monitoraggi nell'ictus cardioembolico" e "Utilizzo degli ultrasuoni nella pratica clinica", con l'obiettivo di rendere meno distanti le presentazioni dei relatori e favorire un approccio moderno, proiettato al futuro, degli eventi proposti dalla SINV, società che si caratterizza per gli spiccati interessi e attitudini verso la didattica e la formazione.

Partendo dal medico di medicina generale, il paziente con ictus acuto passa per la medicina d'urgenza-PS, la radiologia, la neurologia, la cardiologia, la chirurgia vascolare, la fisioterapia e

ritorna al medico di medicina generale, il cui valore e la cui importanza abbiamo voluto sottolineare, dedicandogli la nostra prima giornata di lavori congressuali con una sessione accreditata ECM. "Interdisciplinarietà", quindi, quale sinonimo di intercomunicabilità, condizione essenziale ed irrinunciabile per il buon esito di ogni attività sanitaria ed assistenziale.

Ed anche se Salvatore Quasimodo, ragusano di Modica, premio Nobel per la letteratura nel 1959, sosteneva che la solitudine, derivata dall'incomunicabilità, riflettesse uno dei tre momenti della vita dell'uomo, a noi continua ad apparire necessaria ed indispensabile la forza coesiva dello spirito associativo interdisciplinare che quest'anno ci vedrà impegnati, per la prima volta, in terra di Sicilia, a Ragusa, appunto, città barocca e patrimonio Unesco.

Ci aspettano giornate di intenso lavoro ed interesse scientifico e serate all'insegna della convivialità.

A presto, in Sicilia

Enzo Sanzaro
Responsabile Scientifico

Francesco Iemolo e Giovanni Malferrari
Presidenti del XXII Congresso Nazionale SINV



eventi



**Società Italiana
Interdisciplinare
Neurovascolare**

**Presidenti del Congresso
Prof. Francesco Lemolo - Dr. Giovanni Malferrari**

**Responsabile Scientifico
Dott. Enzo Sanzaro**

XXII CONGRESSO NAZIONALE SIN V



14-15-16 NOVEMBRE 2013 RAGUSA

**INNOVAZIONI METODOLOGICHE
NUOVE E FUTURE TERAPIE**



14 NOVEMBRE

LA PREVENZIONE DELLA MALATTIA CEREBROVASCOLARE

I fattori di rischio: come gestirli nella prevenzione primaria e secondaria

15 NOVEMBRE

Innovazioni metodologico-organizzative

Terapia in acuto, la fibrinolisi quando fare e a chi fare, miglioramenti e altre prospettive terapeutiche

Innovazioni neuroradiologiche nell'ictus

Innovazioni neurofisiologiche

Innovazioni sonologiche nell'ictus acuto

16 NOVEMBRE

Innovazioni sonologiche oltre l'ictus

Focus sulle malattie rare

Dagli esiti alla prevenzione secondaria dell'ictus cerebrale

Riunione Intersocietaria su emergenza-urgenza e rete

TIA-ictus (SINV-SIMEU-FIMMG)

ASPETTI PRATICO - FORMATIVI

Utilizzo degli ultrasuoni nella pratica clinica

Terapia e monitoraggi nell'ictus cardioembolico

Provider e Segreteria Organizzativa

Planning Congressi srl Via Guelfa, 9 40138 Bologna

Tel. 051 300100 int. 134

Fax 051 309477 e-mail: m.gorgoglione@planning.it

INFORMAZIONI GENERALI

Sede del corso

Camera di Commercio di Ragusa

Piazza della Libertà

97100 Ragusa

MODALITA' DI PARTECIPAZIONE

L'iscrizione è gratuita, a numero chiuso per n. 120 persone. L'iscrizione viene effettuata mediante mail e fax, indicando titolo del congresso, nome, cognome, professione, luogo di lavoro, telefono ed e-mail.

Professioni e discipline accreditate:

Professione	Discipline
MEDICO CHIRURGO	CARDIOLOGIA GERIATRIA MEDICINA E CHIRURGIA DI ACCETTAZIONE E DI URGENZA MEDICINA FISICA E RIABILITAZIONE MEDICINA INTERNA NEUROLOGIA CHIRURGIA VASCOLARE NEUROCHIRURGIA ANESTESIA E RIANIMAZIONE RADIOLOGICA MEDICINA GENERALE (MEDICI DI FAMIGLIA)
TECNICO DI NEUROFISIOLOGIA	TECNICO DI NEUROFISIOLOGIA
FISIOTERAPISTA	FISIOTERAPISTA
INFERMIERE	INFERMIERE

EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA

Planning Congressi srl, Provider ECM n. 883, ha accreditato il Congresso attribuendo n. 3 crediti formativi ECM alla prima giornata (codice ECM 38-71004) e n. 11,3 crediti formativi ECM alla seconda e terza giornata (codice ECM 38-71033).

Si rende noto che ai fini dell'acquisizione dei crediti formativi è indispensabile la presenza effettiva al 100% della durata dei lavori e almeno il 75% delle risposte corrette al questionario di valutazione dell'apprendimento. Non sono previste deroghe a tali obblighi.

Provider e Segreteria Organizzativa

Planning Congressi srl Via Guelfa, 9 40138 Bologna

Tel. 051 300100 int. 134

Articoli

Stroke Unit: gestione nelle 24 ore dell'ictus acuto:una competenza su richiesta (Telestroke)

Pezzella FR, Pozzessere C, Siniscalchi A, Gallelli G, Anticoli S.

Sintesi da Pezzella FR, et al. The Cloud Stroke Unit: 24-hour acute stroke expertise-on-demand *Hospital Topics*, in press. Corresponding author: Dr. Antonio Siniscalchi

Per molti anni , l'ictus ha rappresentato una causa importante di morte e di invalidità nei paesi ad alto reddito , tuttavia, la sua importanza è stata recentemente sottolineata in paesi a basso reddito e/o aree rurali (1). Recenti rapporti che hanno chiesto più risorse da spendere per la riduzione dei fattori di rischio vascolare e la gestione della malattia vascolare in paesi a basso reddito. Nei paesi arabi, l'incidenza di ictus annuo variava 27,5-63 per 100.000 abitanti e la prevalenza è tra il 42 e il 68 per 100.000 abitanti . L'ictus ischemico era il sottotipo più comune in tutte le forme di ictus. (2). 921 casi di ictus si sono verificati a Bengasi , in Libia, nel corso di un periodo di tre anni (gennaio 1991 - dicembre 1993), con un tasso grezzo annuale di incidenza di ictus del 48 per 100.000 abitanti e 52/42 per 100.000 rispettivamente per maschi e femmine (3). Recentemente, i dati più recenti che ha pubblicato nell'aprile 2011 decessi per ictus in Libia hanno raggiunto 2.288 o 9.25 % del totale dei decessi . Il tasso di mortalità è 72,61 per 100.000 della popolazione (4). Per più di 10 anni, due trattamenti sono stati efficaci: la terapia in stroke unit e la trombolisi sistemica. Una causa principale di questa situazione inaccettabile è che sia il trattamento stroke unit e la trombolisi sistemica bisogno di competenza e di esperienza (1). Questa mancanza di esperti e di rapidità nei tempi d'intervento (1 , in particolare nei paesi non a basso reddito e/o aree non urbane , potrebbe essere compensata da un uso della telemedicina. La telemedicina è l'uso di metodi di comunicazione elettronica, come ad esempio il telefono, internet , e la videoconferenza, per lo scambio di informazioni mediche da un sito geografico ad un altro. La telestroke è l'uso di telemedicina specialmente per la diagnosi e il trattamento di ictus ischemico ed emorragico (5). Negli ultimi 10 anni, telestroke sviluppato da una buona teoria ad essere una tecnica sempre più

utilizzata per la diagnosi e la cura dell'ictus. In alcune regioni , la consultazione ictus a distanza è già parte della pratica clinica quotidiana (1,5) Il nostro obiettivo è quello di riassumere i benefici attesi di telestroke e riportato l'evidenza che supporta l'affidabilità di telemedicina per la diagnosi e l'efficacia nel trattamento dell'ictus acuto tra servizi libici locali e San Camillo - Forlanini Stroke Unit con sede a Roma (Italia). **Benefici attesi telestroke:** Telestroke dovrebbe essere inteso come uno strumento versatile non solo la consegna della trombolisi , ma ad offrire numerosi altri vantaggi per i pazienti in regioni scarsamente servite: (1) Telestroke aumenta il numero di pazienti che ricevono trombolisi endovenosa e migliora l'esito di pazienti trattati riducendo la loro disabilità (1). Uno studio di telemedicina (TEMPIS) ha valutato la mortalità e la disabilità in 170 pazienti con rt- PA in ospedali con telestroke e 132 pazienti con rt- PA in corsa ospedali centrali per (6). La mortalità a 6 mesi non è stata diversa (14,2 % vs 13 % , $p = .45$), come anche la disabilità Rankin Scale modificata (39,5 % vs 30,9 % , $p = .10$) e indice Bartel (47,1 % vs 44,8 % , $p = .44$). Il vantaggio di ciò è che si accorcia la degenza in ospedale , si riduce il numero di pazienti che vanno a lunghi periodi di riabilitazione in ospedale, e il numero di pazienti che hanno bisogno di assistenza istituzionale cronica (2). La telestroke può determinare un maggiore utilizzo della trombolisi (3), la telestroke può evitare inutili trasferimenti dei pazienti (4), la consultazione telestroke aiuterà tempestiva identificazione dei pazienti che necessitano di immediato trasferimento di potenziali interventi o interventi chirurgici (es. pazienti con emorragia subaracnoidea, emorragia intraventricolare, infarto maligno del territorio dell'arteria cerebrale o occlusione dell'arteria basilarre) e migliorare l'esito di tali pazienti (1). Inoltre, i pazienti con ictus e/o con altri problemi neurologici

Articoli

possono essere diagnosticati velocemente e adeguati trattamenti attuali possono essere avviati; (5) tutti i pazienti con ictus possono beneficiare di cure come in una stroke unit (6). La telestroke facilita la formazione continua del personale e l'implementazione di protocolli standardizzati ictus migliorare la cura del paziente (1). Via telemedicina, ogni consultazione in grado di trasferire le conoscenze in entrambe le direzioni, ad esempio la TC cerebrale viene esaminato insieme per escludere emorragia intracranica e altre malattie cerebrali e di rilevare i primi segni di ischemia cerebrale. Si può utilizzare la telemedicina per la valutazione di NIHSS, passando attraverso indicazioni e controindicazioni per la trombolisi, di prendere una decisione all'ammissibilità per la trombolisi, spiegando i benefici e i rischi di esso per i pazienti e dei loro familiari, di calcolare la dose, la stretta osservazione dopo il bolo viene iniettato e durante infusione di 1 ora. Etiologia dello stroke, la classificazione, la valutazione dei fattori di rischio, prevenzione secondaria, ecc, il tutto spesso può essere risolto durante un teleconsulto. Esami futuri del paziente, come l'ecografia, ripetere imaging, consultazioni e test specifici necessari e il loro calendario possono essere decise nel corso della consultazione. Un importante popolazione di pazienti in questo contesto è i pazienti con un attacco ischemico transitorio, che richiedono una rapida valutazione e l'avvio di misure preventive per evitare pericolo di ictus ischemico. Presenza di telestroke e teleneurology/telemedicina può aiutare gli ospedali rurali di reclutare giovani medici per i loro servizi di emergenza (1). Inoltre aumenta l'attrattiva della neurologia come un campo di specializzazione tra i medici appena laureati. Un ospedale membro della nostra rete telestroke ha utilizzato questi aspetti per il reclutamento dei medici; (7) Telestroke (e la telemedicina in generale) a condizione lontano attraverso i satelliti possono migliorare la cura del paziente e dare competenze nei paesi in via di sviluppo. Nel corso di un periodo di 1 anno, una rete di telemedicina tra il Regno Unito e il Bangladesh ha evidenziato un beneficio in termini di risparmio e di miglioramento nella cura dei pazienti. Gli autori

hanno suggerito che questo sistema di telemedicina di successo è un modello per altri progetti di telemedicina nel mondo in via di sviluppo (1). Un punto di vista interessante è l'impatto ambientale della telemedicina nel ridurre le impronte di carbonio. Una rete di telemedicina pediatrica australiana ha fornito più di 1.000 consultazioni di telemedicina oltre 6 anni evitando di 1,4 milioni km di viaggio paziente, che ha ridotto le emissioni di anidride carbonica di 39 tonnellate ogni anno (1). Telestroke e teleneurology reti se più ampiamente disponibili potrebbero contribuire a salvare il nostro ambiente e rallentare il cambiamento climatico.

San Camillo Stroke Unit di Roma (Italia)

La Stroke Unit presso S Camillo - Forlanini è un hub Stroke Center, si tratta di una struttura residenziale 8 letto (2 posti letto in un ambiente di cura sub-intensiva, 6 posti letto in una normale corsia), gestito da un team multidisciplinare con 24 ore di accesso alla struttura di laboratorio, servizi di neuroimaging, neurochirurgia e cardiologia. La popolazione servita è 1,2 milioni di abitanti, residenti sia in area urbana che rurale. La valutazione clinica e di laboratorio comprende 1) in tutti i pazienti: raccolta di dati storici secondo un modulo standard che comprende domande sui fattori di rischio cardiovascolare e traumi, neurologiche e cardiovascolari di valutazione, test biochimici standard sul sangue e sulle urine, elettrocardiogramma standard (ECG), e la tomografia computerizzata (TAC) e risonanza magnetica (DWI e angio - RM) entro 48 ore; 2) in pazienti emorragici: angiogramma selettiva; 3) nei pazienti ischemici: ecocardiografia bidimensionale (2 - D), monitoraggio 24 ore al giorno, Holter (in casi selezionati), test immunologici e di coagulazione, concentrazione plasmatica di omocisteina, antitrombina III e anticoagulante lupico, la valutazione delle mutazioni della MTHFR.

Tecnologia e Soluzioni Tecniche

Telestroke è la capacità di migliorare l'accesso alla trombolisi e ridurre le variazioni inadeguate protocolli di trattamento. Telemedicina trascende i confini e le distanze geografiche. La tecnologia della salute ha fatto molti progressi negli ultimi anni. Le reti a banda larga, sistemi di comunicazione e

Articoli

archiviazione immagini (PACS) forniscono la base per applicazioni di Telemedicina. Telemedicina non è il semplice uso delle tecnologie delle telecomunicazioni per fornire informazioni mediche, ma permette di fornire cure mediche al di là della struttura ospedaliera. L'uso della tecnologia audio full-motion interattivo e video per la cura dell'ictus acuto è stata riportata nei primi anni del 1999, ma Levine e Gorman sono stati i primi a coniare il Telestroke termine per l'utilizzo della telemedicina nella forma di videoconferenza (VDC) per sostenere intervento sull'ictus acuto. Il sistema è caratterizzato dalla realizzazione di sistemi dedicati ad alta definizione, sistemi dedicati (HD - VDC) interattivi bidirezionali audiovisivi, insieme con l'uso di teleradiologia per l'esame a distanza di immagini del cervello, test di laboratorio e di altri parametri. Il sistema include il software applicativo dedicato per gestire tutti questi elementi. Telestroke permette ai medici remoti di vedere il paziente e sentire l'altro in Full HD con fotocamere con vari gradi di controllo remoto (per esempio, rotazione, inclinazione o zoom) collegati ad uno schermo Full HD e di ricevere immagini di scansione CT sul Dicom Monitor allo stesso tempo. Levine e Gorman (7) hanno menzionato cinque fattori che potrebbero limitare l'utilizzo della telemedicina: costi elevati, attuale mancanza di rimborso da parte degli assicuratori, la mancanza di standard clinici, difficoltà di programmazione e le restrizioni di tempo. L'attrezzatura tecnica è diventato accessibile nella maggior parte dei casi, anche se i costi del personale, tuttavia, rimangono rilevanti, soprattutto in reti con telestrokeologi a tempo pieno. Il rimborso può variare nei diversi paesi a seconda del sistema sanitario nazionale. I fattori chiave che guidano lo sviluppo di reti di telestroke in paesi non a basso reddito e/o aree non urbane erano alla mancanza di esperti nel colpo per fornire un beneficio della comunità, per migliorare i risultati clinici e di migliorare i processi di

cura. L'approccio telestroke è promettente dal punto di vista economico. Il potenziale di riduzione dei costi successivi offerti estendendo il trattamento trombolitico è evidente (9,10,18,19). Nelle attuali raccomandazioni per il trattamento dell'ictus acuto i sistemi di supporto provider, tra cui la telemedicina, sono omologati per aumentare l'uso di terapie specifiche per pazienti con ictus acuto specifici (7).

Conclusione

Telestroke non è un nuovo approccio terapeutico, ma un mezzo per rendere il trattamento efficace accessibile per più pazienti. All'interno di questi ultimi dieci anni, diversi progetti hanno dimostrato che la telemedicina può essere utilizzato nella pratica clinica quotidiana e potrebbe aiutare a organizzare meglio la cura dell'ictus. L'ictus è stato riconosciuto come una causa importante di morte e di invalidità nei paesi arabi. In questo testo abbiamo riassunto gli elementi telestroke-specifici che supportano l'affidabilità di telemedicina per la diagnosi e l'efficacia nel trattamento dell'ictus acuto tra le strutture locali libiche e San Camillo - Forlanini Stroke unit a Roma, Italia per migliorare la cura dell'ictus in Libia.

Bibliografia

1. Audebert H. Telestroke: effective networking. *Lancet Neurol* 2006;5:279-82
2. [Benamer HT](#), [Grosset D](#). Stroke in Arab countries: a systematic literature review. *J Neurol Sci*. 2009;284(1-2):18-23
3. [El Zunni S](#), [Ahmed M](#), [Prakash PS](#), [Hassan KM](#). Stroke: Incidence and pattern in Benghazi, Libya. *Ann Saudi Med*. 1995 Jul;15(4):367-9.
4. [Stroke in Libya](#) . www.worldlifeexpectancy.com/libya-stroke
5. Meyer BC, Demaerschalk BM. Telestroke network fundamentals. *J Stroke Cerebrvasc Dis*. 2012;7:521-29
6. Shwab B S, Vatankhah B, Kukla C et al. Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007; 69:898-903
7. Levine SR, Gorman M. Telestroke: the application of telemedicine for stroke. *Stroke* 1999; 30:465-469;

Vuoi iscriverti alla SINV? È facile; vai sul sito www.sinv.it.

News dalla Letteratura

L'emoglobina glicosilata A1 come fattore di rischio predittivo per l'emorragia sintomatica dopo trombolisi endovenosa per stroke acuto.

L'emorragia intracerebrale sintomatica (sICH) è la complicanza acuta più importante dopo trombolisi per via endovenosa . Lo scopo di questo studio era di determinare il valore predittivo dei parametri di emoglobina glicosilata A1 (HbA1c) riguardo l'emorragia intracerebrale sintomatica. In uno studio retrospettivo condotto su 1.112 pazienti trattati con trombolisi endovenosa, venivano valutati i livelli di basale di glucosio nel sangue, HbA1c durante la degenza, la Tc cranio nelle 24 ore o nel caso di un peggioramento clinico e Rankin Scale modificata a 90 giorni. Gli autori hanno osservato che HbA1c è un importante fattore predittivo dell'emorragia intracerebrale sintomatica dopo la trombolisi endovenosa per l'ictus ischemico. Questi risultati suggeriscono che l'emorragia dopo trombolisi può essere una conseguenza di un danno vascolare a lungo termine piuttosto che dovuto ad una iperglicemia acuta, e che HbA1c può essere un migliore fattore predittivo rispetto alla glicemia acuta o ad un'anamnesi di diabete mellito .

[Rocco A. et al. Stroke. 2013; 44: 2134-2138](#)

Neurotromboectomia per il trattamento di ictus ischemico acuto : risultati dallo studio TREVO

Una veloce ricanalizzazione è uno dei fattori più importanti per il buon esito clinico nei pazienti con ictus acuto da occlusione di un grande vaso cerebrale. La trombolisi endovenosa, invece, ha dimostrato di essere un effetto limitato nei pazienti in tali situazioni. La neurotromboectomia intra -arteriosa offre una nuova e promettente possibilità di raggiungere tassi ricanalizzazione in breve tempo. Il dispositivo Trevo è uno stent-like rievolver è stato progettato soprattutto per rimuovere trombi in pazienti affetti da un ictus ischemico. Questo studio denominato Studio TREVO è uno studio prospettico multicentrico in pazienti con ictus acuto trattati con il dispositivo Trevo. Sono stati inclusi gli adulti di età compresa tra 18-85 anni, affetti da un'occlusione dei grossi vasi cerebrali, diagnosticata con esame con angiografico con punteggi NIHSS di 8-30 e sottoposti a trattamento entro 8 ore dall'insorgenza dei sintomi. L'endpoint primario era la rivascolarizzazione , definita come TICI (trombolisi in infarto cerebrale) 2 bis. Gli endpoint secondari erano il risultato clinico a 90 giorni (MRS 90) , gli eventi avversi gravi correlati al dispositivo e il tasso di emorragie cerebrali sintomatiche . In questo studio sono stati arruolati 60 pazienti. Il tasso di ricanalizzazione complessivo (\geq TICI 2a) era del 91,7 % e TICI 2b e 3 è stato raggiunto nel 78,3 % . A 90 giorni, il 55 % dei pazienti hanno avuto un esito neurologico favorevole (MRS 0-2) e il 20 % è morto . I pazienti con ricanalizzazione riuscita (TICI 2a,b/ 3) hanno avuto un buon esito neurologico di 90 giorni (MRS 0-2) nel 60 % , mentre i pazienti senza ricanalizzazione avevano un mRS 90 < 3 . Il tasso globale di emorragia intracerebrale sintomatica secondo i criteri SITS - MOST è stata del 5 % (3/ 60) In conclusione, questo studio evidenzia che la Trevo Stentriever TM è un dispositivo sicuro ed efficace che può offrire la possibilità di un alto tasso di riperfusione ed un alto tasso di pazienti con buon esito clinico dopo ictus ischemico acuto causato da occlusione arteriosa in particolare prossimale. Studi randomizzati di confronto tra la trombolisi endovenosa e la neurotromboectomia necessari per valutare questo nuovo approccio di terapia interventistica sull'ictus .

[Jansen O. et al. Cerebrovasc Dis 2013;36:218-225](#)

Incidenza e outcome di eventi cerebrovascolari legati alla dissezione di un'arteria cervicale: Stroke Registry Dijon

I dati epidemiologici attendibili sulla reale incidenza di eventi cerebrovascolari legati alla spontanea cervicale dissezione dell'arteria , tra cui ictus e attacco ischemico transitorio , sono scarse. In questo studio sono stati analizzati tutti gli eventi cerebrovascolari (ictus e attacco ischemico transitorio) che si sono verificati a Dijon , in Francia, dal 2006 al 2011. Da una raccolta di un registro sono stati identificati i pazienti con una dissezione dei vasi arteriosi del collo. Tra i 1368 pazienti con eventi cerebrovascolari , 27 avevano cervicale dissezione dell'arteria (2,0 % donne, 52 % uomini , età 49,1 \pm 17,1 media), tra cui 10 paziente con dissezione dell'arteria carotide interna , 16 pazienti con arteria vertebrale dissezione ed un paziente con entrambe dissezione dell'arteria carotide interna e dell'arteria vertebrale dissezione . Il tasso grezzo di

News dalla Letteratura

incidenza di eventi cerebrovascolari dovuti alla dissezione dei vasi cervicali era 2,97 / 100 000/anno . I relativi tassi corrispondenti ad una dissezione della carotide interna erano 1,21 / 100 000/anno, e ad una dissezione dell'arteria vertebrale erano 1,87 / 100 000/anno. Il 70% dei pazienti hanno avuto un ictus e, tra questi, la gravità più elevata è stato osservato nei pazienti con dissezione dell'arteria carotide interna . Nel 89 % dei pazienti a tre mesi , qualunque sia il vaso del collo disseccato è stata osservato un buon outcome (Rankin Scala modificata punteggio 0-2). Un paziente con dissezione dell'arteria vertebrale è morto nella trentottesima giornata. In conclusione, l'incidenza di eventi cerebrovascolari legati alla dissezione dell'arteria vertebrale è più grande di quanto precedentemente riportato pertanto è necessario attraverso procedure diagnostiche un maggiore identificazione di questi pazienti.

Béjot Y et al. Int J Stroke . 2013 ott 22 [Epub ahead of print]



Società Italiana

Interdisciplinare

Neurologica

XXII CONGRESSO NAZIONALE

Ragusa 14-16 novembre 2013

Innovazioni metodologiche. Nuove e future terapie.

Presidenti del Congresso
Prof. Francesco Nappo - Dr. Giovanni Maiferrari

Responsabile Scientifico
Dott. Enzo Santoro

In breve ...

Ictus ischemico, rt-PA più eptifibatide promossi alla fase 3

In pazienti colpiti da ictus ischemico acuto, la trombolisi effettuata mediante una combinazione di attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rt-PA) ed eptifibatide a dosaggi più elevati rispetto a quelli già sperimentati si è dimostrata sicura, fornendo l'evidenza della necessità di un trial di fase 3 per stabilire l'efficacia di tale regime. Questo l'esito di uno studio americano pubblicato su *Stroke*.

Attualmente l'rt-PA per via endovenosa resta l'unica terapia provata e approvata per l'ictus ischemico acuto. E' stato osservato però che l'aggiunta di un antagonista del recettore della glicoproteina IIb/IIIa ai regimi fibrinolitici aumenta la velocità di ricanalizzazione arteriosa e la percentuale di pervietà arteriosa in pazienti con infarto miocardico. «Sulla base di questo razionale» ricorda il coordinatore della ricerca, Arthur M. Pancioli, del Dipartimento di Medicina d'Emergenza della University of Cincinnati «in uno studio precedente abbiamo dimostrato che la somministrazione endovenosa entro 3 ore dall'evento di rt-PA a un dosaggio ridotto, pari a 0,3 e 0,45 mg/kg, era sicuro quando associato a un bolo di eptifibatide da 75 mcg/kg seguito da un'infusione di 2 ore (0,75 mcg/kg al minuto) di eptifibatide». È nato così l'attuale trial CLEAR-ER (Combined Approach to Lysis Utilizing Eptifibatide and rt-PA in Acute Ischemic Stroke-Enhanced Regimen), volto a verificare la sicurezza dell'impiego di dosi più elevate di eptifibatide e la possibilità di passare a uno studio di fase 3. I ricercatori dello studio multicentrico in doppio cieco hanno randomizzato 126 pazienti colpiti da ictus ischemico acuto in 2 gruppi: 101 hanno ricevuto la terapia di combinazione basata su 0,6 mg/kg di rt-PA più eptifibatide (bolo da 135 mcg/kg seguito da 2 ore di infusione a 0,75 mcg/kg al minuto), mentre ai rimanenti 25 è stata somministrata la terapia standard con rt-PA (0,9 mg/kg). L'outcome primario di sicurezza era rappresentato dall'incidenza di emorragie intracraniche sintomatiche (sICH) entro 36 ore dall'inizio del trattamento, quello di efficacia era costituito da un punteggio ≤ 1 alla scala Rankin modificata (mRS) oppure il ritorno all'mRS basale a 90 giorni. Per l'analisi degli outcomes di efficacia e sicurezza si è ricorso a una regressione logistica multipla. Il 2% (n=2) dei pazienti del gruppo di combinazione (rt-PA più eptifibatide) e il 12% (n=3) di quelli del gruppo standard hanno avuto sICH (odds ratio, OR: 0,15; P=0,053). A 90 giorni, il 49,5% del gruppo trattato con rt-PA più eptifibatide ha fatto registrare un mRS ≤ 1 o il ritorno a valori basali di mRS, in confronto al 36,0% del gruppo standard (OR: 1,74; P=0,23). Dopo aggiustamento per età, National Institutes of Health Stroke Scale al basale, tempo all'iniezione endovenosa dell'rt-PA, e mRS basale, l'OR si è attestato a 1,38 (P=0,52). Sanguinamenti sistemici sono stati più frequenti nel gruppo di combinazione (rt-PA più eptifibatide) rispetto a quello standard, ma si è trattato principalmente di sanguinamenti lievi per i quali non è stato necessario intervenire. Tra i due gruppi non si sono inoltre registrate differenze di mortalità generale o per ictus, né di eventi avversi (inclusi quelli gravi) a 90 giorni. Dunque «il regime potenziato studiato in questo trial, costituito da una dose media di rt-PA per via endovenosa e da un bolo di eptifibatide seguito da una breve infusione della stessa molecola, ha dimostrato di essere sicuro al pari della somministrazione della dose standard di rt-PA» evidenziano gli autori. Inoltre «il tasso di sICH del 2% osservato è apparso molto inferiore a quello massimo atteso, dell'8%» affermano Pancioli e collaboratori, aggiungendo che «il trend verso un buon esito clinico in generale ha favorito il gruppo trattato con rt-PA più eptifibatide, anche se questo trial non era adeguato per distinguere differenze d'efficacia clinica e i risultati non sono stati significativi dal punto di vista statistico». In ogni caso – fa notare il team di ricercatori – la proporzione del 49,5% di buon outcome del gruppo trattato con rt-PA più eptifibatide è risultato molto al di sopra del punto di decisione predefinito, il che porta a giustificare il proseguimento degli studi verso la fase 3». (Pancioli AM et al. *Stroke*, 2013;44(9):2381-7; www.pharmastar.it)

Ictus ischemico acuto: anche in Italia ok a terapia con alteplase entro le 4 ore e mezza

Con la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale, da oggi anche l'Italia, come la maggior parte dei Paesi Europei, ha recepito l'approvazione dell'estensione della finestra di trattamento con alteplase, rt-PA nei casi di ictus ischemico acuto, entro 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi ischemici e dopo aver escluso la diagnosi di emorragia intracranica.

Come dimostrato dagli studi clinici condotti verso placebo, l'ampliamento della finestra di trattamento con

In breve ...

alteplase da 3 a 4,5 ore dall'insorgenza della sintomatologia ischemica consente di ridurre ulteriormente del 30% la possibilità di presentare disabilità residua derivante dal danno ischemico. Alteplase è indicato per il trattamento fibrinolitico dell'ictus ischemico acuto, ovvero per la dissoluzione del coagulo che ha ostruito un'arteria, così da favorire il ripristino del normale flusso sanguigno e prevenire o limitare i danni ischemici al tessuto cerebrale. Per ottenere i massimi benefici possibili, il trattamento deve essere iniziato quanto più tempestivamente possibile dall'insorgenza della sintomatologia.

“La raccomandazione in base alla quale il trattamento trombolitico dovrebbe essere iniziato prima possibile dall'esordio dei sintomi di ictus è di vitale importanza – ha affermato il Prof. Danilo Toni, Direttore Unità di Trattamento Neurovascolare Policlinico Umberto I Roma –. L'estensione della finestra temporale permette un incremento considerevole dei pazienti eleggibili per ricevere un trattamento trombolitico efficace e sicuro. Contemporaneamente, però, devono proseguire gli sforzi organizzativi per incrementare il numero dei centri idonei alla somministrazione di alteplase e, quindi, il numero di pazienti trattati. In Italia, ogni anno, viene trattato circa il 20% dei pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento trombolitico e, pur riscontrandosi un trend in crescita rispetto agli anni passati, è evidente che siamo ancora lontani dal poter dire che la domanda di cura dei cittadini colpiti da ictus è adeguatamente soddisfatta. C'è ancora molto lavoro da fare, contingenze storico-economiche permettendo, ma è chiaro che la strada è tracciata e che possiamo senz'altro affermare che la trombolisi con alteplase ha in pochi anni rivoluzionato l'attitudine dei clinici di fronte all'ictus cerebrale, facendoli passare da un sostanziale nichilismo alla consapevolezza di disporre finalmente di un'arma potente per combattere contro una malattia così socialmente devastante”. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ogni anno nel mondo 5,7 milioni di persone muoiono per ictus. Fra coloro che sopravvivono, il 40% ha disabilità di grado da moderato a grave e il 10% necessita di cure ospedaliere. L'ictus è un'emergenza neurologica che può colpire una specifica area cerebrale o talvolta l'intero encefalo. Può essere causato dalla rottura di un'arteria (ictus emorragico) o dalla sua ostruzione da parte di un coagulo (ictus ischemico). Alteplase è un farmaco approvato nella maggioranza dei Paesi della UE per essere impiegato entro 4 ore e mezza dalla comparsa dei sintomi di ictus ischemico. Il farmaco è un attivatore tissutale del plasminogeno (rt-PA), derivato con tecnica del DNA ricombinante, ovvero un prodotto ottenuto tramite ingegneria genetica dell'attivatore tissutale del plasminogeno, la cui funzione biologica è quella di sciogliere i piccoli coaguli che normalmente si formano nel circolo ematico. Alteplase è l'unico trombolitico indicato per pazienti colpiti da ictus ischemico acuto e raccomandato dalle Linee Guida internazionali. Il farmaco è stato inizialmente approvato nel 1987 nei principali Paesi del mondo per il trattamento trombolitico dell'infarto miocardico acuto e successivamente anche per il trattamento trombolitico dell'embolia polmonare (acuta) e ictus ischemico acuto (le indicazioni per cui il farmaco è registrato nei vari Paesi del mondo possono essere diverse). (Fonte: www.pharmastar.it, ottobre 2013)

Ictus ischemico acuto: la terapia endovascolare non produce effetti aggiuntivi al solo trattamento endovenoso con tPA

Lo studio IMS III (Interventional Management of Stroke) ha mostrato che l'uso combinato della terapia endovascolare più attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) per via endovenosa non produce risultati significativamente migliori rispetto al solo tPA per via endovenosa a 90 giorni (40% contro 38%). Anche l'analisi di gruppi specifici nello studio, come quelli con un punteggio NIHSS (NIH Stroke Scale) di 19 o inferiore o quelli con un punteggio di 20 o superiore, non ha mostrato differenze significative tra i due approcci. Si era ipotizzato che la terapia endovascolare potesse essere particolarmente utile per le forme gravi di ictus (punteggi NIHSS maggiori o uguali a 20). L'uso del solo tPA per via endovenosa era invece favorito nei pazienti con forma moderata-grave di ictus (definita da un punteggio di 8-19 alla scala Rankin modificata). Nello studio IMS-III, tutti i pazienti hanno ricevuto tPA per via endovenosa, e sono stati poi assegnati in modo casuale all'approccio combinato (terapia endovascolare più tPA per via endovenosa) oppure al solo tPA per via endovenosa. I pazienti nel gruppo endovascolare hanno ricevuto circa due terzi della dose standard di tPA. Se non c'era evidenza angiografica di occlusione, i pazienti non hanno ricevuto alcun trattamento aggiuntivo. Quelli con lesioni sono stati sottoposti a trattamento endovascolare.

In breve ...

Ogni Centro poteva scegliere se utilizzare un dispositivo meccanico (e quale dispositivo), il tPA, o entrambi. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto tPA. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a terapia endovascolare o solo tPA. L'endpoint primario era un punteggio alla scala Rankin modificata pari a 2 o inferiore. Lo studio è stato interrotto per futilità, con 656 pazienti randomizzati: 434 alla terapia endovascolare e 222 a tPA per via endovenosa. (Fonte: The New England Journal of Medicine, 2013; www.xagena.it)

Trombectomia: il dispositivo Solitaire-FR può migliorare gli esiti di ictus

I dati del Registro NASA (North American Solitaire-FR Acute Stroke), riguardo al dispositivo di rivascolarizzazione Solitaire-FR, hanno indicato che la combinazione per via endovenosa con l'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) nei pazienti con ictus dovrebbe migliorare gli esiti relativi a tPA endovenoso più intra-arterioso. Buoni risultati clinici, definiti come punteggi Rankin modificati a 90 giorni non superiori a 2, sono stati raggiunti dal 51.5% dei pazienti trattati con il dispositivo per la trombectomia Solitaire più tPA, rispetto al 40.8% dei pazienti trattati con tPA nello studio IMS III. Lo studio IMS III non ha rilevato alcun beneficio aggiungendo un trattamento endovascolare alla trombolisi, rispetto alla sola terapia trombolitica. Nello studio IMS III, i pazienti erano stati randomizzati a tPA con o senza terapia endovascolare. La scelta dell'impiego della terapia endovascolare era stata lasciata ai ricercatori di ogni singolo Centro, che potevano utilizzare tPA o un trattamento basato sul dispositivo o entrambi. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto tPA. Il reclutamento era stato interrotto precocemente quando una analisi ad interim aveva mostrato che la terapia combinata non era migliore del solo tPA. Secondo Osama Zaidat del Medical College of Wisconsin a Milwaukee (Stati Uniti), il disegno dello studio IMS III rifletteva approcci interventistici storici che non sono più utilizzati nella pratica clinica. I dati del registro Nord America Solitaire-FR Acute Stroke sembrano riflettere meglio lo stato attuale della terapia endovascolare. Al momento della analisi, il Registro conteneva dati su 156 pazienti trattati con il dispositivo più tPA, e 198 pazienti trattati con il solo dispositivo. L'età media dei pazienti era di 70 anni, e la metà dei pazienti era di sesso maschile. Le principali differenze tra i pazienti del Registro e quelli dello studio IMS III consistevano nelle proporzioni dei pazienti afro-americani (18% nel Registro e circa 11% nello studio IMS III) e dei pazienti con fibrillazione atriale (43% nel Registro e circa 34% nello studio IMS-III). Oltre ai punteggi Rankin modificati a 90 giorni, sia i ricercatori del Registro Solitarie-FR sia quelli dello studio IMS III hanno anche preso in considerazione i risultati della rivascolarizzazione mediante la scala mTICI (modified Thrombolysis In Cerebral Infarction). I punteggi di almeno 2b nella scala mTICI sono stati raggiunti dal 70% dei pazienti del Registro trattati con il dispositivo più tPA, rispetto al 40% dei pazienti IMS III trattati solamente con tPA. Con un punteggio di 3 alla scala mTICI come criterio per il successo, la differenza è stata ancora più evidente: 41% dei pazienti trattati con terapia di combinazione nel Registro, contro 2% del gruppo di combinazione nello studio IMS III. La sopravvivenza è risultata leggermente ridotta tra i pazienti del Registro, con una mortalità a 90 giorni nel gruppo di combinazione del 25%, rispetto al 19% nei pazienti sottoposti a tPA nello studio IMS III. Riguardo agli esiti per i pazienti nel Registro trattati solamente con il dispositivo Solitaire (senza trombolisi), i punteggi alla scala Rankin modificata e i punteggi alla scala mTICI in questi pazienti al follow-up sono stati meno favorevoli, rispetto ai gruppi combinati in entrambi gli studi, e simili a quelli osservati nel gruppo trattato solo con tPA nello studio IMS III. Il tasso di mortalità nei pazienti trattati solo con Solitarie è stato del 32%, rispetto al 22% per i pazienti che avevano ricevuto solo tPA nello studio IMS III. (Fonte: American Academy of Neurology (AAN) Meeting, 2013; www.xagena.it)

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Comunicazione relativa ai nuovi anticoagulanti orali Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto®

Importante informativa sui fattori di rischio di sanguinamento – Prestare attenzione alla posologia, alle controindicazioni e alle avvertenze speciali e precauzioni d'impiego per ridurre il rischio di sanguinamento

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran etexilato) e Xarelto® (rivaroxaban) sono anticoagulanti orali che

In breve ...

hanno recentemente ricevuto l'autorizzazione per indicazioni per le quali vengono usati da decenni gli antagonisti della vitamina K (warfarin, fenprocumone e acenocumarolo) o le eparine a basso peso molecolare (EBPM). A differenza degli antagonisti della vitamina K, questi nuovi medicinali non richiedono il monitoraggio di routine dell'attività anticoagulante. Tuttavia, negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing è stato dimostrato che gli eventi di sanguinamento maggiore, inclusi eventi fatali, non sono limitati al solo uso degli antagonisti della vitamina K/EBPM ma sono rischi significativi anche per i nuovi anticoagulanti orali. Inoltre, le segnalazioni post-marketing indicano che non tutti i medici prescrittori sono sufficientemente informati delle caratteristiche di questi farmaci per quanto riguarda la gestione dei rischi di sanguinamento. Le informazioni contenute in questa comunicazione sono state rivalutate e approvate dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e dall' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Raccomandazioni

Alla luce di quanto sopra, i medici prescrittori devono considerare il rischio individuale di sanguinamento di ogni paziente e attenersi alla posologia, alle controindicazioni, alle avvertenze speciali e alle precauzioni di impiego di questi prodotti. Sebbene esistano differenze nelle controindicazioni tra i nuovi anticoagulanti orali, le controindicazioni seguenti sono comuni:

- sanguinamento attivo clinicamente significativo;
- lesioni o condizioni che comportano un rischio significativo di sanguinamento maggiore come ulcera gastrointestinale in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico cerebrale, spinale o oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali;
- trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, altri) fatta eccezione per un eventuale cambio di terapia da o verso il farmaco o quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso. Per informazioni sulle ulteriori controindicazioni, specifiche per ciascun farmaco, La invitiamo a consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Eliquis®, Pradaxa® e Xarelto® . Per ridurre al minimo il rischio di sanguinamento, è importante prestare attenzione alla posologia raccomandata e alle avvertenze speciali e precauzioni d'impiego effettuando anche un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio in pazienti con lesioni, condizioni, procedure e/o trattamenti (come FANS e antiaggreganti) che aumentano il rischio di sanguinamento maggiore. Inoltre, durante il periodo di trattamento si raccomanda una sorveglianza clinica dei segni e sintomi di sanguinamento, soprattutto in pazienti a più alto rischio di sanguinamento. Occorre inoltre tenere sotto controllo la funzionalità renale. La compromissione renale può costituire una controindicazione all'uso o un motivo per non usare questi medicinali o ridurre la dose. La preghiamo di fare riferimento agli RCP in quanto i tre medicinali presentano differenti raccomandazioni. Attualmente non esistono antidoti specifici per Eliquis®, Pradaxa® o Xarelto®. Gli RCP di ciascun prodotto includono indicazioni per la gestione di eventuali complicanze emorragiche.

Segnalazione di eventi avversi

Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare eventuali eventi avversi che ritengono potenzialmente associati all'uso di Eliquis®, Pradaxa® o Xarelto®.

In base alla normativa vigente, i medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse associate all'utilizzo di questi medicinali, tramite l'apposita scheda, al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o della ASL competente per territorio.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente comunicazione viene pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

(Fonte www.agenziafarmaco.it, 11 settembre 2013)

Appendice

Carissimi Amici,

ho riportato parzialmente nell'appendice della nostra newsletter un documento interessante dell'Associazione Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) che discute dell'utilizzo dei nuovi farmaci anticoagulanti nella prevenzione del tromboembolismo nei pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA). Nella prime pagine dell'articolo viene descritto la fisiopatologia del tromboembolismo arteriosa nei pazienti con FA (con particolare accenno sull'importanza della presenza di trombi nell'auricola dell'atrio sinistro). Successivamente si discute sul meccanismo d'azione dei nuovi anticoagulanti orali suddivisi in a) inibitori diretti del fattore II attivato (ximelagatran, dabigatran); b) inibitori diretti del fattore X attivato (rivaroxaban, apixaban, enoxaban). Viene descritta anche una stratificazione del rischio tromboembolico e sanguinamento con diversi rischio di punteggio nei pazienti con FA. Nella maggior parte dell'articolo riportato, si discute, da dati ottenuti da studi clinici, dell'efficacia, sicurezza e interazione farmacologica dei nuovi farmaci anticoagulanti orali nei pazienti con FA. Pertanto, questo articolo fornisce delle indicazioni sull'utilizzo più accurato, nella pratica clinica, dei nuovi farmaci anticoagulanti nella prevenzione del tromboembolismo arterioso nei pazienti con FA. (Fonte Paolo Colonna et al. G Ital Cardiol 2013;14(4):295-322).

Spero che sia di vostro gradimento e ci vediamo a Ragusa
Antonio Siniscalchi



Società Italiana
Interdisciplinare
Neurovascolare

14-15-16 NOVEMBRE 2013 RAGUSA

XXII CONGRESSO NAZIONALE SINV INNOVAZIONI METODOLOGICHE NUOVE E FUTURE TERAPIE

www.sinv.it

Documento ANMCO su prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale e ruolo dei nuovi anticoagulanti orali

Paolo Colonna¹, Maurizio G. Abrignani², Furio Colivicchi³, Paolo Verdecchia⁴, Gianfranco Alunni⁵, Angelo S. Bongo⁶, Roberto Ceravolo⁷, Fabrizio Oliva⁸, Serena Rakar⁹, Carmine Riccio¹⁰, Marino Scherillo¹¹, Roberto Valle¹², Francesco Bovenzi¹³, a nome dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)

¹U.O. di Cardiologia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Bari

²U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile Sant'Antonio Abate, Erice (TP)

³Divisione di Cardiologia-UTIC, Azienda Complesso Ospedaliero San Filippo Neri, Roma

⁴S.C. di Medicina, Ospedale di Assisi (PG)

⁵Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia

⁶U.O.C. di Cardiologia II, Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara

⁷UTIC-Emodinamica e Cardiologia Interventistica, Ospedale Civile Pugliese, Catanzaro

⁸Cardiologia 2, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

⁹S.C. di Cardiologia, Ospedale di Cattinara, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Trieste

¹⁰Cardiologia e Riabilitazione Cardiologica, Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

¹¹U.O.C. di Cardiologia Interventistica-UTIC, Azienda Ospedaliera G. Rummo, Benevento

¹²U.O.C. di Cardiologia, Ospedale Civile di Chioggia (VE)

¹³U.O.C. di Cardiologia, Ospedale Campo di Marte, Lucca

The introduction in the therapeutic armamentarium of three new oral anticoagulants for the prevention of thromboembolism in atrial fibrillation (AF) has stimulated the development of this position paper from the Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO). First, the pathophysiology of arterial thromboembolism in AF is reviewed, describing the mechanisms of action of the new oral anticoagulants, their pharmacology and pharmacokinetics, and highlighting differences and similarities observed in preclinical studies and trials.

Stratification of thromboembolic and bleeding risk is made using different risk scores; a comprehensive analysis of the various international guidelines should emphasize convergences or divergences.

An in-depth examination of the limitations of current therapeutic strategies for the prevention of stroke in non-valvular AF provides insight into the difficulty in maintaining adequate adherence to therapy with warfarin and a constant and effective anticoagulation, without wide fluctuations in prothrombin time international normalized ratio (INR) values.

Clinical trials of new oral anticoagulants for AF are discussed in detail in the present document, with a focus on similarities and differences, efficacy and safety data, and the net clinical benefit of each new oral anticoagulant. Results obtained in elderly patients, or in patients with renal, liver and ischemic heart disease or previous stroke are reported separately, as well as those regarding combination therapy with antiplatelet agents.

Finally, this document provides indications, practical applications and cost-effectiveness analysis of each new oral anticoagulant. It is of utmost importance to know how treatment should be started, how you should switch from warfarin, which patients should be maintained on warfarin, how and when cardioversion, catheter ablation or appendage closure should be performed, what drug and food interactions may affect these medications, and how treatment adherence may be improved to avoid therapy discontinuation. An accurate examination of the risk of bleeding is also provided, with special reference to laboratory monitoring of renal and hepatic function, timing for discontinuing these medications prior to surgery, and treatment of patients with major and minor bleeding.

Key words. Apixaban; Atrial fibrillation; Dabigatran etexilate; New oral anticoagulants; Rivaroxaban; Stroke; Thromboembolic prophylaxis.

G Ital Cardiol 2013;14(4):295-322

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 14.02.2013; nuova stesura 05.03.2013; accettato 06.03.2013.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Colonna U.O. di Cardiologia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari
e-mail: colonna@tiscali.it

Appendice

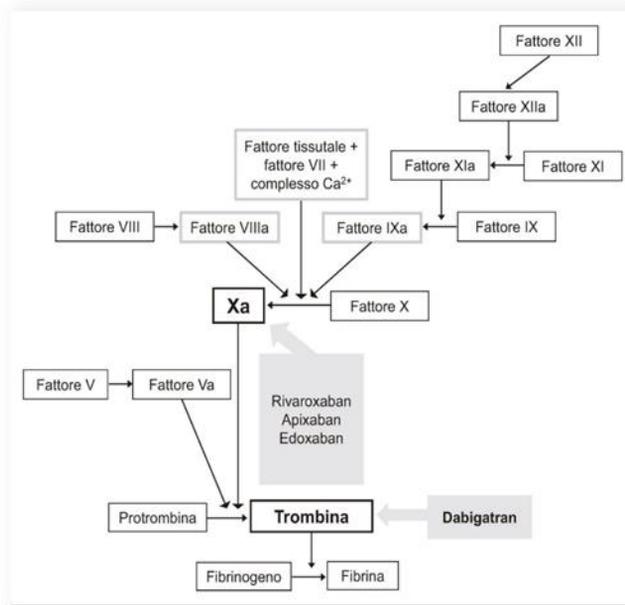


Figura 1. Punti d'azione dei nuovi anticoagulanti orali all'interno della cascata della coagulazione.

Tabella 1. Farmacologia e farmacocinetica dei nuovi anticoagulanti orali utilizzati nei trial clinici per la prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale non valvolare.

	Dabigatran (RE-LY)	Rivaroxaban (ROCKET AF)	Apixaban (ARISTOTLE)
Meccanismo	Inibitore orale diretto della trombina	Inibitore orale diretto del fattore X attivato	Inibitore orale diretto del fattore X attivato
Tempo al picco (h)	3	3	3
Biodisponibilità (%)	6	60-80	50
Metabolismo (citocromo P450)	No	Si	Si
Emivita (h)	12-17	5-13	9-14
Profarmaco	Si	No	No
Eliminazione	80% renale	2/3 epatica, 1/3 renale	25% renale, 75% fecale
Interazioni farmacologiche	Glicoproteina-P	Glicoproteina-P, CYP3A4	Glicoproteina-P, CYP3A4
Monitoraggio (routine)	No	No	No
Dose utilizzata nei trial	Randomizzazione a 150 o 110 mg bid	20 mg/die	5 mg bid
Dose in pazienti con insufficienza renale moderata	Invariata	15 mg/die	2.5 mg bid

enzimatico epatico. Il dabigatran viene eliminato per l'80% per via renale²². Il rivaroxaban viene escreto in forma immodificata nelle urine per il 33%; per il restante 66% va incontro a degradazione metabolica con successiva eliminazione per metà per via enteroepatica e per metà per via renale²⁴. L'apixaban ha un'escrezione per il 20-30% per via renale e per il 45-55% per via fecale²⁵. Le concentrazioni plasmatiche di tutti i NAO tendono quindi ad aumentare progressivamente con la riduzione della funzione renale.

Il rivaroxaban e l'apixaban si legano quasi completamente alle proteine plasmatiche e non sono quindi dializzabili. Il dabigatran è legato solo per il 30% alle proteine plasmatiche e può quindi essere, almeno in parte, eliminabile attraverso la dialisi.

Poiché gli effetti farmacologici dei NAO sono altamente prevedibili, non è necessario un monitoraggio di routine dei parametri emocoagulativi.

Nel caso del dabigatran, qualora fosse necessaria una valutazione dell'effetto anticoagulante del farmaco, non deve essere effettuato il monitoraggio dell'*international normalized ratio* (INR) che non è attendibile ed è gravato da falsi positivi in termini di innalzamento dell'INR²⁶. Per determinare, in termini qualitativi, la presenza o l'assenza dell'effetto anticoagulante del dabigatran (e non, quindi, l'intensità di anticoagulazione) può essere utilizzato il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT). In caso di necessità di conoscere il dosaggio ematico di dabigatran in termini quantitativi si possono utilizzare il

va incontro, nel corso della vita, ad ictus cerebrale, e circa un ictus su 5 è attribuito a questa aritmia⁸. Il rischio tromboembolico è meno definito nella FA parossistica⁴⁰⁻⁴², ma è altrettanto alto a parità di fattori di rischio; infatti, i pazienti con FA parossistica talora mostrano meno episodi embolici, ma sono generalmente più giovani e meno complicati^{40,41}. Dati ottenuti da dispositivi impiantabili e registrazioni Holter suggeriscono che il rischio di ictus si associa alla durata degli episodi di FA⁴³⁻⁴⁶.

Il rischio tromboembolico associato a flutter atriale sembrerebbe intermedio tra FA e ritmo sinusale: in una rassegna su 749 988 soggetti anziani il rischio relativo di ictus è stato 1.41 per il flutter atriale e 1.64 per la FA⁴⁷.

L'incidenza annua di ictus tra i pazienti con FA non valvolare varia dall'1% al 20% (in media 4.5%/anno) secondo l'età, la storia di precedenti eventi cerebrovascolari e comorbidità come ipertensione arteriosa, diabete e cardiopatie strutturali^{48,49}. L'età è un importante fattore predittivo indipendente per tromboembolismo. Il rischio di ictus in pazienti con FA nello studio Framingham è pari all'1.5% tra i 50 e i 59 anni ed aumenta progressivamente nelle età successive³⁸. Un pregresso evento cerebrovascolare rappresenta il fattore di rischio più importante, associato a una incidenza annua di ictus >5% (rischio relativo 1.9-3.7)⁴⁹.

Circa la metà dei pazienti anziani con FA sono ipertesi e l'ipertensione è un importante fattore di rischio per ictus. Un buon controllo pressorio potrebbe comportare una riduzione del rischio di FA^{50,51} oltre che del rischio di ictus⁵².

La disfunzione sistolica ventricolare sinistra predice l'ictus ischemico nei pazienti con FA⁵³. D'altra parte, la semplice diagnosi di scompenso cardiaco non appare essere un fattore di rischio consistente per ictus, potendo non riflettere una compromissione sistolica ventricolare⁵⁴.

Altri fattori di rischio sono il diabete mellito, il sesso femminile, l'età 65-74 anni, la cardiopatia ischemica, la vasculopatia periferica e la presenza di placche aortiche⁵⁵. Il sesso femminile aumenta il rischio di ictus indipendentemente da altri fattori di rischio⁵⁶. Tuttavia, nelle pazienti di età <65 anni e senza altri fattori di rischio, l'incidenza di ictus non sembra significativamente aumentata^{54,57}. Nonostante risultati controversi, la disfunzione tiroidea non appare un fattore di rischio indipendente per ictus⁵⁴. Una nefropatia cronica è presente nel 10-15% dei pazienti con FA e l'insufficienza renale può aumentare il rischio di ictus, ma anche di emorragie⁵⁸. Questi pazienti non sono stati adeguatamente studiati nei trial e la valutazione del loro rischio è complessa⁵⁹.

L'ecocardiografia transesofagea è superiore all'ecocardiografia transtoracica nell'identificazione delle fonti cardiache di tromboembolismo⁶⁰. In presenza di FA, i trombi si formano generalmente nell'auricola sinistra e la tecnica principale per valutarne le anomalie strutturali e/o funzionali è l'ecocardiografia transesofagea^{60,61}. I trombi, l'ecocontrasto spontaneo denso, la ridotta velocità di flusso in atrio o auricola sinistra⁶¹ e le placche aortiche complesse sono importanti fattori predittivi di ictus cerebrale⁷.

L'efficacia della TAO nella prevenzione dell'ictus, uno dei principali obiettivi nei pazienti con FA, è stata ampiamente dimostrata in trial clinici randomizzati^{8,62}. La TAO a dosi adeguate (INR 2-3) riduce il rischio di ictus ischemico del 62%, cioè di circa due terzi, con un aumento del rischio emorragico complessivamente basso^{63,64}. La scelta del trattamento antitrombotico dovrebbe quindi essere basata sulla stratificazione del rischio tromboembolico ed emorragico nel singolo paziente^{8,63}.

2.2 Stratificazione del rischio tromboembolico mediante score

Il rischio tromboembolico può essere stimato mediante punteggi (score). L'American College of Chest Physicians (ACCP) aveva definito alcuni marker di rischio tromboembolico elevato (età >75 anni, pregressi ictus/TIA/embolia sistemica, ipertensione, scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra, valvulopatia mitralica reumatica e protesi valvolari) e moderato (età 65-75 anni, diabete e malattia coronarica)⁶⁵.

Secondo le linee guida American College of Cardiology/European Heart Association/European Society of Cardiology (ACC/AHA/ESC), i fattori di rischio maggiori erano pregresso ictus, protesi valvolare meccanica e stenosi mitralica; quelli moderati età >75 anni, ipertensione, scompenso, frazione di eiezione <35%, diabete; quelli meno validati età 65-75 anni, sesso femminile, tireotossicosi e coronaropatia⁶⁶.

La FA *lone* colpisce principalmente giovani che non presentano segni clinici o ecocardiografici di concomitante patologia cardiopolmonare né altre cause identificabili⁶⁷; la sua prevalenza è molto variabile (1.9-32%, in media il 10% di tutte le FA)⁶⁸. I pazienti di età <65 anni con FA *lone* hanno un rischio di ictus basso (~0.5-1.3%/anno), sebbene l'età e lo sviluppo nel tempo di patologie associate possano aumentare il rischio di ictus in questi pazienti⁶⁹.

Lo schema di classificazione del rischio tromboembolico fino ad oggi più utilizzato è il CHADS₂⁷⁰, che assegna 2 punti a un'anamnesi positiva per ictus o TIA, ed 1 punto ad un'età >75 anni, ipertensione arteriosa, diabete e recente episodio di scompenso clinicamente rilevante o frazione di eiezione <40%. La validazione originaria classificava un punteggio 0 come basso rischio, 1-2 moderato e >2 alto. Il suo valore predittivo è stato indagato in numerosi studi di coorte e trial clinici^{55,71}, evidenziando un incremento del tasso annuale di ictus di circa il 2% per ogni punto (da 1.9% con 0 a 18.2% con 6). Questo schema ha tuttavia alcuni limiti, non includendo vari fattori ed essendo derivato da dati di pazienti non trattati con TAO nei trial storici, in cui meno del 10% dei pazienti inizialmente valutati sono stati inclusi e molti fattori non erano ben definiti⁷². Molti pazienti con CHADS₂ = 0 hanno tassi di ictus superiori all'1.5%/anno^{57,69}, per cui non sono realmente a basso rischio.

Un'altra limitazione del CHADS₂ riguarda i pazienti con precedente ictus/TIA e nessun altro fattore di rischio, che hanno un punteggio di 2 (rischio 2.5%/anno) ma che negli studi di valutazione hanno riportato fino a 10.8 ictus per 100 pazienti/anno. La sua capacità di predire il rischio tromboembolico potrebbe infine non essere valida nella FA *lone*⁴⁵. È stata documentata un'accuratezza maggiore associando il punteggio CHADS₂ con la ricorrenza e la durata della FA: l'assenza di episodi ricorrenti in pazienti con CHADS₂ ≤ 2 o la presenza di parossismi della durata di 5 min con un CHADS₂ ≤ 1 implicherebbero un bassissimo rischio tromboembolico, rispetto a episodi della durata >24h unitamente a un CHADS₂ = 0 (0.8 vs 5%)⁴⁵.

Le recenti linee guida ESC^{1,8} riducono l'enfasi sull'uso delle categorie artificiali di rischio basso, moderato e alto a causa del loro scarso potere predittivo e riconoscono che il rischio è un *continuum*, incoraggiando un approccio verso una sua valutazione più dettagliata, supportato da vari studi in cui perfino pazienti con CHADS₂ = 1 ricavano benefici dalla TAO rispetto ad ASA, spesso con tassi emorragici minori^{73,74} (Figura 2). Si è posta quindi molta attenzione nell'identificazione di pazienti realmente a basso rischio, che non richiedono terapia antitrombotica.

Tabella 2. Lo schema CHA₂DS₂VASc.

Fattore	Punteggio
C Cardiac failure (scompenso cardiaco)	1
H Hypertension (ipertensione arteriosa)	1
A Age (età ≥75 anni)	2
D Diabetes (diabete mellito)	1
S Stroke (pregresso ictus, TIA o embolia periferica)	2
V Vascular disease (malattie vascolari)	1
A Age (età 65-75 anni)	1
Sc Sex category (sesso femminile)	1

TIA, attacco ischemico transitorio.

Tabella 3. Rischio annuale di ictus in relazione al punteggio CHA₂DS₂-VASc.

Punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc	N. pazienti (7329)	Rischio annuale di ictus (%)
0	1	0
1	422	1.3
2	1230	2.2
3	1730	3.2
4	1718	4
5	1159	6.7
6	679	9.8
7	294	9.6
8	82	6.7
9	14	15.2

Inoltre, il CHA₂DS₂-VASc rifinisce la valutazione del rischio dopo ablazione⁷⁷. L'aggiunta di informazioni su frequenza e durata degli episodi di FA (il cosiddetto *burden* della FA) migliora il potere statistico predittivo dei punteggi CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc in studi retrospettivi su portatori di pacemaker⁴⁵. Tuttavia, in assenza di trial randomizzati, il beneficio dei farmaci anticoagulanti nel trattamento di queste fasi precoci rimane poco chiaro.

In aggiunta al CHADS₂ e al CHA₂DS₂-VASc è opportuno tenere in considerazione anche il fattore di rischio disfunzione renale, recentemente incorporato in un nuovo score proposto per la stratificazione del rischio tromboembolico⁷⁸. La disfunzione renale [cut-off per *clearance* della creatinina (CrCl) <60 ml/min] è un potente ed indipendente predittore di ictus, secondo soltanto al peggior tromboembolismo.

Naturalmente, il rischio tromboembolico si modifica progressivamente con l'invecchiamento e il verificarsi di nuove condizioni cliniche, cosa che rende necessaria una costante valutazione di questi pazienti nel tempo.

2.3 Fattori di rischio emorragico

Il timore dell'emorragia cerebrale costituisce la remora principale all'impiego della TAO, specie nei pazienti anziani. I tassi di emorragie maggiori tra i pazienti con FA sottoposti a TAO mostrano un'ampia variabilità, dall'1.3% al 12%/anno^{18,79,80}, suggerendo differenze metodologiche nella definizione delle emorragie. I dati possono non essere rappresentativi del mondo reale a causa dei criteri di inclusione (i pazienti partecipanti ai trial possono essere selezionati per un basso profilo emorragico). Anche gli studi epidemiologici possono essere soggetti a *bias*: i registri prospettici richiedono consensi informati scritti e raramente includono malati complessi o fragili.

La probabilità di sviluppare complicanze emorragiche durante TAO è influenzata da diversi fattori relativi al paziente o

al trattamento. I primi comprendono età avanzata, scarsa aderenza al trattamento, presenza di malattie concomitanti come ipertensione arteriosa, soprattutto se non controllata, precedenti ictus/TIA, scompenso cardiaco, storia di pregressi sanguinamenti gastrointestinali, insufficienza epatica o renale e rischio di cadute^{81,82}.

Le disfunzioni epatiche e renali raddoppiano il rischio emorragico⁸³. Anche lo scompenso cardiaco aumenta il rischio emorragico, mentre è controverso il ruolo del diabete^{48,82}. Lesioni subcliniche (angiopatia amiloide) riscontrabili alla risonanza magnetica cerebrale possono identificare pazienti ad alto rischio emorragico^{74,84}. Il timore di cadute appare invece sovrastimato, poiché un paziente dovrebbe cadere circa 295 volte all'anno per superare i benefici dell'anticoagulazione nella prevenzione dell'ictus ischemico⁸⁵.

Tra i fattori di rischio relativi alla TAO sono inclusi intensità e variabilità dell'anticoagulazione, epoca di inizio della terapia, adeguatezza del monitoraggio; grande importanza hanno anche le interazioni farmacologiche. Il più importante fattore di rischio emorragico è l'intensità dell'effetto anticoagulante: il rischio emorragico raddoppia per ogni incremento di 1 unità di INR⁸¹. Anche in corso di TAO ad intensità convenzionale il rischio di emorragia cerebrale risulta aumentato. La prevenzione dell'ictus con la TAO è inoltre efficace quando il tempo medio individuale nel range terapeutico (TTR) è superiore al 70%⁸⁶⁻⁸⁸. I dati sull'efficacia dell'automisurazione e dell'autodosaggio su TTR ed eventi clinici sono tuttora incerti⁸³.

L'incidenza di emorragie è più elevata nei primi 90 giorni di terapia, circa il doppio rispetto a quella successiva⁸². Ciò è particolarmente significativo negli anziani, amplificato dalla possibile slatentizzazione di lesioni emorragiche misconosciute e dallo scarso controllo della TAO, influenzato anche dal livello cognitivo. In uno studio italiano è stata studiata l'incidenza delle complicanze emorragiche fatali, maggiori e minori in pazienti ambulatoriali seguiti presso Centri per il Controllo della Terapia Anticoagulante⁸⁰. Tale incidenza è risultata, rispettivamente pari a 0.25%, 1.1% e 6.2%/anno⁸⁰. Il rischio emorragico risulta correlato all'intensità della scoagulazione, anche se uno su 5 degli eventi emorragici si è verificato in corrispondenza di valori di INR <2.0. L'uso concomitante di altri farmaci, in particolare antiaggreganti, può aumentare il rischio emorragico^{40,89}. L'abuso di alcool è associato a rischio di sanguinamento gastrointestinale e l'uso combinato di AVK e di farmaci antinfiammatori non steroidei risulta in un incremento di 11 volte del rischio di ospedalizzazione per emorragia gastrointestinale, non significativamente minore con l'uso di inibitori selettivi delle ciclossigenasi^{89,90}.

Gli score clinici per la stima del rischio emorragico sono generalmente meno validati rispetto a quelli per l'ictus⁷³. Questi punteggi adottano spesso fattori derivati da coorti di pazienti anticoagulati, non specificamente in FA⁷³ e differenti modalità nella categorizzazione in strati a rischio basso, moderato e alto (Tabella 4)^{70,74,84,91-95}. Altri schemi predittivi sono basati sui dati del Registro Nazionale americano sulla FA⁷⁰, della coorte dell'EuroHeart Survey⁸⁴ e dello studio ATRIA (AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation)⁹⁵. Il disegno retrospettivo è un limite alla validità di questi studi. Fra questi score ha il rilievo più importante l'HAS-BLED, ricavato da una coorte dell'EuroHeart Survey⁸⁴, che è stato validato in diverse coorti indipendenti. È importante osservare che le emorragie intracraniche e i sanguinamenti maggiori nei pazienti in trattamento con ASA, a parità di HAS-BLED, sono simili a quelli di coloro che assumono warfarin^{54,96}.

Tabella 4. Schemi per la stratificazione del rischio emorragico nei pazienti con fibrillazione atriale.

Schema	Calcolo del punteggio di rischio	Classificazione del rischio emorragico (tra parentesi la percentuale di pazienti per categoria)	Eventi emorragici maggiori per categoria di rischio nelle coorti di validazione
mOBR⁹¹	<p>1 punto per:</p> <ul style="list-style-type: none"> - età ≥ 65 anni - progresso ictus - emorragia gastrointestinale nelle ultime 2 settimane - almeno una delle seguenti comorbidità: recente infarto miocardico, ematocrito $< 30\%$, creatinina > 1.5 mg/dl, diabete mellito <p>2 punti: recente sanguinamento</p> <p>1.5 punti valori anormali di creatinina > 1.2 mg/dl o anemia</p> <p>1 punto: età > 75 anni, neoplasie, embolia polmonare</p>	<p>Basso 0 (30.3%)</p> <p>Intermedio 1-2 (62.9%)</p> <p>Alto ≥ 3 (6.8%)</p>	<p>Basso 3 (IC 95% 0-8)</p> <p>Intermedio 8 (IC 95% 3-12)</p> <p>Alto 30 (IC 95% 0-62)</p>
RIETE⁹²	<p>2 punti: recente sanguinamento</p> <p>1.5 punti valori anormali di creatinina > 1.2 mg/dl o anemia</p> <p>1 punto: età > 75 anni, neoplasie, embolia polmonare</p>	<p>Basso 0 (20%)</p> <p>Intermedio 1-4 (74%)</p> <p>Alto ≥ 4 (5.8%)</p>	<p>Basso 0.3% (IC 95% 0.1-0.6)</p> <p>Intermedio 2.6% (IC 95% 2.3-0.9)</p> <p>Alto 7.3% (IC 95% 5.6-9.3)</p>
HEMORR-HAGES⁹³	<p>H = Hepatic or renal disease</p> <p>E = Ethanol abuse</p> <p>M = Malignancy</p> <p>O = Older</p> <p>R = Reduced platelet count/function</p> <p>R = Rebleeding (raddoppiato)</p> <p>H = Hypertension</p> <p>A = Anemia</p> <p>G = Genetic</p> <p>E = Excessive fall</p> <p>S = Stroke</p>	<p>Basso 0-1 (44.7%)</p> <p>Intermedio 2-3 (43.3%)</p> <p>Alto ≥ 4 (12.0%)</p>	<p>Basso 2.1%</p> <p>Intermedio 5%</p> <p>Alto 8.8%</p>
NRAF/Medicare⁹⁴	<p>Età ≥ 70 x 0.49</p> <p>Sesso femminile x 0.32</p> <p>Progressa emorragia x 0.58</p> <p>Recente emorragia x 0.62</p> <p>Abuso di alcool x 0.71</p> <p>Diabete mellito x 0.27</p> <p>Anemia x 0.86</p> <p>Terapia antiaggregante x 0.32</p> <p>Inoltre 1 punto per ogni condizione presente</p>	<p>Basso ≤ 0.07 (59.7%)</p> <p>Intermedio 1.08-2.18 (36.9%)</p> <p>Alto ≥ 2.19 (3.4%)</p>	<p>Basso 0.9%</p> <p>Intermedio 2%</p> <p>Alto 5.4%</p>
HAS-BLED⁹⁴	<p>1 punto (max 9) per ciascuno dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ipertensione (pressione arteriosa non controllata > 160 mmHg) - epatopatia (cirrosi o incremento di 2 volte della bilirubina e di 3 volte delle transaminasi) o nefropatia (dialisi o trapianto renale o creatinina > 2.27 mg/dl) - progresso ictus - storia di sanguinamento o predisposizione alle emorragie (diatesi emorragica, anemia) - INR labile (instabile o con TTR $< 60\%$) - età > 65 anni - farmaci (FANS, antiaggreganti) o abuso di alcool (≥ 8 unità alla settimana) 	<p>Basso 0-1 (67.9%)</p> <p>Intermedio 2 (24.2%)</p> <p>Alto ≥ 3 (7.9%)</p>	<p>Basso 1.1%</p> <p>Intermedio 1-9%</p> <p>Alto 4.9%</p>
ATRIA⁹⁵	<p>3 punti (ciascuno): anemia e nefropatia</p> <p>2 punti: età ≥ 75 anni</p> <p>1 punto (ciascuno): progressa emorragia ed ipertensione arteriosa</p>	<p>Basso 0-3</p> <p>Intermedio 4</p> <p>Alto 5-10</p>	<p>Basso 0.8%</p> <p>Intermedio 2.6%</p> <p>Alto 5.8%</p>

FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; IC, intervallo di confidenza; INR, international normalized ratio; TIA, attacco ischemico transitorio; TTR, tempo nel range terapeutico.

L'uso combinato dei punteggi CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED nei pazienti con FA non valvolare è stato rivisto nel mondo reale, in due ampie coorti, rispettivamente danese e svedese^{54,56,75}; i pazienti con alto HAS-BLED in TAO avevano un beneficio netto maggiore poiché, essendo ad alto rischio, avevano un'alta riduzione assoluta di ictus, che sovrapponeva il modesto incremento emorragico. La TAO è risultata vantaggiosa rispetto all'ASA, eccetto che nei soggetti a basso rischio tromboembolico (CHA₂DS₂-VASc = 0).

2.4 Linee guida: differenze e somiglianze

Le ultime linee guida ESC raccomandano il punteggio CHA₂DS₂-VASc per valutare il rischio di ictus nella FA non valvolare^{8,54,55}. Anche le linee guida dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo (AIAC), pur in assenza di precise raccomandazioni, ricordano la maggiore accuratezza del punteggio CHA₂DS₂-VASc⁹⁷. Le linee guida ACCF/AHA/HRS non si pronunciano sulla stratificazione del rischio tromboembolico, rimandando a quelle ACC/AHA/ESC⁶⁶ che continuano a raccomandare il solo punteggio CHADS₂, come quelle AHA/ASA, ACCP e canadesi⁹⁸, secondo cui, però, i pazienti con CHADS₂ = 0 dovrebbero essere valutati per la presenza di fattori addizionali (età 65-75 anni, sesso femminile, malattie vascolari) (raccomandazione condizionale, prova di moderata qualità).

La valutazione del rischio emorragico con l'HAS-BLED è raccomandata, secondo le linee guida ESC⁸, quando si prescrive qualsiasi terapia antitrombotica (IA)^{54,74}. La valutazione del rischio emorragico non rappresenta necessariamente una controindicazione ad una terapia anticoagulante, ma uno stimolo ad intraprendere, in pazienti con punteggio ≥ 3 controlli periodici (IIA) finalizzati al trattamento dei fattori correggibili (ipertensione non controllata, INR labile, farmaci concomitanti) (IIb). L'uso dell'HAS-BLED non dovrebbe quindi escludere i pazienti dalla TAO (IIb)^{8,84}. Anche le linee guida canadesi (raccomandazione forte, prova di alta qualità)⁹⁸ e il documento di consenso dell'EHRA e dell'ESC Working Group on Thrombosis⁹⁹ raccomandano l'HAS-BLED come parte della valutazione globale del paziente prima dell'inizio della terapia. Le linee guida ACCF/AHA/HRS 2011 non si pronunciano sulla stratificazione del rischio emorragico¹⁰⁰, rimandando a quelle ACCF/AHA/HRS¹⁰¹ che, come anche quelle AHA/ASA¹⁰² e ACCP⁶⁵ non forniscono raccomandazioni specifiche (Tabella 5).

Le linee guida ESC⁸, come per le precedenti ACCF/AHA/HRS¹⁰¹, raccomandano una terapia antitrombotica per tutti i pazienti in FA, ad eccezione di quelli (di ambo i sessi) a reale basso rischio (età <65 anni e FA lone) o con controindicazioni (IA). La scelta della terapia dovrebbe basarsi sul rischio assoluto tromboembolico ed emorragico e sul beneficio clinico netto (IA)⁵⁴.

Nelle linee guida ACCF/AHA/HRS¹⁰¹ non vi sono variazioni per la scelta del trattamento rispetto alle precedenti ACC/AHA/ESC⁶⁶. Secondo le linee guida AHA/ASA la scelta del farmaco antitrombotico in pazienti con CHADS₂ = 1 è variabile⁹⁸. Secondo le linee guida canadesi, la maggioranza dei pazienti deve ricevere un trattamento antitrombotico (raccomandazione forte, prova di alta qualità)⁹⁸.

Per quanto riguarda i farmaci, secondo le linee guida ESC, nei pazienti con CHA₂DS₂-VASc = 1 dovrebbero essere presi in considerazione un AVK (INR target tra 2 e 3), un inibitore diretto della trombina o un inibitore orale del FXa, sulla base del rischio emorragico, della capacità di sostenere con sicurezza un'anticoagulazione aggiustata e delle preferenze del pazien-

te (IIaA)^{8,54}. Nei pazienti con CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 è raccomandata, se non controindicata, la terapia con AVK, inibitori diretti della trombina o inibitori orali del FXa (IA)⁸.

Quando è raccomandata una TAO, un inibitore diretto della trombina o un inibitore orale del FXa dovrebbero essere presi in considerazione rispetto agli AVK per la maggior parte dei pazienti (IIaA)^{8,18-20}, sia quando un AVK non può essere usato a causa di difficoltà nel mantenere un dosaggio terapeutico, sia per effetti collaterali o incapacità di intraprendere un monitoraggio dell'INR (IB)^{8,86}.

Quando si prescrive il dabigatran si dovrebbe preferire il dosaggio di 150 mg bid con quattro principali eccezioni: pazienti ultraottantenni, pazienti che fanno uso di farmaci a rischio di interazioni (verapamil), pazienti con punteggio HAS-BLED ≥ 3 e quelli con compromissione renale (CrCl 30-49 ml/min) (IIb)^{8,103}. In queste quattro condizioni dovrebbe essere somministrata la dose di 110 mg bid. Nelle medesime condizioni di alto rischio emorragico o compromissione renale, quando si prescrive il rivaroxaban si dovrebbe preferire il dosaggio di 15 mg piuttosto che 20 mg (IIaC)^{8,19}. Secondo le linee guida ACCP⁶⁵, per i pazienti con indicazioni alla TAO (CHADS₂ > 1) non portatori di stenosi mitralica si suggerisce dabigatran 150 piuttosto che AVK (IIb).

Secondo le linee guida AHA/ASA¹⁰², warfarin (IA), dabigatran (IB), apixaban (IB) e rivaroxaban (IIb) sono tutti indicati nei pazienti con FA non valvolare. La scelta del farmaco antitrombotico dovrebbe essere individualizzata sulla base dei fattori di rischio, del costo, della tollerabilità, delle preferenze del paziente, del rischio di interazioni farmacologiche e di altri parametri come il TTR. Il dabigatran è un'utile alternativa al warfarin per i pazienti non portatori di protesi valvolari meccaniche ed in quelli privi di gravi valvulopatie, grave insufficienza renale (CrCl <30 ml/min) o epatopatie con compromissione della coagulazione (IB). Il dabigatran 150 mg è un'efficace alternativa al warfarin nei pazienti con almeno un fattore di rischio con CrCl >30 ml/min (IB).

Le Linee guida AIAC raccomandano nell'aggiornamento 2013 nei pazienti con CHA₂DS₂-VASc = 2 warfarin (INR 2.0-3.0) o dabigatran, rivaroxaban, apixaban, mentre nei pazienti con CHA₂DS₂-VASc = 1 è lasciata la scelta terapeutica al medico di selezionare per la terapia anticoagulante solo quelli che possono avere un beneficio dalla terapia con warfarin (INR 2.0-3.0) o dabigatran, rivaroxaban, apixaban (IIb)¹⁰⁴.

Secondo le linee guida canadesi, quando è indicata una TAO la maggior parte dei pazienti dovrebbe ricevere dabigatran, rivaroxaban o apixaban rispetto al warfarin (raccomandazione condizionale, prova di alta qualità)⁹⁸.

I pazienti con flutter atriale, infine, dovrebbero seguire le stesse raccomandazioni dei pazienti con FA^{65,101}, sebbene le linee guida ESC e ACCF/AHA/HRS non si occupino dettagliatamente di questo aspetto.

3. LIMITI DELLE ATTUALI STRATEGIE TERAPEUTICHE DI PREVENZIONE DELL'ICTUS CEREBRALE NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE

3.1 Prescrizione della terapia anticoagulante orale nella pratica clinica

Per oltre 60 anni gli AVK sono stati il principale presidio terapeutico in molte patologie ad elevato rischio tromboembolico, tra le quali la FA.

4. EFFICACIA E SICUREZZA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: DATI DAGLI STUDI CLINICI

4.1 Studi clinici sui nuovi anticoagulanti: somiglianze e differenze

Lo studio RE-LY è stato eseguito in 18 113 pazienti, randomizzati a ricevere due dosaggi differenti di dabigatran (110 o 150 mg bid) somministrati in doppia cecità, oppure warfarin somministrato in aperto¹⁸. Una commissione indipendente valutava e aggiudicava gli eventi senza conoscere il trattamento randomizzato secondo la metodologia "probe"¹⁸. Lo studio ROCKET AF ha randomizzato 14 264 pazienti a rivaroxaban (20 mg/die, oppure 15 mg/die in caso di CrCl compresa tra 30 e 49 ml/min) o a warfarin, in doppia cecità¹⁹. Nello studio ARISTOTLE, l'apixaban (5 mg bid, oppure 2.5 mg bid nei pazienti che presentavano almeno due o più dei seguenti fattori di rischio: età ≥ 80 anni, severa riduzione della funzione renale, peso < 60 kg) è stato confrontato con warfarin in un disegno randomizzato in doppia cecità, in 18 206 pazienti²⁰.

In tutti e tre gli studi l'ipotesi primaria era la non inferiorità del NAO preso in esame rispetto al warfarin (Tabella 6). Come in tutti gli studi di questo tipo, in caso di dimostrazione della non inferiorità, poteva essere testata l'ipotesi di superiorità. L'endpoint primario di efficacia era in tutti e tre i casi rappresentato da un composito di ictus cerebrale ed embolia sistemica. Negli studi RE-LY¹⁸ e ARISTOTLE²⁰, sia l'analisi di non inferiorità, sia quella di superiorità, venivano effettuate sulla popolazione "intention-to-treat". Nello studio ROCKET AF l'analisi di non inferiorità è stata eseguita nella popolazione "per-protocol" e quella di superiorità nella popolazione "on-treatment" e poi "intention-to-treat"¹⁹.

La durata del follow-up è stata di 1.8 anni nello studio RE-LY¹⁸ e di 2 anni nello studio ARISTOTLE²⁰ e ROCKET AF¹⁹. Quest'ultimo ha compreso nel follow-up anche un periodo di 30 giorni dalla fine dello studio, in cui veniva ripresa (o continuata nei pazienti randomizzati al warfarin) la terapia con AVK.

In termini di criteri di arruolamento, nello studio RE-LY e nello studio ARISTOTLE era sufficiente un solo fattore di rischio proprio del CHADS₂ score (ossia un punteggio CHADS₂ ≥ 1). Nello studio ROCKET AF invece era necessaria un'anamnesi positiva per ictus, TIA o embolia sistemica (55% della popolazione in studio) oppure almeno due fattori di rischio tromboembolico, equivalenti ad un punteggio CHADS₂ sempre ≥ 2 . Lo studio ROCKET AF ha quindi arruolato pazienti a rischio di ictus moderato-alto, con punteggio CHADS₂ medio pari a 3.5,

età media maggiore e maggiori comorbidità rispetto agli altri due studi, nei quali il punteggio CHADS₂ medio era pari a 2.1¹⁹. Mentre il 30-34% della popolazione in studio nel RE-LY/ARISTOTLE presentava un punteggio CHADS₂ =1, nessuno di questi pazienti a basso rischio di ictus è stato arruolato nello studio ROCKET AF. Al contrario l'87% dei pazienti arruolati nello studio ROCKET AF presentava un CHADS₂ ≥ 3 , con il 55% dei pazienti affetti da pregresso TIA, ictus od embolia sistemica¹⁹. Negli studi RE-LY ed ARISTOTLE il 32% e il 34% dei pazienti rispettivamente, presentavano un CHADS₂ ≥ 3 ^{18,20}, con un'anamnesi positiva per pregresso tromboembolismo arterioso nel 19-20% dei casi. Circa la metà dei pazienti dello studio RE-LY ed il 43% di quelli dello studio ARISTOTLE era warfarin-naive, mentre il 37.5% dei pazienti dello studio ROCKET AF non assumeva warfarin in precedenza.

Il TTR, valutato per singolo centro, è risultato inferiore nello studio ROCKET AF¹⁹ (55%) rispetto allo studio RE-LY¹⁸ (67% nei pazienti già in terapia con warfarin e 63% nei pazienti warfarin-naive) e a quello dello studio ARISTOTLE²⁰ (62%), molto probabilmente a causa delle maggiori comorbidità che hanno reso più difficoltoso il monitoraggio dell'INR. Il valore, relativamente più basso, di TTR nello studio ROCKET AF potrebbe aver comportato un relativo vantaggio, in termini di protezione dal tromboembolismo, della terapia con NAO rispetto al warfarin, in confronto con gli altri studi.

4.2 Efficacia sul tromboembolismo e sicurezza per le emorragie: il beneficio clinico netto dei nuovi anticoagulanti orali

4.2.1 Efficacia dei nuovi anticoagulanti sulla prevenzione del tromboembolismo sistemico

L'endpoint primario di efficacia, rappresentato da ictus (ischemico o emorragico) o da embolia sistemica era simile in tutti e tre i trial sopramenzionati. L'endpoint primario di sicurezza nello studio RE-LY e nello studio ARISTOTLE era rappresentato dai sanguinamenti maggiori, mentre nello studio ROCKET AF erano compresi anche i sanguinamenti non maggiori, ma clinicamente rilevanti (Tabella 7).

Nello studio RE-LY l'endpoint primario si è verificato ad un tasso di 1.69%/anno in pazienti che assumevano warfarin, contro l'1.53%/anno nel gruppo dabigatran 110 mg [rischio relativo 0.91; intervallo di confidenza (IC) 95% 0.74-1.11; $p < 0.001$ per non inferiorità] e dell'1.11%/anno nel gruppo dabigatran 150 mg (rischio relativo 0.66; IC 95% 0.53-0.82; $p < 0.001$ per la superiorità). Dabigatran 110 mg è risultato quindi non inferiore

Tabella 6. Nuovi anticoagulanti orali: confronto tra trial di fase III.

	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE
Farmaco	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Dose	150 mg, 110 mg bid	20 mg/die (15 mg/die)	5 mg (2.5 mg) bid
Disegno dello studio	Randomizzato, aperto (probe)	Randomizzato, doppio cieco	Randomizzato, doppio cieco
N. pazienti	18 111	14 264	18 201
Età media (anni)	71	70	73
Warfarin-naive (%)	50	37.5	43
CHADS ₂ medio	2.1	3.5	2.1
TTR medio (%)	64	55	62

TR, tempo nel range terapeutico.

Tabella 7. Nuovi anticoagulanti orali: endpoint primario composito di ictus ed embolia sistemica.

	%/anno	Hazard ratio	p
RE-LY			
Dabigatran 110 mg	1.53	0.91	<0.001 per non inferiorità
Dabigatran 150 mg	1.11	0.66	<0.001 per superiorità
Warfarin	1.69		
ROCKET AF			
Rivaroxaban 20 mg	1.7	0.79	<0.001 per non inferiorità 0.12 per superiorità (intention-to-treat)
Warfarin	2.2		
ARISTOTLE			
Apixaban 5 mg	1.27	0.79	<0.001 per non inferiorità 0.01 per superiorità
Warfarin	1.60		

a warfarin mentre per dabigatran 150 mg è stata dimostrata la superiorità in termini di prevenzione del tromboembolismo¹⁸.

Nell'analisi "per-protocol" dello studio ROCKET AF l'endpoint primario si è verificato in 188 pazienti del gruppo rivaroxaban (1.7%/anno) e in 241 del gruppo warfarin (2.2%/anno) (rischio relativo 0.79; IC 95% 0.66-0.96; $p < 0.001$ per la non inferiorità). Nell'analisi *intention-to-treat* l'endpoint primario si è verificato ad un tasso del 2.1%/anno nei pazienti randomizzati a rivaroxaban e nel 2.4%/anno nel gruppo che assumeva warfarin raggiungendo i criteri di non inferiorità [hazard ratio (HR) 0.88; IC 95% 0.74-1.03; $p < 0.001$ per la non inferiorità] ma non di superiorità ($p = 0.12$ per la superiorità). Durante il periodo di effettiva assunzione del farmaco, il rivaroxaban è risultato più efficace del warfarin nella prevenzione del tromboembolismo arterioso (1.7% di eventi/anno in chi assumeva rivaroxaban e 2.2% eventi/anno nei pazienti in terapia con warfarin; $p = 0.015$)¹⁹.

Nello studio ARISTOTLE l'incidenza dell'endpoint composito (ictus cerebrale ed embolia sistemica) è stata dell'1.27%/anno nel gruppo apixaban contro l'1.60%/anno nel gruppo warfarin (HR 0.79; IC 95% 0.66-0.95; $p < 0.001$ per la non inferiorità; $p = 0.01$ per la superiorità). L'apixaban è dunque risultato superiore al warfarin nella prevenzione dell'ictus o dell'embolia sistemica in questi pazienti²⁰.

In conclusione, tutti e tre i NAO si sono rivelati non inferiori a warfarin nella prevenzione dell'ictus e dell'embolismo sistemico. Il dabigatran 150 mg, a differenza degli altri farmaci, ha ridotto non soltanto il rischio di ictus cerebrale emorragico ma anche quello ischemico.

4.2.2 Sicurezza dei nuovi anticoagulanti sui possibili sanguinamenti

Nello studio RE-LY non ci sono state differenze significative tra warfarin e dabigatran 150 mg nei sanguinamenti maggiori (3.36%/anno nel gruppo warfarin e 3.11%/anno per dabigatran 110 mg ($p = 0.31$), mentre il dosaggio da 110 mg di dabigatran si è associato ad una riduzione dei sanguinamenti maggiori (2.71%, $p = 0.003$). Entrambi i dosaggi si sono associati ad una riduzione dell'ictus emorragico [0.38%/anno nel gruppo warfarin vs 0.12%/anno nel gruppo dabigatran 110 mg ($p < 0.001$) e 0.10%/anno nel gruppo dabigatran 150 mg ($p < 0.001$)]. Anche con il rivaroxaban, le emorragie maggiori non hanno mostrato significative differenze di incidenza rispetto al warfarin (3.6%/anno con il rivaroxaban e 3.45%/anno con il warfarin (HR 0.92; $p = 0.58$). Il rivaroxaban ha ridotto

significativamente le emorragie intracraniche (0.5 vs 0.7%; $p = 0.02$) e le emorragie fatali (0.2 vs 0.5%; $p = 0.003$). Si è, altresì, osservato un lieve incremento di incidenza di sanguinamenti gastrici per il dabigatran 150 mg e per il rivaroxaban rispetto al warfarin.

Nello studio ARISTOTLE, l'incidenza di emorragie maggiori è stata del 2.13%/anno nel gruppo apixaban contro il 3.09%/anno nel gruppo warfarin (HR 0.69; IC 95% 0.60-0.80; $p < 0.001$), mentre l'incidenza di ictus emorragico è stata pari allo 0.24%/anno nel gruppo apixaban contro lo 0.47%/anno nel gruppo warfarin (HR 0.51; IC 95% 0.35-0.75; $p < 0.001$).

Pertanto, tutti e tre i NAO hanno comportato una riduzione statisticamente significativa dell'ictus cerebrale emorragico, la complicanza più temuta della terapia con anticoagulanti orali (Tabella 8). Inoltre, tutti e tre i farmaci hanno ridotto il rischio di sanguinamento, come dimostrato dalla minor incidenza di sanguinamenti maggiori per apixaban e dabigatran 110 mg e dalla riduzione dei sanguinamenti fatali per rivaroxaban (Tabella 9).

4.2.3 Mortalità totale

Nello studio RE-LY, il dabigatran ha ridotto la mortalità totale in misura statisticamente non significativa rispetto al warfarin (incidenza di mortalità pari a 4.13%/anno nel gruppo warfarin e 3.64%/anno nel gruppo dabigatran 150 mg; $p = 0.051$). Nello studio ROCKET AF, l'incidenza di mortalità totale è stata del 4.52%/anno nel gruppo rivaroxaban e del 4.91%/anno nel gruppo warfarin ($p = 0.152$). Al contrario, nello studio ARISTOTLE l'apixaban ha ridotto significativamente la mortalità totale ri-

Tabella 8. Nuovi anticoagulanti orali: ictus emorragico.

	%/anno	Hazard ratio	p
RE-LY			
Dabigatran 110 mg	0.12	0.31	<0.001
Dabigatran 150 mg	0.10	0.26	<0.001
Warfarin	0.38		
ROCKET AF			
Rivaroxaban 20 mg	0.26	0.59	0.024
Warfarin	0.44		
ARISTOTLE			
Apixaban 5 mg	0.24	0.51	<0.001
Warfarin	0.47		

Tabella 9. Nuovi anticoagulanti orali: sanguinamenti maggiori.

	%/anno	Hazard ratio	p
RE-LY			
Dabigatran 110 mg	2.87	0.80	0.003
Dabigatran 150 mg	3.32	0.93	0.32
Warfarin	3.57		
ROCKET AF			
Rivaroxaban 20 mg	3.60	0.92	0.58
Warfarin	3.45		
ARISTOTLE			
Apixaban 5 mg	2.13	0.69	<0.001
Warfarin	3.09		

petto al warfarin (3.52%/anno nei pazienti randomizzati ad apixaban e 3.94% nei pazienti che assumevano warfarin; $p=0.047$), mentre la riduzione della mortalità cardiovascolare non ha raggiunto la significatività statistica (Tabella 10).

4.3 Dati di efficacia e sicurezza nei pazienti anziani, nefropatici ed epatopatici

La prevalenza della FA aumenta con l'età⁴⁹ ed anche il rischio di ictus cerebrale nei pazienti con FA aumenta con l'età. Il rischio di ictus cerebrale è pari a circa il 23.5% per anno nei pazienti con FA di età >80 anni. Nonostante questi dati di evidenza, la TAO continua ad essere sottoutilizzata nei pazienti anziani. Ciò per due ragioni principali: il timore di emorragie e la scarsa maneggevolezza degli AVK. È ben noto che il rischio di emorragie aumenta con l'età. Nei pazienti di età >80 anni il rischio di emorragie pericolose per la vita in corso di TAO è di 4.5 volte superiore rispetto ai pazienti di 50 anni. I NAO potrebbero quindi favorire un utilizzo più esteso della TAO anche nei pazienti di età più avanzata, con benefici sia in termini di prevenzione del tromboembolismo che delle emorragie.

Una sottoanalisi del RE-LY, che ha compreso i pazienti con più di 75 anni (39% di tutta la popolazione in studio), ha dimostrato un incremento significativo ($p<0.001$) dei sanguinamenti maggiori nei pazienti trattati con dabigatran alla dose di 150 mg (5.1%/anno), ma non alla dose di 110 mg (4.43%/anno) rispetto ai pazienti in terapia con warfarin (4.37%/anno)¹⁴¹. Tale incremento riguardava i sanguinamenti extracranici, con uguale rischio per quelli intracranici. Nei pazienti di età >75 anni appare quindi indicata la somministrazione della dose più bassa di dabigatran (110 mg bid)¹⁴¹.

Tabella 10. Nuovi anticoagulanti orali: mortalità per tutte le cause.

	%/anno	Hazard ratio	p
RE-LY			
Dabigatran 110 mg	3.75	0.91	0.13
Dabigatran 150 mg	3.64	0.88	0.05
Warfarin	4.13		
ROCKET AF			
Rivaroxaban 20 mg	4.52	0.92	0.152
Warfarin	4.91		
ARISTOTLE			
Apixaban 5 mg	3.52	0.89	0.047
Warfarin	3.94		

Nello studio ARISTOTLE, nei pazienti di età <65, 65-74 e ≥75 anni, l'incidenza dell'endpoint primario è stata rispettivamente dell'1.0%, 1.3% ed 1.6% nel gruppo apixaban e dello 0.9%, 1.7% e 2.2% nel gruppo warfarin. L'interazione è risultata non significativa ($p=0.12$), suggerendo un'analogia efficacia dell'apixaban nelle tre fasce di età. Analogamente, l'incidenza di emorragie maggiori nelle tre fasce di età sopra riportate è stata pari rispettivamente ad 1.2%, 2.0% e 3.3% nel gruppo apixaban e a 1.5%, 2.8% e 5.2% nel gruppo warfarin. Anche in questo caso l'interazione è risultata non significativa ($p=0.64$)²⁰.

4.4 Sicurezza dei nuovi anticoagulanti nei pazienti con cardiopatia ischemica ed in associazione con antiaggreganti piastrinici

Nella prima presentazione dei risultati dello studio RE-LY, l'incidenza annuale di infarto miocardico era significativamente più elevata con dabigatran 150 mg che con warfarin (0.53 vs 0.74%; $p=0.048$)¹⁸. Dopo una revisione dei dati conseguente ad un'ispezione della Food and Drug Administration (FDA), alcuni eventi sono stati riclassificati, con un risultato finale di 0.64% con warfarin, 0.82% con dabigatran 110 mg e 0.81% con dabigatran 150 mg con l'assenza di differenze significative tra i gruppi¹⁴².

L'incidenza dell'endpoint composito rappresentato da infarto miocardico, angina instabile, arresto cardiaco e morte cardiaca è stata del 3.16% per anno nel gruppo dabigatran 110 mg, 3.33% per anno nel gruppo dabigatran 150 mg e 3.41% per anno nel gruppo warfarin (tutti $p=NS$). Pertanto, nello studio RE-LY il trattamento con dabigatran non si è associato ad un aumento statisticamente significativo del rischio di infarto miocardico o di eventi coronarici nel suo complesso.

Da una metanalisi di 7 trial clinici è emerso un aumento dell'incidenza di infarto miocardico nei pazienti che hanno assunto dabigatran rispetto al gruppo di controllo (1.19 vs 0.79%, $p=0.03$)¹⁴³. Tuttavia il gruppo di controllo era assai eterogeneo sia in termini di trattamenti (placebo, warfarin o enoxaparina) sia in termini di numerosità della casistica e di durata del trattamento. In ogni caso, l'eventuale riduzione del rischio di infarto miocardico con warfarin rispetto al dabigatran potrebbe essere spiegato dal fatto che il warfarin inibisce numerosi fattori della coagulazione, piuttosto che da un effetto pro-ischemico del dabigatran¹⁴³. In un recente studio eseguito in pazienti in trattamento anticoagulante, il warfarin (INR medio 2.6) è risultato più efficace del dabigatran (250 ng/ml di plasma) nell'inibire la generazione di trombina¹⁴⁴. Ciò potrebbe spiegare la maggiore incidenza di emorragie cerebrali, e la minore incidenza di infarto miocardico, con warfarin rispetto al dabigatran.

Nello studio ROCKET AF l'incidenza di IM è stata pari a 0.9% per anno nel gruppo rivaroxaban e a 0.11% per anno nel gruppo warfarin ($p=0.12$)¹⁹. Anche nello studio ARISTOTLE non vi sono state differenze significative ($p=0.37$) in termini di infarto miocardico tra il gruppo apixaban (0.53%/anno) e il gruppo warfarin (0.61%/anno)²⁰.

Circa 4 pazienti su 10 in trattamento cronico con warfarin possono necessitare di uno o più farmaci antiaggreganti piastrinici per una varietà di ragioni intercorrenti (prevenzione secondaria dopo sindrome coronarica acuta, prevenzione dell'occlusione di stent, prevenzione primaria in soggetti ad alto rischio)¹⁴⁵. Purtroppo, l'associazione di warfarin con antiaggreganti piastrinici aumenta il rischio di emorragie¹⁴⁶. D'altra par-

te, è anche vero che la continuazione del trattamento con AVK dopo sindrome coronarica acuta si associa ad una minore mortalità a 1 anno rispetto alla loro sospensione (9.3 vs 20.1%; $p < 0.01$), sebbene a costo di una maggiore incidenza di sanguinamenti (11.8 vs 4.0%; $p < 0.01$)¹⁴⁷.

L'evidenza clinica sull'efficacia e sicurezza dei NAO in pazienti trattati contemporaneamente con farmaci antiaggreganti piastrinici è assai limitata poiché l'unico trial dove l'utilizzo della duplice terapia antiaggregante non era controindicato è stato il RE-LY, che utilizzava il dabigatran¹⁸.

Nello studio RE-LY, il 38% dei pazienti ha assunto uno o più farmaci antiaggreganti piastrinici nel corso dello studio, ma solo in uno su 5 di questi pazienti i farmaci antiaggreganti sono stati continuati per tutta la durata del trial. Per la maggior parte dei casi si trattava della sola ASA, nell'1.9% dei casi del solo clopidogrel e nel 4.5% della doppia antiaggregazione. Non era autorizzato l'uso di ticagrelor o prasugrel nel protocollo dello studio. I sanguinamenti maggiori sono stati significativamente meno frequenti con la bassa dose di dabigatran (110 mg) rispetto al warfarin sia nei pazienti non in trattamento antiaggregante (2.2 vs 2.8%/anno; HR 0.79, IC 95% 0.64-0.96), sia in quelli in trattamento antiaggregante (3.9 vs 4.8%/anno; HR 0.82, IC 95% 0.71-0.85). Al contrario, il rischio di sanguinamenti maggiori è stato analogo con la più alta dose di dabigatran (150 mg) rispetto al warfarin sia nei pazienti non in trattamento antiaggregante (2.6 vs 2.8%/anno; HR 0.94, IC 95% 0.78-1.15), sia in quelli in trattamento antiaggregante (4.4 vs 4.8%/anno; HR 0.93, IC 95% 0.76-1.12). L'incidenza di emorragie intracraniche è risultata costantemente più bassa con entrambe le dosi di dabigatran rispetto al warfarin sia nei soggetti in trattamento antiaggregante sia in quelli non in trattamento antiaggregante. Tutti i confronti tra dabigatran e warfarin in termini di emorragie non sono stati influenzati ($p = NS$ per l'interazione) dalla presenza o assenza del trattamento antiaggregante piastrinico¹⁴⁸. La triplice terapia antiaggregante (anticoagulanti + doppia antiaggregazione piastrinica) nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di stent non ha ancora dati solidi e sono in corso studi dedicati (es. lo studio PIONEER AF con rivaroxaban). Esiste comunque qualche informazione proveniente dallo studio RE-LY nel quale circa 1000 pazienti erano in triplice terapia comprendente aspirina + clopidogrel: l'incidenza di emorragie maggiori è risultata sovrapponibile nei tre bracci di trattamento (dabigatran 110 mg 4.72%; dabigatran 150 mg 4.66%; warfarin 5.21%). La somministrazione di dabigatran 110 mg potrebbe essere un'opzione terapeutica alternativa al warfarin.

L'incidenza di ictus cerebrale (ischemico + emorragico) è risultata significativamente più bassa con dabigatran 150 mg che con warfarin nei pazienti senza trattamento antiaggregante (0.6% vs 1.35%/anno; HR 0.50; IC 95% 0.36-0.70), ma non in quelli in concomitante terapia antiaggregante (1.57 vs 1.95%/anno; HR 0.81; IC 95% 0.59-1.10), con interazione statisticamente significativa ($p = 0.04$)¹⁴⁸.

In generale, l'aggiunta di ASA al trattamento anticoagulante ha aumentato il rischio di emorragie del 60% mentre l'aggiunta della doppia antiaggregazione ha aumentato il rischio di emorragie di 2.5 volte¹⁴⁸.

Purtroppo, non esistono ancora indicazioni basate sul dosaggio e la sicurezza del rivaroxaban e dell'apixaban in pazienti con FA che sviluppino una sindrome coronarica acuta e che quindi necessitino di singola o doppia terapia antiaggregazione piastrinica.

4.5 Prevenzione secondaria con i nuovi anticoagulanti orali: i dati nei pazienti con progresso ictus cerebrale

Nello studio RE-LY, l'incidenza dell'endpoint primario è risultata complessivamente più elevata nei pazienti con progresso ictus/TIA rispetto ai pazienti senza progresso ictus/TIA. Tuttavia, nessuno dei confronti tra dabigatran e warfarin in termini di incidenza di endpoint primario è risultato significativamente influenzato dalla presenza o assenza di precedente ictus o TIA¹⁴⁹. Risultati analoghi sono stati osservati negli studi ROCKET AF¹⁹ e ARISTOTLE²⁰.

Tutti e tre i NAO presentano quindi sicurezza ed efficacia analoghe nei pazienti con progresso ictus cerebrale/TIA, confermando anche in questa sottopopolazione una riduzione delle emorragie intracraniche.

Non è ben chiaro dopo quanti giorni dall'esordio di ictus acuto possa essere iniziato il trattamento con farmaci anticoagulanti orali, sia warfarin che NAO¹⁵⁰. Da un lato è importante ridurre il rischio di recidiva di ictus cerebrale, dall'altro è importante non aumentare il rischio di trasformazione emorragica, clinicamente rilevante, dell'ictus ischemico. Il rischio di recidiva di ictus cerebrale nei pazienti con FA nelle prime 2 settimane dopo un ictus varia tra lo 0.3% e l'1.1% per giorno. La trasformazione emorragica solitamente avviene tra la dodicesima ora e il quarto giorno dall'inizio dell'ictus nei pazienti che non assumono TAO¹⁵¹. I fattori di rischio indipendenti per infarimento emorragico sembrano essere le vaste dimensioni dell'ictus ischemico, la genesi tromboembolica dell'ictus, la glicemia e il trattamento trombolitico¹⁵². Il *timing* per l'inizio dell'anticoagulazione va stabilito bilanciando il rischio della recidiva embolica precoce della FA e quello della trasformazione emorragica dell'infarto cerebrale sulla base della sua estensione e della presenza o meno di ipertensione non controllata. Non ci sono, invece, motivi per paventare un rischio emorragico cerebrale con l'inizio immediato dell'anticoagulazione dopo un TIA cardioembolico da FA.

Anche i pazienti con deterioramento cognitivo possono beneficiare dell'anticoagulazione con NAO, per la loro maggiore maneggevolezza e facilità di somministrazione rispetto alla terapia con warfarin. Addirittura, la disponibilità dei NAO potrebbe favorire l'inizio del trattamento anticoagulante in un maggior numero di pazienti, con evidenti benefici in termini di prevenzione dell'ictus. Appare tuttavia indispensabile un adeguato controllo della somministrazione del farmaco, finalizzata ad evitare dimenticanze nell'assunzione.

5. INDICAZIONI, PRECAUZIONI, APPLICAZIONI PRATICHE E COSTO-EFFICACIA NELL'USO DEI NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI

5.1 Implementazione dei nuovi anticoagulanti orali (centri, pazienti, situazioni a maggior necessità)

5.1.1. Come selezionare e come iniziare i nuovi anticoagulanti orali

L'indicazione clinica comune ai tre NAO approvati in Europa e negli Stati Uniti (dabigatran, rivaroxaban ed apixaban) è la prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FA non valvolare con almeno uno dei fattori di rischio per ictus. Tra i pazienti che dovrebbero avere la maggiore priorità nell'utilizzare i NAO potrebbero essere compresi:

1. quelli che non assumono alcun anticoagulante (es. per un precedente rifiuto dell'anticoagulazione con warfarin o per una FA di nuova insorgenza);

2. quelli con storia di emorragia intracranica o ad alto rischio di ictus;
3. quelli con problemi logistici che impediscano loro un adeguato monitoraggio dei valori di INR;
4. quelli che manifestano una preferenza per essere trattati con i NAO.

Non vi sono chiare evidenze a favore dell'uno o dell'altro NAO, sebbene le caratteristiche dei pazienti, la *compliance* attesa, la tollerabilità farmacologica ed i costi di ciascun farmaco devono essere considerati nella scelta dell'agente terapeutico.

Tutti i pazienti considerati inadatti alla terapia con warfarin e che vengono oggi trattati con antiaggreganti andrebbero indirizzati alla terapia con NAO. L'ASA, infatti, oltre ad essere meno efficace degli anticoagulanti nella prevenzione dell'ictus ischemico (studi AFASAK I AFASAK II, EAFT, PATAF, SPAF II) presenta un rischio di emorragie importanti sovrapponibile a quello degli anticoagulanti orali, soprattutto in pazienti in età avanzata.

Nei pazienti a rischio estremamente basso, ovvero con $CHA_2DS_2-VASc = 0$ o che abbiano il solo sesso femminile come fattore di rischio, il bilancio rischio/beneficio è a favore di nessun trattamento rispetto all'ASA o al warfarin⁹⁶.

5.1.2 Costo-efficacia della sostituzione del warfarin con i nuovi anticoagulanti orali (*switching*)

Alcune considerazioni vanno poste per i pazienti che già assumono warfarin cronicamente. Dal momento che le sottoanalisi dei tre studi sopra citati hanno mostrato un'efficacia simile, per i pazienti *naive* e per quelli già in terapia anticoagulante, di tutti e tre i NAO rispetto al warfarin, ne consegue che non esiste un razionale scientifico nell'iniziare i NAO solo nei pazienti *naive*, dopo aver considerato preliminarmente le controindicazioni dei NAO (disfunzione renale severa con filtrato glomerulare < 30 ml/min, farmaci interferenti con i NAO, *compliance* non affidabile, ecc.).

Inoltre, un'analisi per sottogruppi del RE-LY non ha mostrato interazione significativa fra il TTR medio dei centri e l'efficacia di dabigatran 150 mg o 110 mg sull'endpoint primario di ictus o embolia sistemica (quindi dabigatran altamente efficace anche nei centri con un buon controllo del warfarin). Infine, un'interazione significativa è stata osservata, per gli effetti su mortalità, sanguinamenti maggiori e l'endpoint composito di ischemia e sanguinamento, indicando un maggiore beneficio di dabigatran rispetto a warfarin nei centri con peggior controllo del PT INR⁸⁷.

Volendo ipotizzare una priorità temporale anche di tipo farmaco-economico, i pazienti che più si gioverebbero di uno *switch* dal warfarin ai NAO¹⁵³ sono coloro che:

- hanno subito un episodio di ictus o TIA durante terapia con warfarin o un episodio emorragico maggiore (escluso gastrointestinale) o cerebrale;
- utilizzano farmaci che interferiscono con il warfarin e non con i NAO;
- utilizzano basse dosi giornaliere di warfarin ($< 8-10$ mg/settimana);
- hanno difficoltà ad eseguire il monitoraggio del PT INR per difficile mantenimento del range terapeutico (TTR $< 60\%$) o per problemi logistici;
- richiedono espressamente, dopo essere stati adeguatamente informati, l'utilizzo dei NAO.

In tempi di risorse economiche limitate, è importante tenere sotto controllo la farmaco-economia di questi nuovi farmaci e bilanciarne il maggior costo con il risparmio derivante dalla riduzione dei monitoraggi ematici del PT INR e dalla riduzione di eventi ischemici ed emorragici rispetto al warfarin. Un recente studio di farmaco-economia basato sui prezzi europei medi di dabigatran ha stimato che per il Sistema Sanitario Nazionale italiano si avrebbe un bilancio favorevole al risparmio di risorse a partire dal secondo anno di utilizzo di dabigatran rispetto al trattamento con warfarin¹⁵⁴.

Altri modelli testati su sistemi sanitari europei ed americani^{155,156} hanno dimostrato un vantaggio di costo-efficacia rispetto al warfarin nella maggior parte dei pazienti, eccetto che in quelli con un PT INR molto ben controllato. Un recente studio ha anche confrontato il rapporto di costo-efficacia fra i due NAO approvati e rimborsati nel mercato canadese¹⁵⁷: pur se con un prezzo di vendita più alto, il dabigatran è risultato economicamente vantaggioso rispetto a rivaroxaban secondo i costi del sistema sanitario canadese, fornendo più anni di vita aggiustati per qualità (QALY) totali con un minor costo.

5.1.3 Come effettuare lo *switching*

Ai fini del passaggio da warfarin a NAO il trattamento con warfarin deve dapprima essere sospeso e il PT INR deve essere monitorato. In accordo a quanto praticato negli ampi studi registrati, le diverse aziende suggeriscono di somministrare per la prima volta il dabigatran o l'apixaban appena ottenuto un valore di INR al di sotto di 2 o il rivaroxaban appena l'INR è al di sotto di 3.

Ai fini del passaggio da NAO a warfarin (situazione che si dovrebbe realizzare in rarissimi casi), va ricordato che l'effetto del warfarin inizia dopo almeno 48-72h dalla prima somministrazione. Pertanto, per CrCl ≥ 50 ml/min, il warfarin va iniziato 3 giorni prima della sospensione del NAO; per CrCl 30 e < 50 ml/min, il warfarin va iniziato 2 giorni prima della sospensione del NAO. Il giorno previsto per la sospensione del NAO è utile controllare il dosaggio del PT INR per essere sicuri che il warfarin ha permesso di raggiungere il range terapeutico di PT INR tra 2 e 3.

Nel caso invece di passaggio da eparina a basso peso molecolare (o fondaparinux) a NAO, questi ultimi vanno somministrati 2h prima rispetto alla dose prevista di eparina a basso peso molecolare. Nel passaggio inverso (anch'esso indicato in rarissimi casi), l'eparina deve essere somministrata dopo almeno 24h dall'ultima dose dell'anticoagulante orale.

5.1.4 Quali pazienti lasciare in warfarin

Alcune condizioni cliniche quali l'intolleranza ai NAO, una disfunzione renale severa o altre situazioni nelle quali al momento manca una dimostrazione di efficacia e sicurezza dei NAO (per esempio la valvulopatia mitralica reumatica o le protesi valvolari) suggeriscono di continuare l'anticoagulazione con warfarin.

Esistono, altresì, non pochi pazienti soddisfatti della terapia con warfarin, che preferiscono essere seguiti con frequenti controlli ematici dell'INR, che hanno un PT INR stabilmente ben controllato (TTR $> 70\%$) e che non hanno un rischio trombotico ed emorragico elevato; in questi pazienti il medico potrà continuare la terapia con warfarin, dopo che costoro abbiano ben compreso i vantaggi e gli svantaggi di tale decisione.

5.2 Applicazioni pratiche

5.2.1 Indicazioni, modalità di assunzione, dosaggi

Riguardo ai dosaggi, il dabigatran etexilato è generalmente raccomandato al dosaggio di 150 mg bid; in Europa esiste una formulazione a dosaggio ridotto (110 mg bid), raccomandata dalle linee guida nei pazienti con insufficienza renale moderata (CrCl 30-50 ml/min) o in trattamento con verapamil, nonché negli anziani di età ≥ 80 anni e nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento (HAS-BLED >3)⁸.

Il rivaroxaban è generalmente raccomandato al dosaggio di 20 mg in monosomministrazione (unico NAO con questa caratteristica); seguendo il protocollo dello studio ROCKET AF, le succitate linee guida ESC raccomandano (livello di evidenza C) il dosaggio ridotto (15 mg bid) nei pazienti con insufficienza renale moderata (CrCl 30-50 ml/min) o ad alto rischio di sanguinamento (HAS-BLED >3).

Nel trial ARISTOTLE, l'apixaban veniva somministrato ad un dosaggio di 5 mg bid, mentre una dose dimezzata di 2.5 mg bid veniva somministrata ad un piccolo sottogruppo di pazienti (4%) che presentavano due fattori di rischio per sanguinamento fra età ≥ 80 anni, peso ≤ 60 kg o creatinemia ≥ 1.5 mg/dl. In aggiunta, rivaroxaban e apixaban documentano una consistenza di beneficio in termini di efficacia e soprattutto di sicurezza nei pazienti con disfunzione renale moderata (insufficienza renale cronica stadio III)¹⁵⁸.

In caso di mancata assunzione di una dose di dabigatran o apixaban, la dose dimenticata può ancora essere assunta fino a 6h prima dell'assunzione della dose successiva, dopodiché deve essere omessa (trascorrendo troppo poco tempo tra la somministrazione e quella successiva). Per rivaroxaban, vista la monosomministrazione quotidiana, la finestra viene estesa a 12h. Non bisogna raddoppiare la dose per compensare la dimenticanza.

5.2.2 Uso dei nuovi anticoagulanti orali nella cardioversione

I dati disponibili suggeriscono che la cardioversione elettrica o farmacologica può essere eseguita con sicurezza (classe I secondo le linee guida ESC 2012²⁹) utilizzando dabigatran, rispettando il periodo di anticoagulazione di 3 settimane prima e almeno 4 settimane dopo la cardioversione¹⁵⁹. L'incidenza di ictus ed embolia sistemica a 30 giorni dalla cardioversione nello studio RE-LY è stata di 0.8% per dabigatran 110 mg, 0.3% per dabigatran 150 mg e 0.6% per warfarin. La *compliance* del paziente è in questo caso di cruciale importanza durante il periodo pre- e post-cardioversione, poiché a differenza degli AVK non è possibile utilizzare l'INR per stabilire se il paziente sta assumendo il NAO. Non vi sono ancora studi sull'efficacia di rivaroxaban o apixaban nei pazienti cardiovertiti, in quanto una cardioversione elettrica era un criterio di esclusione nei trial con questi NAO.

Pur se veniva effettuato un esame eco-transesofageo prima della cardioversione nel 25% dei pazienti in trattamento con dabigatran, non ci sono studi che abbiano testato i NAO nella cardioversione abbreviata mediante eco-transesofageo.

5.2.3 Interazioni con farmaci ed alimenti

Un altro vantaggio dei NAO rispetto al warfarin è quello dell'assorbimento e metabolismo uniformi e poco influenzabili, indipendenti dalla dieta o dall'assunzione di cibi, nonché dall'interazione con altri farmaci. Infatti i NAO hanno un basso potenziale per interazioni con altri farmaci. Mentre il dabigatran è metabolizzato come substrato della glicoproteina-P, ma sen-

za la mediazione del citocromo P450, rivaroxaban ed apixaban sono metabolizzati per due terzi dal citocromo P450 mediante la sua isoforma CYP3A4, ed anche come substrato della glicoproteina-P. Per tale motivo i forti inibitori ed induttori della glicoproteina-P possono variare notevolmente l'azione di tutti i NAO, mentre i forti inibitori ed induttori del CYP3A4 influenzano soprattutto rivaroxaban ed apixaban. Esempi di queste interazioni farmacologiche e raccomandazioni/controindicazioni nell'uso di diversi farmaci sono descritti nella Tabella 11¹⁵³.

A differenza di quanto accade con il warfarin, non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con il cibo; le lievi variazioni di assorbimento intestinale secondarie a pH gastrico non hanno causato riduzione di efficacia dei NAO negli studi clinici in caso di somministrazione concomitante di inibitori di pompa protonica. Le compresse di NAO devono essere deglutite con acqua, meglio a stomaco pieno, per ridurre un eventuale effetto dispeptico.

I pazienti devono essere istruiti a non aprire le capsule, poiché romperle, masticarle, o svuotarne il contenuto può incrementare la biodisponibilità orale e l'esposizione al farmaco fino al 75% in più, aumentando il rischio di sanguinamento. Una volta aperta la confezione, le capsule devono essere usate entro 120 giorni, essendo sensibili all'umidità.

5.2.4 Effetti collaterali

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono i sanguinamenti, che si verificano in un'importante percentuale dei pazienti con FA trattati con i NAO per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica.

Un sanguinamento viene definito "maggiore" se risponde ad uno o più dei seguenti criteri:

1. sanguinamento associato ad una riduzione dell'emoglobina di almeno 2 g/dl o che richiede una trasfusione di almeno 2 unità di eritrociti o di sangue intero;
2. sanguinamento sintomatico in un'area od organo critici: intraoculare, intracranica, intraspinale o intramuscolare con sindrome compartimentale, retroperitoneale, intra-articolare o pericardico.

I sanguinamenti "maggiori" sono anche classificati come "pericolosi per la vita" del paziente se rispondenti ad uno o più dei seguenti criteri:

1. sanguinamento fatale o intracranico sintomatico;
2. riduzione dell'emoglobina di almeno 5 g/dl;
3. trasfusione di almeno 4 unità di eritrociti o di sangue intero;
4. sanguinamento associato ad ipotensione che richieda l'uso di agenti inotropi somministrati per via endovenosa;
5. sanguinamento che richieda un intervento chirurgico.

I pazienti vanno anche istruiti a ricercare segni di sanguinamento anomalo (quali epistassi, emorragie gengivali o sottocutanee, ematuria, melena o ematochezia) e a contattare immediatamente il medico in caso si verificano tali episodi.

Accanto ai sanguinamenti, altri comuni effetti collaterali durante il trattamento con i NAO, soprattutto con dabigatran sono dolore addominale, diarrea, dispepsia e nausea.

5.2.5 Come migliorare l'aderenza alle prescrizioni ed evitare l'interruzione della terapia

La precisa compliance del paziente alla doppia somministrazione giornaliera (per dabigatran ed apixaban) ed alla monosomministrazione (per rivaroxaban) è fondamentale per mantenere un costante effetto antitrombotico, pertanto il paziente va ben

Tabella 11. Guida alle interazioni farmacologiche di dabigatran e rivaroxaban ed alle azioni da intraprendere per evitarle¹⁴⁹.

Interazioni farmacologiche	Azioni da effettuare in corso di terapia con dabigatran	Azioni da effettuare in corso di terapia con rivaroxaban (+ apixaban)
Forti inibitori della glicoproteina-P		
Amiodarone, chinidina e claritromicina	Cautela	Cautela
Verapamil	Ridurre a 110 mgx2	Cautela
Ketoconazolo per via sistemica, itraconazolo, ciclosporina e tacrolimus	Controindicati	Non raccomandati
Inibitori della proteasi quali ritonavir	Non raccomandati	Non raccomandati
Forti induttori della glicoproteina-P		
Rifampicina, erba di San Giovanni (iperico), carbamazepina e fenitoina	Non raccomandati	Cautela
Forti inibitori del CYP3A4		
Tutti gli inibitori della glicoproteina-P ed in più: efavirenz, nevirapina, fenitoina, fenobarbitone, rifabutin, rifapentina, alcool, eucaliptolo	Nessuna variazione	Cautela
Forti induttori del CYP3A4		
Tutti gli induttori della glicoproteina-P ed in più: eritromicina, nefazodone	Nessuna variazione	Cautela
Altri farmaci potenzialmente interattivi		
Dronedarone	Controindicato	Non raccomandato
Farmaci senza interazioni significative		
Atorvastatina, diclofenac, pantoprazolo ed altri inibitori di pompa protonica, digossina e midazolam	Nessuna variazione	Nessuna variazione

informato dei rischi ed istruito ad una precisa assunzione dei farmaci¹⁵³. L'aderenza potrebbe migliorare con un'adeguata campagna educativa rivolta a medici e pazienti mirata a sottolineare quali siano i rischi e i benefici, quali gli eventi avversi, come riconoscerli e affrontarli. Una speciale enfasi dovrebbe essere posta ai rischi correlati alla mancata assunzione del farmaco.

A tal scopo le associazioni mediche dovranno predisporre in maniera congiunta brochure educazionali con ben evidenti suggerimenti e rischi della terapia con NAO.

Altri possibili metodi per migliorare l'aderenza alle prescrizioni ed evitare l'interruzione della terapia potranno essere la programmazione automatica di visite di controllo semestrali per rinnovare la prescrizione del farmaco, contatti telefonici con i *non-responder*, un cartellino identificativo per i pazienti che assumono NAO sulla scorta di quelli utilizzati per i portatori di pacemaker.

5.2.6 Primi dati di post-marketing

Il vantaggio dell'enorme diffusione mondiale di dabigatran e, negli ultimi tempi, di rivaroxaban permette di valutare l'efficacia e sicurezza di questi NAO nella pratica clinica quotidiana in oltre un milione di pazienti con FA mediante la sorveglianza *post-marketing*. I dati ufficiali *post-marketing* europei rilevano che la frequenza con cui avvengono sanguinamenti fatali con dabigatran è significativamente inferiore rispetto a quella osservata negli studi clinici che hanno supportato l'autorizzazione dei NAO suggerendo, comunque, di tenere questo aspetto sotto stretto controllo. Ugualmente tranquillizzanti sono i dati di sorveglianza *post-marketing* rilasciati dalla FDA ad inizio novembre 2012 (Mini Sentinel pilot of the Sentinel Initiative) che dimostrano un'incidenza di emorragie equivalenti per dabigatran e warfarin in un ampio numero di pazienti con FA dopo

l'inizio della TAO nel mondo reale. È anche del novembre 2012 la presentazione dei dati preliminari su efficacia e sicurezza di dabigatran anche nel lungo termine, con una riduzione degli eventi ischemici ed emorragici cerebrali confermata a 4 anni di follow-up nell'estensione "RELY-ABLE" del precedente trial.

5.3 Rischio emorragico

5.3.1 Tempi e modalità del monitoraggio laboratoristico dei pazienti: funzione renale ed epatica

Un potenziale limite dell'utilizzo dei NAO soprattutto nei pazienti anziani è rappresentato dall'insufficienza renale, poiché tutti e tre i farmaci presentano un certo grado di escrezione renale, a differenza di warfarin che è completamente metabolizzato a livello epatico. È quindi indispensabile eseguire la determinazione della funzione renale, utilizzando la CrCl secondo la formula di Cockcroft-Gault¹⁶⁰, prima di iniziare la terapia, ed anche durante la terapia se si sospettano riduzioni del filtrato glomerulare. I NAO sono controindicati nei pazienti con insufficienza renale severa, ed è sconsigliata la loro somministrazione dalle linee guida europee nei pazienti con CrCl <30 ml/min. Al contrario, negli Stati Uniti la FDA ha approvato un dosaggio ridotto di dabigatran (75 mg) per pazienti con filtrato glomerulare tra 15 e 30 ml/min. Nei pazienti con funzione renale solo lievemente ridotta (CrCl tra 50 e 79 ml/min) non è necessario alcun adattamento posologico, mentre in quelli con riduzione moderata (CrCl tra 30 e 49 ml/min) si suggerisce di utilizzare dosaggi ridotti, in particolare 15 mg/die per rivaroxaban, 2,5 mg bid per apixaban e 110 mg bid per dabigatran.

Nei pazienti con funzione normale (CrCl >80 ml/min) o lieve insufficienza renale, i controlli possono essere effettuati annualmente, mentre nei pazienti con una riduzione della funzione renale moderata è bene monitorare più frequentemente

il profilo renale, 2-3 volte l'anno e quando si sospetti un peggioramento, come ad esempio in caso di ipovolemia, disidratazione, e quando si iniziano medicinali che possono alterare la suddetta funzione.

I pazienti con enzimi epatici elevati, al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali, sono stati esclusi dagli studi clinici con NAO; non c'è pertanto esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti. Tutti i NAO sono inoltre controindicati in pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia e in caso di insufficienza epatica grave (Child Pugh C). Non è stata rilevata alcuna alterazione dell'esposizione a dabigatran 150 mg in 12 soggetti con insufficienza epatica moderata (Child Pugh B) rispetto a 12 soggetti di controllo, suggerendo un possibile utilizzo di dabigatran senza aggiustamenti posologici in questa categoria di pazienti. Rivaroxaban è controindicato nei pazienti cirrotici con moderata compromissione della funzione epatica (Child Pugh B), mentre nei pazienti con lieve compromissione della funzione epatica sono state osservate solo lievi variazioni della farmacocinetica. Apixaban deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (Child Pugh A o B), anche se non è necessario alcun aggiustamento della dose in questi pazienti.

Il rischio emorragico è aumentato nei pazienti con disturbi della coagulazione congeniti o acquisiti, trombocitopenia o disturbi della funzionalità delle piastrine. Inoltre prima del trattamento si dovrebbe effettuare una valutazione dell'emocromo a causa del più alto rischio emorragico nei pazienti con anemia e trombocitopenia⁶⁵.

5.3.2 Come monitorare lo stato di anticoagulazione? Quale test e con che affidabilità?

Grazie al loro rapido assorbimento e regolare conversione in farmaco attivo, i NAO possono essere somministrati a dosi fisse giornaliere con effetto anticoagulante prevedibile, non richiedendo un monitoraggio routinario del livello di anticoagulazione. Possono esistere, tuttavia, alcune situazioni nelle quali è necessario se non conoscere l'esatta concentrazione dei NAO in circolo, almeno monitorarne la loro presenza/assenza (in corso di trombosi acuta, evento emorragico, sospetta mancata aderenza, incoscienza del paziente, ecc.). Per questi casi è indispensabile un'approfondita conoscenza ematologica, ma alcuni criteri generali sono utili a tutti i medici che utilizzano i NAO e variano tra le diverse classi.

Il dabigatran modifica il TT, l'ECT, mentre è meno efficace sul PT INR. Tuttavia, dal momento che esiste comunque un'azione sul PT INR, la sua valutazione non è attendibile finché non siano trascorsi almeno 2 giorni dalla sospensione del farmaco. Al contrario, l'aPTT fornisce un'utile valutazione qualitativa dell'attività anticoagulante di dabigatran, ma è poco

sensibile in termini quantitativi (scarsa relazione tra aPTT ed entità dell'effetto anticoagulante). Quindi, il TT, l'ECT e l'aPTT sono i metodi più comuni ed accessibili per monitorare la presenza/assenza di dabigatran in circolo.

Diversamente il rivaroxaban, l'apixaban e gli altri inibitori del FXa modificano il PT e, un po' meno, l'aPTT; non inibiscono la trombina (fattore II attivato) e non è stato dimostrato alcun loro effetto sulle piastrine^{27,161}.

L'utilità, le modalità e i tempi di monitoraggio di un eventuale rischio emorragico basato su test di emostasi è concetto assolutamente indefinito nel settore. Se il test viene effettuato con Neoplastin, il PT è influenzato da rivaroxaban in misura dose-dipendente, con una stretta correlazione con le concentrazioni plasmatiche ($r=0.98$). Con altri reagenti si ottengono risultati diversi. Il PT deve essere espresso in secondi, perché l'INR è calibrato e convalidato solo per le cumarine e non può essere usato per altri anticoagulanti.

5.3.3 Quando interrompere i nuovi anticoagulanti orali prima delle diverse chirurgie

I NAO, grazie alla loro emivita molto più breve rispetto al warfarin, comportano una più facile gestione per gli interventi chirurgici in elezione¹⁶². Nello studio RE-LY, 4591 pazienti sono stati sottoposti ad almeno una procedura invasiva: inserzione di un pacemaker/defibrillatore (10.3%), chirurgia odontostomatologica (10%), procedure diagnostiche (10%), rimozione di cateteri (9.3%), colonscopia (8.6%) o chirurgia ortopedica (6.2%). Il dabigatran veniva sospeso 24h prima di una chirurgia minore, di un impianto di pacemaker o di una coronarografia; nel caso di chirurgia maggiore (neuro- o cardiocirurgia o procedure che richiedono anestesia spinale) esso veniva sospeso 2-5 giorni prima, sulla base della funzione renale (Tabella 12). Con queste precauzioni, il rischio di sanguinamenti, sia maggiori che minori (così come il rischio di eventi tromboembolici), dopo sospensione di dabigatran è risultato simile a quello dopo sospensione di warfarin. In tutti i casi, il dabigatran è stato reinserito in terapia una volta raggiunto un'emostasi post-chirurgica adeguata¹⁶³. In caso di intervento chirurgico con sospensione di NAO, il *bridging* perioperatorio con eparina a basso peso molecolare per la prevenzione degli eventi tromboembolici non è sostenuto da evidenze¹⁶¹.

Nelle rare necessità urgenti di ripristinare una coagulazione efficace (interventi chirurgici urgenti o sanguinamenti), è quasi sempre sufficiente sospendere la somministrazione dei NAO per vedere risalire la capacità coagulativa dei pazienti nelle ore successive, così come oggi già si agisce in corso di terapia con eparina a basso peso molecolare¹⁵³.

L'operazione/intervento, se possibile, deve essere rimandato almeno fino a 12h dopo l'ultima dose di NAO assunta. Se

Tabella 12. Tempi di sospensione prima di chirurgia elettiva¹⁴⁹.

Funzione renale (CrCl)	Emivita stimata (h)	Sospensione di dabigatran prima della chirurgia elettiva	
		Elevato rischio emorragico o chirurgia maggiore	Rischio standard
≥80 ml/min	~13	2 giorni prima	24h
≥50-<80 ml/min	~15	2-3 giorni prima	1-2 giorni prima
≥30-<50 ml/min	~18	4 giorni prima	2-3 giorni prima (>48h)

CrCl, clearance della creatinina.

l'intervento non può essere rimandato può verificarsi un maggior rischio di sanguinamento. Questo rischio di sanguinamento deve essere valutato rispetto all'urgenza dell'intervento.

Tuttavia, secondo le evidenze osservate nel trial RE-LY nei casi di intervento chirurgico urgente, il rischio di sanguinamento dopo sospensione di dabigatran o warfarin è stato simile¹⁶³. Se, però, l'urgenza dell'intervento era tale da renderlo necessario anche a meno di 48h dall'ultima dose di farmaco assunta, il gruppo di pazienti che stava assumendo dabigatran aveva un minore rischio di sanguinamento rispetto a quello con warfarin, a causa della più lunga emivita di quest'ultimo.

Riguardo al rivaroxaban, qualora siano necessari una procedura invasiva o un intervento chirurgico, il trattamento con rivaroxaban deve essere interrotto, se possibile e sulla base del giudizio clinico del medico, almeno 24h prima dell'intervento. L'apixaban va interrotto almeno 24h prima della procedura invasiva o dell'intervento chirurgico elettivo, se questi comportano un basso rischio di sanguinamento; va interrotto almeno 48h prima, se questi comportano un rischio di sanguinamento moderato o alto. Se la procedura non può essere rimandata, l'aumentato rischio emorragico deve essere valutato in rapporto all'urgenza dell'intervento. Il trattamento con rivaroxaban o apixaban deve essere ripreso al più presto dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, non appena la situazione clinica lo consenta e sia stata raggiunta un'emostasi adeguata.

5.3.4 Come trattare i pazienti con sanguinamenti lievi o importanti (antidoti)

La limitata durata di effetto dei NAO consente di ritenere che la loro sospensione sia sufficiente a controllare gli effetti di un eventuale sovradosaggio nella gran parte delle emorragie, soprattutto di lieve entità¹⁶⁴ (Figura 3).

È in corso di sviluppo un anticorpo monoclonale che inibisce in maniera specifica e potente il dabigatran sul plasma uma-

no (*in vitro*) e dei ratti (*in vivo*). FXa derivati dal plasma e ricombinante (*pd-factor Xa* e *r-factor Xa*) hanno dimostrato in studi preliminari di neutralizzare l'anticoagulazione indotta da rivaroxaban e apixaban *in vitro* ed in modelli animali.

In caso di sanguinamenti di entità almeno moderata, sovradosaggio di tutti i farmaci emostaticamente attivi può essere corretto con plasma fresco congelato, eccetto l'eparina non frazionata che ha come antidoto il solfato di protamina e gli inibitori IIb/IIIa correggibili con la pappia piastrinica.

In casi di sanguinamenti che pongano a repentaglio la vita del paziente (emorragia intracranica o in sede critica), va considerato l'utilizzo di farmaci pro-coagulanti. Nel caso di dabigatran, si suggerisce il ripristino del volume ematico, la somministrazione di carbone attivato (entro 2h dall'assunzione, quando è ancora presente nello stomaco) e di concentrati del complesso protrombinico attivato¹⁶⁵; mentre è inutile l'utilizzo di vitamina K. Il dabigatran è anche dializzabile; di fatto però la dialisi (o l'ultrafiltrazione con carbone attivato) è poco praticabile in emergenza.

Per rivaroxaban e per apixaban, si consiglia plasma fresco congelato come modalità standard di controllo dell'emorragia e si suggerisce, in casi critici, l'uso del fattore VII attivato ricombinante. Nel caso di rivaroxaban, si parla anche di uso di concentrati del complesso protrombinico attivato con 4 fattori¹⁶⁵.

Si deve prendere in considerazione anche la somministrazione di concentrati di piastrine nel caso in cui si verifichi trombocitopenia o siano stati utilizzati antiaggreganti piastrinici a lunga durata d'azione.

5.4 Situazioni particolari

5.4.1 Comportamento in caso di sindrome coronarica acuta e associazione con antiaggreganti

I pazienti in trattamento con NAO possono andare incontro ad una sindrome coronarica acuta e necessitare di procedure di riva-

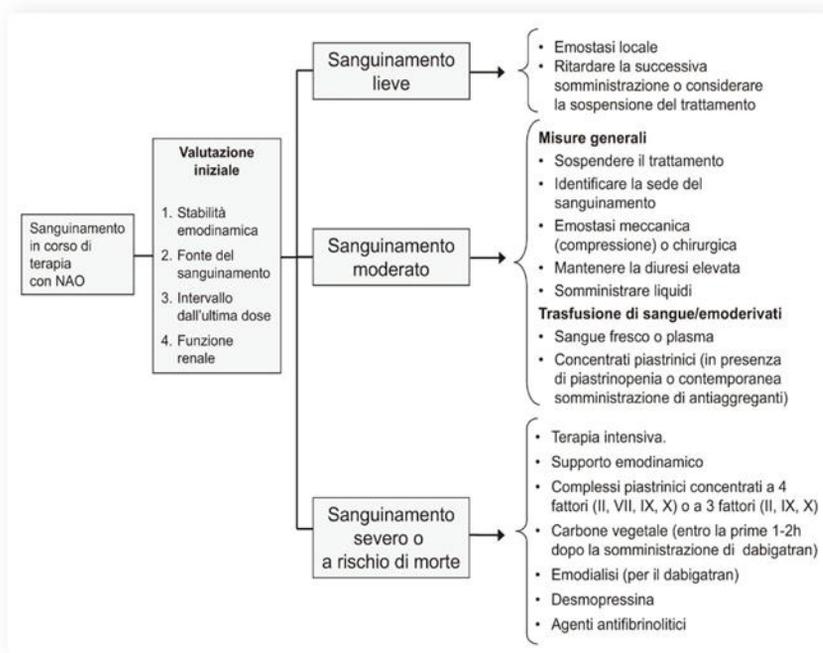


Figura 3. Trattamento consigliato dei sanguinamenti acuti nei pazienti trattati con i nuovi anticoagulanti orali (NAO).

scolarizzazione mediante angioplastica. L'uso concomitante di terapia antiaggregante con i NAO aumenta significativamente il rischio di sanguinamento. Tuttavia, in pazienti affetti da FA ad alto rischio di ictus ischemico, indipendentemente dal rischio emorragico definito dall'HAS-BLED score la TAO determina un beneficio in termini di riduzione di mortalità ed eventi avversi cardiaci maggiori. Pertanto, in pazienti fibrillanti affetti da sindrome coronarica acuta o rivascolarizzati con angioplastica coronarica è opportuna una triplice terapia (anticoagulante, aspirina, clopidogrel), una successiva duplice terapia (anticoagulante e singolo antiaggregante) e infine, dopo almeno 1 anno, il solo anticoagulante (warfarin o NAO)¹⁶⁶. Va sottolineato tuttavia che nello studio RE-LY i pazienti studiati in associazione con ASA e clopidogrel (in triplice terapia) erano poco più di 1000, pertanto questo schema terapeutico è stato valutato in un numero limitato di pazienti.

In caso di infarto miocardico acuto in pazienti che assumono NAO, a causa della controindicazione alla trombolisi, va preferita l'angioplastica primaria. Per effettuare l'angioplastica va sospeso il NAO, iniziata la duplice antiaggregazione (ASA + clopidogrel) evitando gli inibitori IIb/IIIa, il prasugrel o il ticagrelor, trattando questi pazienti secondo le attuali linee guida cliniche sull'infarto miocardico con o senza soprasslivellamento del tratto ST, con eparina periprocedurale indipendentemente dall'orario di somministrazione dell'ultima dose dei NAO. La trombolisi può essere praticata in casi eccezionali, solo se i pazienti hanno sospeso da oltre 24h il NAO; l'aPTT, il TT e l'ECT, pur se non direttamente correlati con lo stato di anticoagulazione da NAO, sono indici sensibili dell'aver assunto NAO, e vanno valutati in caso di alto rischio emorragico (es. in vista di una rivascolarizzazione coronarica)^{141,167}. In questi rari casi è raccomandata eparina non frazionata o enoxaparina dopo >12h dall'ultima somministrazione dei NAO.

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST è raccomandabile sospendere i NAO e se possibile attendere almeno 24h prima dell'esecuzione di coronarografia ed eventuale angioplastica coronarica. È raccomandata anticoagulazione addizionale con fondaparinux, eparina non frazionata o enoxaparina dopo almeno 12h dall'ultima somministrazione dei NAO.

Per i pazienti con FA in anticoagulazione orale che necessitano di un'angioplastica coronarica con posizionamento di stent, le linee guida più recenti raccomandano l'approccio per via radiale e l'uso di stent metallici piuttosto che di stent medicati a causa della minore durata della triplice terapia orale postprocedura (variabile a seconda del contesto di acuzie della coronaropatia) e del conseguente minor rischio di eventi emorragici¹⁶⁶.

L'unico trial dove il clopidogrel non era controindicato è stato il RE-LY, dove il dabigatran veniva utilizzato in associazione con il clopidogrel o anche in triplice terapia con ASA e clopidogrel. Nel sottogruppo con ASA o clopidogrel il rischio emorragico aumentava associando o dabigatran o warfarin; la maggior efficacia sull'ictus di dabigatran 150 mg persisteva ed i sanguinamenti andavano meglio con l'uso di dabigatran 110 mg^{141,167}. Nel sottogruppo con associazione ad aspirina e clopidogrel (triplice antiaggregazione), pur se limitato a poco più di 1000 pazienti, i pazienti trattati con dabigatran 110 o 150 mg mostravano un alto rischio di emorragie maggiori, seppur lievemente inferiore a quello dei pazienti trattati con warfarin (dabigatran 110 mg 4.72%; dabigatran 150 mg 4.66%; warfarin 5.21%). Pertanto questa triplice terapia antiaggregante post-rivascolarizzazione con dabigatran 110 mg potrebbe essere un'opzione terapeutica alternativa al warfarin per il più

breve periodo possibile, ma richiede uno stretto monitoraggio di eventuali eventi emorragici. Al momento mancano dati per qualsiasi NAO in associazione a prasugrel o ticagrelor con un rischio emorragico in corso di triplice terapia che potrebbe essere molto aumentato, quindi non è indicato l'uso dei NAO in associazione con questi nuovi antiaggreganti piastrinici.

Esistono, seppur limitate, evidenze sul beneficio di rivaroxaban a basso dosaggio (2.5 o 5 mg bid nello studio ATLAS ACS 2-TIMI 51)¹⁶⁸ o di apixaban (studio APPRAISE-2)¹⁶⁹ nel trattamento delle sindromi coronariche acute e sull'efficacia del dosaggio anticoagulante di rivaroxaban (20 mg/die) nei pazienti fibrillanti con sindrome coronarica acuta.

5.4.2 Ablazione transcateretere

Seppur con bassa incidenza, esiste un certo rischio embolico durante o dopo una procedura di ablazione del substrato di FA a causa delle caratteristiche stesse della procedura. Tra le cause più comuni di tromboembolismo periprocedurale vi sono la formazione di trombi sul catetere, il danno endoteliale locale, l'infiammazione, la formazione di cicatrici, lo *stunning* atriale dopo il ripristino del ritmo sinusale. Per tale motivo una serie di misure sono state adottate al fine di prevenire la potenziale formazione di trombi durante e dopo la procedura, come ad esempio l'ecografia transesofagea preprocedurale per escludere trombi in atrio, l'utilizzo di cateteri irrigati, il mantenimento di un'adeguata scoagulazione periprocedurale con eparina sodica o warfarin o eparine a basso peso molecolare e una successiva anticoagulazione postprocedurale.

L'esecuzione dell'ablazione di FA in corso di warfarin comporta la riduzione di eventi tromboembolici periprocedurali senza un aumento significativo di sanguinamenti rispetto alla strategia convenzionale di sospensione del warfarin e *bridge* con enoxaparina, pertanto secondo le recenti linee guida sull'ablazione della FA bisogna considerare di effettuare la procedura senza la sospensione del warfarin mantenendo un PT INR vicino a 2.0 (classe IIa)¹⁷⁰.

Per i pazienti che assumono NAO, il loro uso ininterrotto durante la procedura di ablazione è sconsigliato a causa dell'aumentato rischio emorragico¹⁷¹; al contrario un loro utilizzo con una breve finestra di interruzione subito prima della procedura appare più sicuro¹⁷². Infatti, a differenza dell'incremento di emorragie osservato da Lakkireddy et al.¹⁷¹ quando non si effettuava nessuna interruzione di dabigatran, Winkle et al.¹⁶⁸ hanno eseguito l'ablazione in 123 pazienti con una brevissima (24h) sospensione di dabigatran preprocedurale senza nessun episodio emorragico o tromboembolico a 30 giorni. Questi risultati, apparentemente contrastanti, possono essere giustificati dalle differenze in termini di gestione della terapia anticoagulante nei due studi (sospensione preprocedurale, ripresa postprocedurale, trattamento periprocedurale con eparina e valori di tempo di coagulazione attivata differenti)^{171,172}. È in corso di pubblicazione uno studio comparativo fra warfarin (PT INR fra 2 e 3) e dabigatran con sospensione di 24h pre-ablazione, che mostra una sicurezza ed efficacia comparabile per le due terapie¹⁷³ ed addirittura sono state osservate meno complicanze emorragiche con dabigatran rispetto al warfarin (*uninterrupted*) attuando la sospensione del NAO il giorno della procedura ablativa (ultima dose la sera prima), eparina intraprocedurale (tempo di coagulazione attivata 300-350 s) e per 24h dopo la procedura e ripresa del dabigatran il giorno successivo alla procedura¹⁷⁴.

Dopo i primi 2 mesi di terapia anticoagulante, necessari per tutti i soggetti sottoposti ad ablazione, alcuni recenti lavori han-

Tabella 13. Raccomandazioni per l'anticoagulazione nelle diverse fasi della procedura di ablazione di fibrillazione atriale con radiofrequenza.

Rischio di ictus (CHA ₂ DS ₂ -VASC score)	Preprocedura	Intraprocedura	Postprocedura
0	Nessuna terapia	ENF (ACT >300 s)	Warfarin (INR 2-3) o NAO <i>per almeno 2 mesi</i> , poi nessuna terapia
1	Nessuna terapia o warfarin (INR 2-3) o NAO	ENF (ACT >300 s) o (meglio) warfarin senza interruzione o NAO interrotti per 24h	Bridging con EBPM + warfarin (INR 2-3) o NAO <i>per almeno 2 mesi</i> , poi nessuna terapia o warfarin o NAO
≥2	Warfarin (INR 2-3) o NAO	ENF (ACT >300 s) o (meglio) warfarin senza interruzione o NAO interrotti per 24h	Bridging con EBPM + warfarin (INR 2-3) o NAO <i>a lungo termine</i>

ACT, tempo di coagulazione attivato; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; NAO, nuovi anticoagulanti orali.

no mostrato un basso rischio embolico nei pazienti con successo procedurale, anche con la sospensione della terapia anticoagulante¹⁷⁵. Tuttavia, le linee guida ESC e le recenti raccomandazioni delle società elettrofisiologiche europee ed americane¹⁷⁰ consigliano la continuazione della terapia anticoagulante a tempo indefinito dopo l'ablazione di FA, basandosi soltanto sul rischio tromboembolico valutato con gli score CHADS₂ o CHA₂DS₂-VASC, indipendentemente dall'efficacia dell'ablazione stessa.

Nella Tabella 13 schematizziamo le raccomandazioni per l'anticoagulazione nelle diverse fasi della procedura di ablazione di FA con radiofrequenza, stratificate secondo il rischio di ictus con lo score CHA₂DS₂-VASC.

5.4.3 Quando la chiusura dell'auricola?

Un quesito irrisolto nella gestione della tromboprofilassi di pazienti affetti da FA rimane la prevenzione del tromboembolismo nei pazienti intolleranti al warfarin o nei quali la somministrazione di AVK è controindicata. In questi pazienti potrebbe avere un ruolo la chiusura dell'auricola sinistra mediante dispositivi appropriati. Nell'unico studio randomizzato (PROTECT AF) effettuato, tuttavia, in pazienti senza controindicazioni al warfarin, la chiusura dell'auricola si è dimostrata non inferiore rispetto al warfarin nella prevenzione del tromboembolismo nei pazienti affetti da FA non valvolare¹⁷⁶ anche all'analisi a distanza¹⁷⁷. Dall'altro lato è stato osservato un significativo aumento di eventi avversi (versamento pericardico da drenare, emorragie, embolizzazione del dispositivo) nel gruppo di pazienti sottoposti a chiusura dell'auricola¹⁷⁶. Un'analisi mista di pazienti provenienti dal trial PROTECT AF e da un successivo registro ad esso collegato ha mostrato un beneficio clinico netto migliore per i pazienti trattati con chiusura dell'auricola rispetto al warfarin, con un effetto di superiorità particolarmente spiccato nei pazienti del registro¹⁷⁸. Si sottolinea che il confronto fra chiusura dell'auricola e terapia anticoagulante è stato condotto verso warfarin e non ancora verso i NAO, i quali potrebbero risultare più efficaci della chiusura meccanica dell'auricola in uno studio di confronto dedicato. Infine, poiché lo scopo della chiusura dell'auricola sarebbe quello di sostituirsi ad una terapia anticoagulante cronica, bisogna dare per assunto che il tromboembolismo nella FA sia esclusivamente legato all'anomalia anatomico-funzionale dell'auricola sinistra. Al contrario, numerosi dati suggeriscono che la FA si associa ad uno stato di ipercoagulabilità sistemica che contribuisce in maniera indipendente e significativa ad un aumentato rischio di ictus. Questo rilievo supporta la necessità di non interrompere la terapia anticoagulante nei pazienti fibrillanti, indipendentemente dallo stato dell'auricola.

Sulla base di tali considerazioni le linee guida ESC 2012 pongono la chiusura dell'auricola in classe IIb ("la chiusura dell'auricola potrebbe essere considerata in pazienti ad alto rischio di ictus e che abbiano controindicazioni alla terapia anticoagulante").

RIASSUNTO

La comparsa nell'armamentario terapeutico di ben tre nuovi anticoagulanti orali per la prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale (FA) ha stimolato la stesura del presente documento di consenso dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Esso inizia con la fisiopatologia del tromboembolismo arterioso nella FA, descrivendo i meccanismi d'azione dei nuovi anticoagulanti orali, la loro farmacologia e farmacocinetica ed evidenziandone differenze e somiglianze riscontrate negli studi preclinici e nei trial.

La stratificazione del rischio tromboembolico e di sanguinamento necessita di differenti score di rischio; una dettagliata analisi delle diverse linee guida internazionali deve sottolineare i punti in comune e quelli discordi.

Un ampio approfondimento dei limiti delle attuali strategie terapeutiche di prevenzione dell'ictus nella FA non valvolare sottolinea la difficoltà di mantenere un'adeguata aderenza alla terapia con warfarin e di mantenere una costante efficacia anticoagulativa, senza eccessive oscillazioni del tempo di protrombina espresso in *international normalized ratio* (INR).

I trial clinici sui nuovi anticoagulanti nella FA vengono qui ampiamente presentati, descrivendone similitudini e differenze, i dati di efficacia e di sicurezza, nonché il beneficio clinico netto di ciascun nuovo anticoagulante. Sono separatamente riportati i risultati nei pazienti anziani, nefropatici, epatopatici e con cardiopatia ischemica o pregresso ictus, nonché quelli sull'associazione con antiaggreganti.

Infine, vengono descritte le indicazioni, le precauzioni, le applicazioni pratiche e le analisi di costo-efficacia dei diversi nuovi anticoagulanti. È particolarmente importante conoscere come iniziare la terapia, come effettuare lo *switching* da warfarin, quali pazienti lasciare in warfarin, come e quando effettuare la cardioversione, l'ablazione transcateretere o la chiusura dell'auricola, le interazioni con farmaci ed alimenti e come migliorare l'aderenza alle prescrizioni ed evitare l'interruzione della terapia. Il rischio emorragico viene trattato con un occhio al monitoraggio laboratoristico della funzione renale ed epatica, descrivendo quando interrompere questi farmaci prima delle diverse chirurgie o come trattare i pazienti con sanguinamenti lievi o importanti.

Parole chiave. Apixaban; Dabigatran etexilato; Fibrillazione atriale; Ictus cerebrale; Nuovi anticoagulanti orali; Profilassi tromboembolica; Rivaroxaban.

BIBLIOGRAFIA

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al.; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
2. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:461-76.
3. Okura H, Inoue H, Tomon M, Nishiyama S, Yoshikawa T, Yoshida K. Is the left atrium the only embolic source in ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation? *Am J Cardiol* 1999;84:1259-6158.
4. Whitlock RP, Healey JS, Connolly SJ. Left atrial appendage occlusion does not eliminate the need for warfarin. *Circulation* 2009;120:1927-32.
5. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:755-62.
6. Rader VJ, Khumri TM, Idupulapati M, Stoner CN, Magalski A, Main ML. Clinical predictors of left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1181-5.
7. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-6.
8. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
9. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82:792-7.
10. Keren G, Etzion T, Sherez J, et al. Atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with mitral stenosis. *Am Heart J* 1987; 114:1146-55.
11. Rastegar R, Harnick DJ, Weidemann P, et al. Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 603-10.
12. Giansante C, Fiotti N, Miccio M, Altamura N, Salvi R, Guarnieri G. Coagulation indicators in patients with paroxysmal atrial fibrillation: effects of electric and pharmacologic cardioversion. *Am Heart J* 2000; 140:423-9.
13. Sorino M, Colonna P, De Luca L, et al. Post-cardioversion transesophageal echocardiography (POSTEC) strategy with the use of enoxaparin for brief anticoagulation in atrial fibrillation patients: the multicenter POSTEC trial (a pilot study). *J Cardiovasc Med* 2007; 8:1034-42.
14. Roldan V, Marin F, Marco P, Martinez JG, Calatayud R, Sogorb F. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;136:956-60.
15. Uemura T, Kaikita K, Yamabe H, et al. Changes in plasma von Willebrand factor and ADAMTS13 levels associated with left atrial remodeling in atrial fibrillation. *Thromb Res* 2009;124:28-32.
16. Hadi HA, Alsheikh-Ali AA, Mahmeed WA, Suwaidi JM. Inflammatory cytokines and atrial fibrillation: current and prospective views. *J Inflamm Res* 2010;3:75-97.
17. Olsson SB; Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-8.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;36:1139-51.
19. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
21. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-41.
22. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:285-95.
23. Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:47-59.
24. Kubitzka D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 - an oral, direct factor Xa inhibitor - after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:873-80.
25. Wong PC, Crain EJ, Xin B, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antithrombotic studies. *J Thromb Haemost* 2008;6:820-9.
26. DeRemer CE, Gujral JS, Thornton JW, Sorrentino RA. Dabigatran falsely elevates point of care international normalized ratio results. *Am J Med* 2011;124:e5-6.
27. van Ryn J, Stangier J, Haertler S, et al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116-27.
28. Pengo V, Crippa L, Falanga A, et al.; Italian Federation of Thrombosis Centers. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost* 2011;106: 868-76.
29. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:743-53.
30. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs* 2011;71:1503-26.
31. Ford GA, Choy AM, Deedwania P, et al.; SPORTIF III, V Investigators. Direct thrombin inhibition and stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation: experience from the SPORTIF III and V trials. *Stroke* 2007;38:2965-71.
32. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007;100: 1419-26.
33. Lassen MR, Gent M, Kakkar AK, et al. The effects of rivaroxaban on the complications of surgery after total hip or knee replacement: results from the RECORD programme. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94: 1573-8.
34. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
35. Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] Study). *Am J Cardiol* 2013;111:705-11.
36. Kim YD, Park B, Cha MJ, et al. Stroke severity in concomitant cardiac sources of

- embolism in patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 2010;298:23-7.
37. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1:526-9.
38. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
39. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990;150:2340-4.
40. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RV, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-7.
41. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, et al.; ACTIVE W Investigators. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2156-61.
42. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967-75.
43. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al.; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-9.
44. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, et al. Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. *Stroke* 2010;41:256-60.
45. Boriani G, Botto GL, Padeletti L, et al.; Italian AT500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke* 2011;42:1768-70.
46. Capucci A, Santini M, Padeletti L, et al.; Italian AT500 Registry Investigators. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1913-20.
47. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, Mackall JA, Rimm AA. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001;87:346-9.
48. Hughes M, Lip GY; Guideline Development Group for the NICE National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary and Secondary Care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM* 2007;100:599-607.
49. Hart R. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-54.
50. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al.; Cardio-Sis Investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525-33.
51. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003;41:218-23.
52. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
53. Yoshida M, Nakamura Y, Higashikawa M, Kinoshita M. Predictors of ischemic stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1996;56:61-70.
54. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500-10.
55. 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.
56. Lane DA, Lip GY. Female gender is a risk factor for stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2009;101:802-5.
57. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
58. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-35.
59. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1339-48.
60. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:66-72.
61. de Luca I, Colonna P, Sorino M, Del Salvatore B, De Luca L. New monodimensional transthoracic echocardiographic sign of left atrial appendage function. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:324-32.
62. Colonna P, Sorino M, de Luca L, Bovenzi F, de Luca I. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: beyond the AFFIRM study. *J Cardiovasc Med* 2006;7:505-13.
63. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, et al.; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med* 2003;138:831-8.
64. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151:297-305.
65. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al.; American College of Chest Physicians. 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-75.
66. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257-354.
67. Kozlowski D, Budrejko S, Lip GY, et al. Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart* 2010;96:498-503.
68. Patton KK, Zacks ES, Chang JY, et al. Clinical subtypes of lone atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:630-8.
69. Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, et al. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation study. *Chest* 2012;141:339-47.
70. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler 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.
71. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79 884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011;9:39-48.
72. Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS₂ score for stroke risk stratification in atrial fibrillation - friend or foe? *Thromb Haemost* 2010;104:45-8.
73. Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011;9(Suppl 1):344-351.
74. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-80.
75. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in

- patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;107:1172-9.
- 76.** Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, et al. 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.
- 77.** Chao TF, Lin YJ, Tsao HM, et al. CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2380-5.
- 78.** Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R₂CHADS₂ index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AntiCoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation* 2013;127:224-32.
- 79.** Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol* 2011;90:1191-200.
- 80.** Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G; ISCOAT Study Group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost* 2001;85:418-22.
- 81.** Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-96.
- 82.** Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009;102:268-78.
- 83.** Levi M, de Peuter OR, Kamphuisen PW. Management strategies for optimal control of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:560-7.
- 84.** Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat 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.
- 85.** Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;159:677-85.
- 86.** 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.
- 87.** Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al.; RE-LY Investigators. 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.
- 88.** Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009;124:37-41.
- 89.** Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967-74.
- 90.** Mellemkjaer L, Blot WJ, Sorensen HT, et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:173-81.
- 91.** Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-9.
- 92.** Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al.; RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31.
- 93.** Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-9.
- 94.** Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006;130:1390-6.
- 95.** Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395-401.
- 96.** Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al.; BAFTA Investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
- 97.** Raviela A, Disertori M, Alboni P, et al. Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. *G Ital Cardiol* 2011;12(1 Suppl 1):7-69.
- 98.** Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al.; Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28:125-36.
- 99.** Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost* 2011;106:1012-9.
- 100.** Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011;123:1144-50.
- 101.** Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011;123:e269-367.
- 102.** Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Peripheral Vascular Disease. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:3442-53.
- 103.** Verdecchia P, Agnelli G. In attesa dei nuovi farmaci anticoagulanti orali. Domande e risposte sul dabigatran. *G Ital Cardiol* 2013;14:35-45.
- 104.** Raviela A, Disertori M, Alboni P, et al. Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013. *G Ital Cardiol* 2013;14:215-40.
- 105.** Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
- 106.** Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999;131:927-34.
- 107.** Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, et al.; Euro Heart Survey Investigators. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:3018-26.

- 108.** Reynolds MR, Shah J, Essebag V, et al. Patterns and predictors of warfarin use in patients with new-onset atrial fibrillation from the FRACTAL Registry. *Am J Cardiol* 2006;97:538-43.
- 109.** Gorin L, Fauchier L, Nonin E, Charbonnier B, Babuty D, Lip GY. Prognosis and guideline-adherent antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation and atrial flutter: implications of undertreatment and overtreatment in real-life clinical practice; the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2011;140:911-7.
- 110.** Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ; NABOR Steering Committee. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1729-36.
- 111.** Zimetbaum PJ, Thosani A, Yu HT, et al. Are atrial fibrillation patients receiving warfarin in accordance with stroke risk? *Am J Med* 2010;123:446-53.
- 112.** Mazzaglia G, Filippi A, Alacqua M, et al. A national survey of the management of atrial fibrillation with antithrombotic drugs in Italian primary care. *Thromb Haemost* 2010;103:968-75.
- 113.** Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP, et al.; 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].
- 114.** Gross CP, Vogel EW, Dhond AJ, et al. Factors influencing physicians' reported use of anticoagulation therapy in nonvalvular atrial fibrillation: a cross-sectional survey. *Clin Ther* 2003;25:1750-64.
- 115.** Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *BMJ* 2001;323:1218-22.
- 116.** Colivicchi F, Abrignani MG, Santini M. Aderenza terapeutica: il fattore di rischio occulto. *G Ital Cardiol* 2010;11(5 Suppl 3):1245-7.
- 117.** Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:624-31.
- 118.** Song X, Sander SD, Varker H, Amin A. Patterns and predictors of use of warfarin and other common long-term medications in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12:245-53.
- 119.** Bushnell CD, Olson DM, Zhao X, et al.; AVAIL Investigators. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. *Neurology* 2011;77:1182-90.
- 120.** Spiess JL. Can I stop the warfarin? A review of the risks and benefits of discontinuing anticoagulation. *J Palliat Med* 2009;12:83-7.
- 121.** Greiver M. When should I stop anticoagulation for atrial fibrillation? *CMAJ* 2005;172:1437.
- 122.** Kneeland PP, Fang MC. Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism. *Patient Prefer Adherence* 2010;4:51-60.
- 123.** Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, et al. Can we predict daily adherence to warfarin?: Results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Chest* 2010;137:883-9.
- 124.** Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
- 125.** Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
- 126.** Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;179:235-44.
- 127.** van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest* 2006;129:1155-66.
- 128.** Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Illiceto S. Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:73-7.
- 129.** Dolan G, Smith LA, Collins S, Plumb JM. Effect of setting, monitoring intensity and patient experience on anticoagulation control: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1459-72.
- 130.** Degli Esposti L, Sangiorgi D, Di Pasquale G, et al. Adherence to treatment and anticoagulation control in vitamin K antagonists-treated patients: an administrative databases analysis in a large Italian population. *Farmacoeconomia e Percorsi Terapeutici* 2011;12:53-9.
- 131.** Nieuwlaet R, Connolly BJ, Hubers LM, et al.; ACTIVE Investigators. Quality of individual INR control and the risk of stroke and bleeding events in atrial fibrillation patients: a nested case control analysis of the ACTIVE W study. *Thromb Res* 2012;129:715-9.
- 132.** Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *J Thromb Haemost* 2010;8:2182-91.
- 133.** Oldgren J, Alings M, Darius H, et al.; RE-LY Investigators. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS₂ score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011;155:660-7.
- 134.** Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al.; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-37.
- 135.** Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;147:590-2.
- 136.** van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-8.
- 137.** Siller-Matula JM. Hemorrhagic complications associated with aspirin: an underestimated hazard in clinical practice? *JAMA* 2012;307:2318-20.
- 138.** Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a "real world" nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011;106:739-49.
- 139.** Connolly S, Pogue J, Hart R, et al.; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
- 140.** Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al.; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
- 141.** Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, 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.
- 142.** Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; RE-LY Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-6.
- 143.** Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.
- 144.** Dale B, Eikelboom JW, Weitz JI, et al. Dabigatran attenuates thrombin generation to a lesser extent than warfarin: could this explain their differential effects on intracranial hemorrhage and myocardial infarction? *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:295-301.
- 145.** Johnson SG, Witt DM, Eddy TR, Delate T. Warfarin and antiplatelet combination use among commercially insured pa-

- tients enrolled in an anticoagulation management service. *Chest* 2007;131:1500-7.
- 146.** Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1185-93.
- 147.** Ruiz-Nodar JM, Marin F, Roldan V, et al. Should we recommend oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score? *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:459-66.
- 148.** Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2013;127:634-40.
- 149.** Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al.; RE-LY Study Group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-63.
- 150.** Alberts MJ, Bernstein RA, Naccarelli GV, Garcia DA. Using dabigatran in patients with stroke: a practical guide for clinicians. *Stroke* 2012;43:271-9.
- 151.** Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, Caldwell CB, Norris JW. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:1198-202.
- 152.** Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke* 2008;39:2249-56.
- 153.** Colonna P. I nuovi anticoagulanti orali per la prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale: dalle evidenze cliniche all'uso appropriato. *G Ital Cardiol* 2012;13(11 Suppl 1):35-105.
- 154.** Mennini FS, Russo S, Marcellusi A. Analisi di budget impact dell'uso di dabigatran etexilate nella prevenzione dell'ictus nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare in Italia. *Farmeconomia Health Economics and Therapeutic Pathways* 2012;13:121-31.
- 155.** Davidson T, Husberg M, Janzon M, Oldgren J, Levin LA. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *Eur Heart J* 2013;34:177-83.
- 156.** Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011;105:908-19.
- 157.** Kansal AR, Sharma M, Bradley-Kennedy C, et al. Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada. Comparative efficacy and cost-effectiveness. *Thromb Haemost* 2012;108:672-82.
- 158.** Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-94.
- 159.** Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-6.
- 160.** Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- 161.** Samama MM, Contant G, Spiro TE, et al.; Rivaroxaban Anti-Factor Xa Chromogenic Assay Field Trial Laboratories. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost* 2012;107:379-87.
- 162.** Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2013;34:489-98.
- 163.** Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al.; RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-8.
- 164.** Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2013;34:489-98.
- 165.** Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
- 166.** Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost* 2011;106:572-84.
- 167.** Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2013;127:634-40.
- 168.** Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al.; ATLAS ACS2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
- 169.** Alexander JH, Lopes RD, James S, et al.; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
- 170.** Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14:528-606.
- 171.** Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1168-74.
- 172.** Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA. The use of dabigatran immediately after atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;23:264-8.
- 173.** Kim JS, She F, Jongnarangsin K, et al. Dabigatran vs warfarin for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012 Dec 10 [Epub ahead of print].
- 174.** Kaseno K, Naito S, Nakamura K, et al. Efficacy and safety of periprocedural dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ J* 2012;76:2337-42.
- 175.** Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, et al. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:735-43.
- 176.** Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al.; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42.
- 177.** Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417-24.
- 178.** Gangireddy SR, Halperin JL, Fuster V, Reddy VY. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: an assessment of net clinical benefit. *Eur Heart J* 2012;33:2700-8.

S
I
N
V



**Società Italiana
Interdisciplinare
NeuroVascolare**

www.sinv.it

SINV, Società Italiana Interdisciplinare NeuroVascolare - Associazione senza fini di lucro
Sede legale: viale Risorgimento 80, 42123 Reggio Emilia
Sede operativa: c/o PLANNING Congressi Srl

P/IVA e C.F.: 02426840357

Il Comitato Editoriale della Newsletter

Direttore responsabile Scientifico: Dott. Antonio Siniscalchi

Segreteria Scientifica: Dott. Giovanni Malferari (Presidente), Giuseppe Pistollato (Vice Presidente), Vincenzo Inchingolo (Segretario), Giuseppe Nicoletti (Tesoriere), Carla Carollo, Nicola Carraro, Sergio Castellani, Roberto Frediani, Salvatore Mangiafico, Norma Poli, Claudio Pozzessere, Sandro Sanguigni, Marialuisa Zedde.

**Gli articoli possono essere inviati via email al seguente indirizzo di posta elettronica:
anto.siniscalchi@libero.it**

L'iscrizione alla SINV si effettua esclusivamente online collegandosi al sito www.sinv.it > modulo iscrizione. Il costo annuale è di 30 euro.

Per il pagamento effettuare bonifico bancario dell'importo presso:
Banca Popolare dell'Emilia Romagna - sede di Castelfranco Emilia (MO)

IBAN: IT 72 S 05387 66690 000001055820

Causale: iscrizione SINV anno

Beneficiario: Società Italiana Interdisciplinare NeuroVascolare

PLANNING Congressi Srl
Via Guelfa, 9 40138 Bologna (Italy)
Tel +39 051 300100 int. 147
Fax +39 051 309477
segreteria@sinv.it
www.planning.it