



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

SOMMARIO

SOMMARIO	1
REDAZIONE DEL DOCUMENTO	2
REFERENTE DOCUMENTO	2
GRUPPO DI LAVORO INTERAZIENDALE	2
VERIFICA	2
VALIDAZIONE	2
REVISIONE DEL DOCUMENTO.....	2
DIFFUSIONE DEL DOCUMENTO	3
ACRONIMI ED ABBREVIAZIONI	4
OGGETTO E SCOPO	5
OGGETTO.....	5
SCOPO.....	5
CAMPO DI APPLICAZIONE.....	5
NAO AUTORIZZATI A LIVELLO REGIONALE.....	5
NAO - ASSORBIMENTO E METABOLISMO	6
PREMESSA	7
FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE	7
CARDIOPATIE - INDICAZIONI TERAPIA CON NAO.....	7
DOSAGGIO.....	8
FLOW CHART DECISIONALE.....	9
LEGENDA FLOW CHART.....	9
NAO - MONITORAGGIO ATTIVITA' ANTICOAGULANTE.....	14
NAO - LIMITI DI RIFERIMENTO.....	15
NAO – TEST DI LABORATORIO DISPONIBILI	16
FOLLOW UP	16
INTERVALLO DI VALUTAZIONE	17
EFFETTI AVVERSI MINORI	18
EFFETTI AVVERSI MAGGIORI.....	18
RACCOMANDAZIONI - SISTEMA DI VALUTAZIONE.....	18
ACC/AHA.....	18
CONGRUENZA (CLASSIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI).....	18
CONSISTENZA (LIVELLI DI EVIDENZA).....	19
ACCP	19
CONGRUENZA (CLASSIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI).....	19
CONSISTENZA (LIVELLI DI EVIDENZA).....	19
BIBLIOGRAFIA	20
LINEE GUIDA CONSIDERATE	20
PUBBLICAZIONI	20
SITI DI RIFERIMENTO.....	21



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

REDAZIONE DEL DOCUMENTO

REFERENTE DOCUMENTO

Titolo	Generalità	Ruolo	Firma
Dr.	Umberto PARRAVICINI	Direttore SC Cardiologia - ASL NO	

GRUPPO DI LAVORO INTERAZIENDALE

Titolo	Generalità	Ruolo	Firma
Dr.	Mauro CAMPANINI	Ref. Regionale Gruppo Trombosi Direttore SC Medic. II AOU Novara	
Dr.ssa	Maria Cristina BERTONCELLI	Direttore SC Medicina - ASL VC	
Dr.	Nino CAPPUCCIA	Direttore SC Lab. Analisi - ASL	
Dr.	Graziano GUSMAROLI	Direttore SC Neurologia - ASL	
Dr.	Marco MARCOLONGO	Direttore SC Cardiologia - ASL	
Dr.	Umberto PARRAVICINI	Direttore SC Cardiologia - ASL NO	
Dr.ssa	Anna BOSETTI	Dir. Med. SC SIMT - ASL VC	
Dr.ssa	Roberta RE	Dir. Med. SC Medicina II - AOU	
Dr.ssa	Donatella CHIARINOTTI	Dir. Med. SC VRQ - AOU Novara	

VERIFICA

Titolo	Generalità	Ruolo	Firma
Prof.	Paolo MARINO	Direttore SC Cardiologia I AOU	
Dr.	Sante BONGO	Direttore SC Cardiologia II AOU	
Dr.	Francesco RAMETTA	Direttore SC Cardiologia Vercelli	

VALIDAZIONE

Titolo	Generalità	Ruolo	Firma
Dr.ssa	Arabella FONTANA	Direttore Sanitario ASL - Novara	
Dr.	Angelo PENNA	Direttore Sanitario ASL Biella	
Dr.	Giuseppe DE FILIPPIS	Direttore Sanitario ASL VC	
Dr.	Antonino TRIMARCHI	Direttore Sanitario ASL VCO	
Dr.	Gianenrico GUIDA	Direttore Sanitario AOU Novara	

REVISIONE DEL DOCUMENTO

L'aggiornamento e/o revisione del presente documento è previsto qualora intervengano variazioni nella normativa di riferimento e/o nelle attività coinvolte, comunque non oltre tre anni dalla precedente emissione.

Sino alla nuova emissione e in fase di revisione, sino a sostituzione con la versione aggiornata, è da ritenersi valido il presente documento.



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

DIFFUSIONE DEL DOCUMENTO

Il Documento è integralmente diffuso alle Direzioni Generali, Sanitarie, nonché ai Direttori, Referenti Qualità e CPSE delle SSCC interessate facenti capo alle strutture sotto elencate.

E' loro responsabilità garantire l'applicazione dei contenuti e sorvegliare la congruenza dei comportamenti clinici dei singoli operatori.

Tramite i rispettivi Ordini dei Medici Provinciali notifica del documento è trasmessa a tutti gli iscritti all'albo.

Copia ufficiale è pubblicata sui siti:

- AOU Novara: sito Extranet (www.maggioreosp.novara.it) e intranet aziendale (Standard Aziendali)
- ASL Novara: sito Extranet (www.asl13.novara.it)
- ASL Biella: sito Extranet (www.aslbi.piemonte.it)
- ASL VC: sito Extranet (www.aslvc.piemonte.it/)
- ASL VCO: sito Extranet (www.aslvco.it)

Copia cartacea è archiviata presso:

- SC Direzione Sanitaria - Verifica e Revisione Qualità - AOU "Maggiore della Carità" - Novara
- SC Direzione Sanitaria - Ospedale Borgomanero
- SC Direzione Sanitaria - ASL Biella
- SC Direzione Sanitaria - ASL VC
- SC Direzione Sanitaria - ASL VCO

VALDARIO



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

ACRONIMI ED ABBREVIAZIONI

- > - maggiore di
- < - minore di
- AOU - Azienda Ospedaliero Universitaria
- ASL - Azienda Sanitaria Locale
- BID - Twice a day (2/die)
- CVE - Cardioversione elettrica
- DOAs - Anticoagulanti Orali Diretti (Direct Oral Anticoagulant), sinonimo di NAO /NAOc
- EBPN - Eparine a basso peso molecolare (sinonimo di LMWH)
- ENF - Eparina non frazionata
- EHRA - European Heart Rhythm Association
- FXa - Fattore X attivato
- GdL - Gruppo Di Lavoro
- GdV - Gruppo di Verifica
- H - ora
- ICH - emorragie intracraniche
- INR - International Normalized Ratio
- IRA - Insufficienza Renale Acuta
- LMWH - Low Molecular Weight Heparin
- MG - milligrammi
- Min - minuto
- MI - millilitro
- mmc - millimetro cubo
- NAO - Nuovi anticoagulanti orali (sinonimo di NAOc)
- nr - Non rilevabile
- OD - once a day (1/die)
- PCC - prothrombin complex concentrate
- PPIs - inibitori di pompa protonica
- PTAV - Percutaneous transluminal aortic valvuloplasty
- PTT - Tempo tromboplastina
- Pz - paziente/i
- Sec - secondi
- SC - Struttura Complessa
- TAO - Anticoagulanti orali
- TAVI - Transcatheter Aortic Valve Implantation
- TE - Tromboembolismo
- TEV - Tromboembolismo Venoso
- TVP - Trombosi Venosa Profonda
- VKA - Antagonisti Vitamina K



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

OGGETTO E SCOPO

OGGETTO

Il presente documento è redatto dal gruppo di lavoro interaziendale con la collaborazione/verifica dei Direttori delle Divisioni di Cardiologia dei Nosocomi pubblici di quadrante non componenti il gruppo.

Si occupa della gestione della cardioversione elettrica (CVE) che si renda necessaria in pazienti in trattamento con i nuovi anticoagulanti orali (NAO / DOAs) indicati nel paragrafo a pag. 6.

Il documento non è applicabile a pazienti con singolo episodio di FA transitorio, autolimitante, associato a patologia acuta, ma si occupa del trattamento dei pazienti con fibrillazione atriale in terapia anticoagulante con indicazione a cardioversione. (ACCP- 9° ed.)

SCOPO

Garantire, a livello dell'area nord est della Regione Piemonte (ex quadrante NE), un comportamento omogeneo e conforme alle più recenti linee guida e orientamenti della letteratura scientifica, nella gestione della procedura di cui all'oggetto.

CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica ai seguenti ambiti Sanitari:

- AOU "Maggiore della Carità" - Novara
- ASL Biella
- ASL Novara
- ASL VC
- ASL VCO

NAO AUTORIZZATI A LIVELLO REGIONALE

- **INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA**
 - DABIGATRAN
- **INIBITORI DIRETTI DEL FATTORE X ATTIVATO (FXa)**
 - APIXABAN
 - RIVAROXABAN
 - EDOXABAN (di prossima introduzione)



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

NAO - ASSORBIMENTO E METABOLISMO

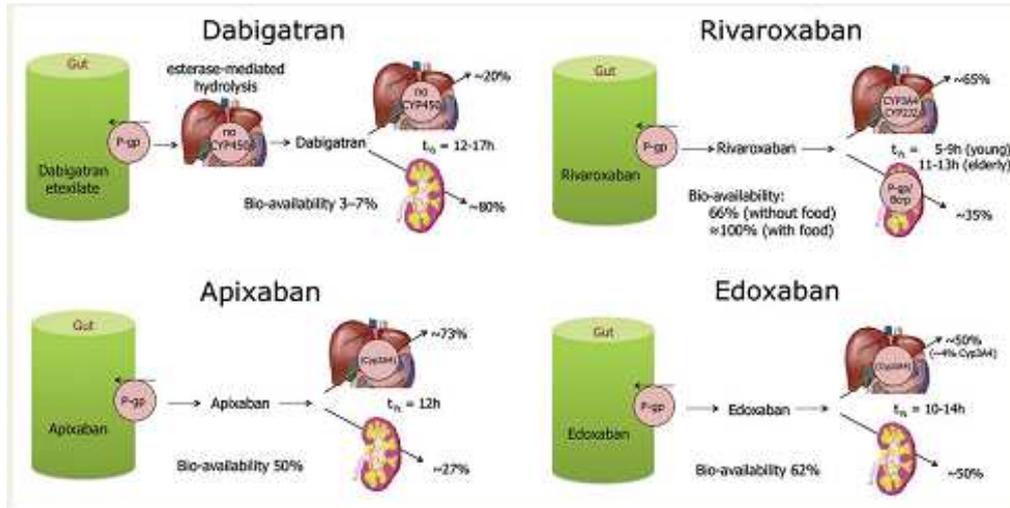


Fig. 1 NAO – Assorbimento e metabolismo a confronto

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Bioavailability	3 to 7%	50%	62% ⁵¹	66% without food. Almost 100% with food
Prodrug	Yes	No	No	No
Clearance non-renal/renal of absorbed dose (if normal renal function; see also 'Patients with chronic kidney disease' section)*	20%/80%	73%/27% ⁵²⁻⁵⁵	50%/50% ^{36,51,56}	65%/35%
Liver metabolism: CYP3A4 involved	No	Yes (elimination, moderate contribution) ⁵⁷	Minimal (<4% of elimination)	Yes (elimination, moderate contribution)
Absorption with food	No effect	No effect	6-22% more; minimal effect on exposure ⁵⁸	+39% more ⁵⁹
Intake with food recommended?	No	No	No	Mandatory
Absorption with H2B/PPI	- 12 to 30% (not clinically relevant) ⁶⁰⁻⁶²	No effect ⁶³	No effect	No effect ^{59,64}
Asian ethnicity	+25% ⁶²	No effect	No effect ⁵⁸	No effect
GI tolerability	Dyspepsia 5 to 10%	No problem	No problem	No problem
Elimination half-life	12 to 17 h ⁶¹	12 h	10-14 h ^{51,65}	5-9 h (young) 11-13 h (elderly)

Fig. 2 NAO – Vie di Assorbimento e Metabolismo



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

PREMESSA

Le più recenti linee guida (AHA/ACC 2014) sostengono che in pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare insorta da più di 48h o non databile, candidati a cardioversione elettrica sia necessaria l'assunzione di terapia anticoagulante orale: con warfarin (mantenendo INR tra 2 e 3) o con i nuovi anticoagulanti orali (NAO) (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) per almeno 3 settimane prima della cardioversione elettrica e almeno 4 settimane dopo la cardioversione (classe di raccomandazione IIA, livello di evidenza C). Fino al 2013 l'indicazione riguardante i NAO era limitata al dabigatran.

FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE

Con il termine di Fibrillazione atriale non valvolare si intende una FA comparsa in assenza di protesi valvolari cardiache meccaniche e in assenza di stenosi mitralica severa (normalmente di origine reumatica). Entrambe le tipologie di pazienti sono state escluse da tutti i trials inerenti i NAO.

La FA che compare in pazienti con problematiche valvolari di altro tipo è definita come "non valvolare".

La FA in pazienti con valvole biologiche o dopo riparazione valvolare costituisce un'area grigia, talvolta inserita in alcuni trials nel gruppo "non valvolare" da valutare sempre con estrema attenzione anche per l'indisponibilità di studi clinici dedicati.

Non esistono dati su pazienti dopo interventi di PTA (valvuloplastica aortica percutanea transluminale) o impianto trans catetere di valvola aortica (TAVI). Poiché, in assenza di FA, in questi pazienti non è richiesta anticoagulazione orale, essi sembrano elegibili a terapia con NAO in caso di insorgenza di FA. Ciò non di meno la PTA e la TAVI richiedono obbligatoriamente terapia antiplastrica singola o doppia (EHRA 2015).

CARDIOPATIE - INDICAZIONI TERAPIA CON NAO

	Eligible	Contra-indicated
Mechanical prosthetic valve		✓
Moderate to severe mitral stenosis (usually of rheumatic origin)		✓
Mild to moderate other native valvular disease	✓	
Severe aortic stenosis	✓ Limited data. Most will undergo intervention	
Bioprosthetic valve ²	✓ (except for the first 3 months post-operatively)	
Mitral valve repair ²	✓ (except for the first 3-6 months post-operatively)	
PTAV and TAVI	✓ (but no prospective data; may require combination with single or double antiplatelets: consider bleeding risk)	
Hypertrophic cardiomyopathy	✓ (but no prospective data)	

PTAV, percutaneous transluminal aortic valvuloplasty; TAVI, transcatheter aortic valve implantation.
²American guidelines do not recommend NOAC in patients with biological heart valves or after valve repair.⁸

Fig. 3 Terapia con NAO - Indicazioni/controindicazioni



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

EVIDENZE

Le evidenze relative alla possibilità di utilizzo dei NAO nei pazienti da sottoporre a cardioversione elettrica sono le seguenti:

- **DABIGATRAN** - Nello studio RE-LY 1270 pazienti sono stati sottoposti a 1.983 cardioversioni elettriche, senza differenze significative in termini di stroke o embolismi secondari né di sanguinamento rispetto al gruppo trattato con warfarin. Il 25% dei pazienti trattati con D110, il 24% dei pazienti trattati con D150 e il 13% dei pazienti trattati con warfarin è stato sottoposto ad ecocardiogramma trans esofageo. Si tratta di analisi post-hoc all'interno del più ampio studio RE-LY
- **APIXABAN** - Nello studio ARISTOTELE sono state eseguite 743 cardioversioni elettriche in 540 pazienti, senza differenze significative in termini di stroke o embolismi secondari né di sanguinamento rispetto al gruppo trattato con warfarin. Si tratta anche qui di valutazione post-hoc all'interno del più ampio studio ARISTOTELE
- **RIVAROXABAN** - Il rivaroxaban è l'unica molecola per cui sia stato condotto e recentemente pubblicato uno studio finalizzato alla valutazione del suo utilizzo in pazienti da sottoporre a cardioversione elettrica. Si tratta dello studio prospettico X-VERT, pubblicato nel 2014, che ha arruolato 1504 pazienti randomizzati 2:1 all'assunzione di rivaroxaban o di warfarin nelle settimane precedenti la cardioversione elettrica. Lo studio non ha mostrato differenze significative, rispetto al gruppo trattato con warfarin, in termini sia di stroke o embolismi secondari che di sanguinamenti

Il rivaroxaban è la molecola che in questo specifico contesto ha oggi le evidenze più solide.

In merito alla necessità di sottoporre i pazienti ad **ecocardiogramma trans esofageo** prima della cardioversione elettrica, le linee guida EHRA 2015 ne raccomandano l'utilizzo, soprattutto nei pazienti per i quali ci siano dubbi di adeguata compliance e di completa aderenza alla terapia con NAO.

DOSAGGIO

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Action	Direct thrombin inhibitor	Activated factor Xa inhibitor	Activated factor Xa inhibitor	Activated factor Xa inhibitor
Dose	150 mg BID 110 mg BID ^{a,b} (75 mg BID) ^b	5 mg BID 2.5 mg BID ^a	60 mg OD ^c 30 mg OD ^a	20 mg OD 15 mg OD ^a
Phase III clinical trial	RE-LY ²⁵	ARISTOTLE ²⁶ AVERROES ²⁷	ENGAGE-AF ²⁸	ROCKET-AF ²⁹

BID, twice a day; OD, once daily.

^aSee further tables and text for discussion on dose reduction considerations.

^b110 mg BID not approved by FDA. 75 mg BID approved in USA only, if CrCl 15–30 mL/min or if CrCl 30–49 mL/min and other 'orange' factor as in Table 6 (e.g. verapamil).

^cFDA provided a boxed warning that 'edoxaban should not be used in patients with CrCL > 95 mL/min'. EMA advised that 'edoxaban should only be used in patients with high creatinine clearance after a careful evaluation of the individual thrombo-embolic and bleeding risk'.

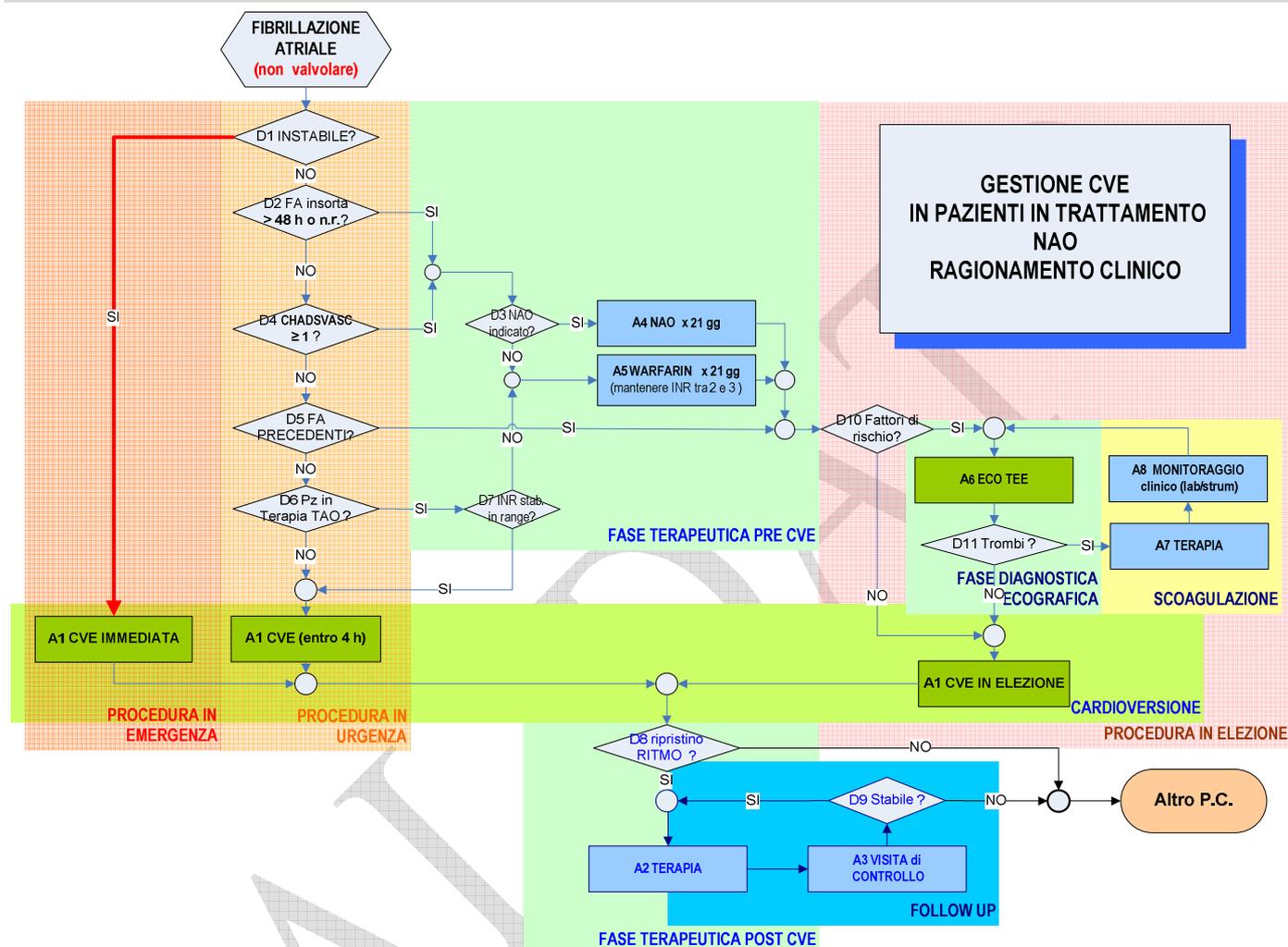
Fig. 4 - FA - Prevenzione TEV o Stroke: dosaggio NAO

REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

FLOW CHART DECISIONALE



LEGENDA FLOW CHART

(A = azioni = rettangolo, D = decisioni = rombo)

D1 – PAZIENTE ISTALLIBILE?

In situazioni di instabilità emodinamica quali:

- bassa portata circolatoria
- scompenso ventricolare sinistro (edema polmonare)
- angor o lesioni ischemiche elettrocardiografiche
- shock

che non consentano di aspettare, il paziente verrà avviato immediatamente a CVE.



REGIONE PIEMONTE

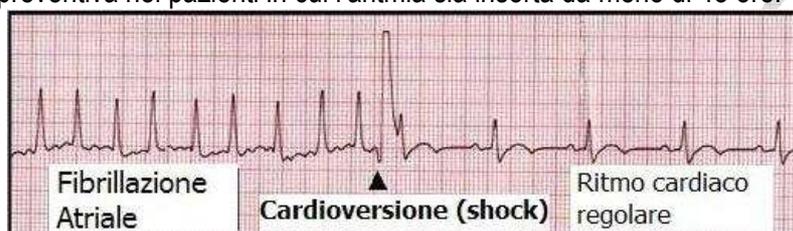
ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

D2 – INSORGENZA > 48 ORE O NON RILEVABILE?

L'ora di insorgenza dell'episodio di fibrillazione atriale è critico per la valutazione di fattibilità di cardioversione (CVE) immediata in quanto una FA non valvolare insorta da poche ore è più facilmente riconvertibile e con minor possibilità avrà dato luogo a trombi intracardiaci.

Al contrario, poiché sono necessarie molte ore prima che si formino i coaguli, la cardioversione può essere eseguita senza anticoagulazione preventiva nei pazienti in cui l'aritmia sia insorta da meno di 48 ore.



D3 – NAO INDICATO?

Poiché i NAO hanno controindicazioni GFR correlate è essenziale la valutazione della funzionalità renale, espressa dall'indice di Cockcroft –Gault); la scelta dell'anticoagulante (VKA or NAO; tipo di NAO) deve essere fatta sia in base a valutazioni laboratoristiche, che cliniche, legate alle caratteristiche del farmaco, alla tipologia del paziente e alle sue preferenze, di cui occorre tener conto.

Anche l'età del paziente, il peso, la presenza di comorbidità influenzano la scelta. In alcuni pazienti gli inibitori di pompa protonica (PPIs) sembrano ridurre il rischio di sanguinamenti gastrointestinali, specialmente in quelli con anamnesi di sanguinamenti o ulcera.

Nella prevenzione dello stroke in pazienti con FA le linee guida europee hanno espresso preferenze per i NAO rispetto ai VKA, soprattutto sulla base dei loro benefici clinici.

[Le popolazioni asiatiche sono particolarmente vulnerabili ai VKA, con più sanguinamenti maggiori e emorragie intracraniche (ICH) rispetto ai non asiatici, nonostante un INR più basso. Negli Asiatici, per contro, i NAO sono associati a significativamente più alte riduzioni dei rischi relativi di sanguinamenti e ICH, mentre mantengono il loro profilo efficace. Perciò i NAO sono preferenzialmente indicati negli Asiatici.](EHRA2015)

D4 – $CHA_2DS_2VAS_c \geq 1$?

La valutazione del rischio **Trombotico** si avvale del seguente score:

$CHA_2DS_2VAS_c$ score:

RISK FACTOR	SCORE
Congestive heart failure /LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 y	2
Diabetes mellitus	1
Stroke /TIA/TE	2
Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque)	1
Age 65-74 y	1
Sex category (ie female gender)	1



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

Appare fondamentale prendere in considerazione anche il **Rischio Emorragico individuale** utilizzando l'Has Bleed bleeding risk score:

Letter	Clinical characteristic*	Points	HAS-BLED score (total points)	Bleeds per 100 patient-years [†]
H	Hypertension (ie uncontrolled blood pressure)	1	0	1.13
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2	1	1.02
S	Stroke	1	2	1.88
B	Bleeding tendency or predisposition	1	3	3.74
L	Labile INRs (for patients taking warfarin)	1	4	8.70
E	Elderly (age greater than 65 years)	1	5 to 9	Insufficient data
D	Drugs (concomitant aspirin or NSAIDs) or alcohol abuse (1 point each)	1 or 2		
		Maximum 9 points		

INR: international normalized ratio; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

* "Hypertension" is defined as systolic blood pressure >160 mmHg. "Abnormal kidney function" is defined as the presence of chronic dialysis or renal transplantation or serum creatinine ≥ 200 micromol/L. "Abnormal liver function" is defined as chronic hepatic disease (eg, cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (eg, bilirubin more than two times the upper limit of normal, in association with aspartate transaminase/alanine transaminase/alkaline phosphatase more than three times the upper limit normal). "Bleeding" refers to previous bleeding history or predisposition to bleeding (eg, bleeding diathesis, anemia). "Labile INRs" refers to unstable/high international normalized ratios or poor time in therapeutic range (eg, <60 percent). "Drugs/alcohol use" refers to concomitant use of drugs, such as antiplatelet agents and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

† Based on initial validation cohort reported by Pisters, et al, with insufficient events at HAS-BLED scores ≥ 5 to give rates; actual rates of stroke in contemporary cohorts may vary from these estimates.

D5 – PRECEDENTI EPISODI DI FIBRILLAZIONE ATRIALE (FA)?

La presenza di precedenti episodi di FA controindica l'esecuzione immediata di CVE. E' necessario e prudente eseguire prima un TEE che escluda la presenza di trombi intracardiaci.

D6 – PAZIENTE IN TERAPIA TAO ?

Se il paziente è già in trattamento anticoagulante è possibile procedere alla CVE entro 4 ore se i valori di INR risultano in range (tra 2 e 3) nelle ultime 4 settimane.

D7 – INR STABILIZZATO IN RANGE TERAPEUTICO?

Se, nelle ultime 4 settimane, i valori di INR non risultano essere in range terapeutico (compresi stabilmente tra 2 e 3) non è prudente eseguire CVE immediata.



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

A meno che non si creino situazioni di emergenza che inducano comportamenti diversi, il paziente continuerà terapia TAO x 21 gg , monitorando i valori di INR.

A1 – CARDIOVERSIONE ELETTRICA (CVE)

Se le condizioni cliniche del paziente lo consentono la procedura deve essere eseguita previo colloquio e acquisizione dello specifico consenso informato, secondo le vigenti procedure.

Qualora il paziente si presenti in gravissime condizioni di salute, tali da far configurare un vero e proprio "stato di necessità" (ai sensi dell'art. 54 C.P.), l'intervento terapeutico del medico diviene obbligato, anche in assenza del consenso scritto del paziente. L'operatore è comunque tenuto ad informare il paziente a posteriori, lasciando traccia scritta in cartella clinica dell'intero iter intrapreso.

D8 – RITMO RIPRISTINATO ?

Se, dopo CVE, si è ottenuto ripristino del ritmo sinusale il paziente verrà avviato a Follow Up. In caso contrario verranno adottate strategie terapeutiche personalizzate.

A2 – TERAPIA POST PROCEDURA

Instaurare TAO o NAO per almeno 4 settimane o a vita a seconda del profilo di rischio (ACCP Grade 1B) CHA₂ DS₂-VASc score , cui si rimanda.

N.B. Dabigatran è controindicato con clearance creatinina ≤ 30 mL/minute (ACCP)

A3 – VISITA DI CONTROLLO

Le visite di controllo devono sistematicamente documentare:

- aderenza alla terapia (idealmente con verifica sulla scheda paziente)
- qualsiasi evento che segnali o faccia sospettare un TE nel circolo cerebrale, sistemico o polmonare.
- qualsiasi evento avverso, in particolare: eventi emorragici (cadute del livello emoglobinico potrebbero svelare sanguinamenti occulti)
- nuove concomitanti prescrizioni terapeutiche o da banco (per possibili interazioni)
- livelli emoglobinici e funzionalità epatica e renale

Per indicazioni più approfondite vedasi specifico documento (NAO - Gestione Follow Up)

D9 - STABILE ?

Il paziente stabile rimane in follow up secondo le tempistiche indicate nel paragrafo dedicato.

In caso di instabilità emodinamica o laboratoristica il paziente verrà rivalutato e indirizzato a terapia specifica.

A4 – TERAPIA NAO

La terapia deve essere protratta per 3 settimane.

E' importante che i pazienti trattati con NAO riportino i dettagli della loro terapia, per tale motivo è raccomandabile utilizzare una scheda (integrata) unificata e condivisa, compilata dal medico e consegnata al paziente, con la raccomandazione di portarla con sé ad ogni controllo.



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

Ad ogni visita è fondamentale istruire il paziente su:

- modalità di assunzione del farmaco [una volta (OD) o due volte (BID) al giorno, con il cibo per il Rivaroxaban]
- importanza di una stretta aderenza al regime terapeutico prescritto

Occorre convincere il paziente che **la terapia con NAO non può essere interrotta** (a causa del rapido declino dell'effetto protettivo dell'anticoagulazione).

Allo stesso modo i pazienti devono essere educati sul come non dimenticarsi di assumere la terapia o nel non interromperla (saltarla) se in viaggio (EHRA 2015)

A5 –TERAPIA CON WARFARIN

In caso di non indicazione /controindicazione all'utilizzo dei NAO instaurare terapia con Warfarin, mantenendo INR tra 2 e 3 per almeno 3 settimane

Occorre sistematicamente informare i pazienti utilizzatori di VKAs che è fondamentale che riferiscano tutte le informazioni sulla loro terapia anticoagulante in modo che tutti gli Operatori sanitari coinvolti siano allertati.

D10 – PRESENZA DI FATTORI DI RISCHIO ?

Sono considerati fattori di rischio la presenza di:

- INR instabile
- età avanzata con pregressi episodi di fibrillazione atriale
- protesi valvolari
- stenosi mitralica
- pregressa trombosi atriale

A6 – ECOTRANS ESOFAGEO (TEE)

La sonda, inserita a livello esofageo, permette di visualizzare meglio gli atri al fine di rilevare la presenza di coaguli di sangue .

L'ecocardiografia trans esofagea, inoltre, permette, di quantificare la velocità di flusso in auricola sinistra e la presenza di eco contrasto spontaneo, fattori predittivi importanti di aumentato rischio tromboembolico.

D11 – TROMBI?

La presenza di formazioni trombotiche controindica l'esecuzione di CVE per il rischio di TE e/o Ictus cerebrale

A7 – TERAPIA SCOAGULANTE

In presenza di trombi intracardiaci, verificata l'affidabilità del paziente e l'aderenza alla terapia si deciderà se continuare con la terapia anticoagulante in atto o modificare il farmaco.

A8 – MONITORAGGIO CLINICO LABORATORISTICO STRUMENTALE

Il monitoraggio e conseguentemente la decisione di proseguire una terapia anticoagulante, in pazienti in terapia con NAO, dovrebbe essere stabilito in base alla clinica e condotto con cadenze prestabilite, ad essa correlate.

La funzione renale, un predittore di sanguinamento nei pazienti in terapia anticoagulante, deve essere valutata prima dell'inizio della terapia e monitorata durante il trattamento. Il monitoraggio è particolarmente importante soprattutto per il dabigatran, che è escreto dal rene.



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

In accordo con le Linee Guida EHRA 2015 il monitoraggio laboratoristico dovrebbe prevedere il seguente schema:

- **ogni anno:** emocromo e funzionalità epatica e renale
- **ogni sei mesi:** funzione renale se la clearance creatinina è compresa fra 30-60 mL/ min. o con il dabigatran o se il paziente ha più di 75 anni o è "fragile"
- **ogni tre mesi:** se clearance creatinina 30 mL/min ed ogni qual volta che condizioni intercorrenti possano influenzare la funzione renale o epatica.

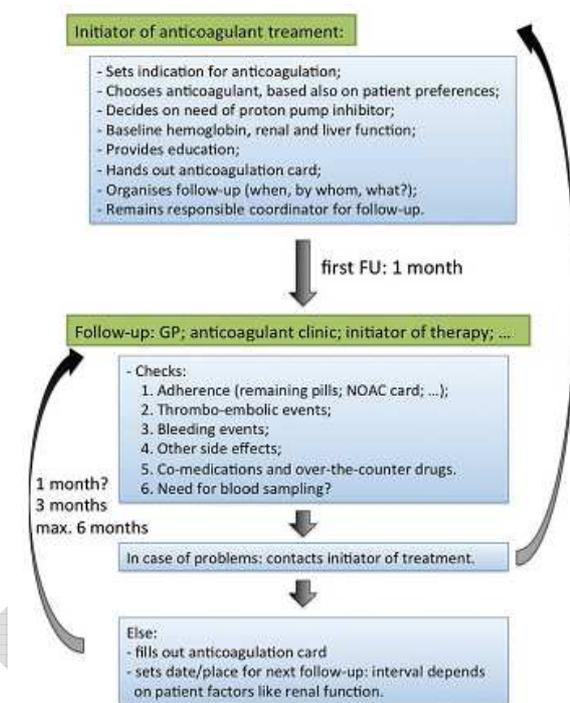


Fig. 5 EHRA 2015-Follow Up NAO –Modalità di conduzione

NAO - MONITORAGGIO ATTIVITA' ANTICOAGULANTE

N.B.
A causa della loro attività antitrombotica diretta, dovuta al loro profilo farmacodinamico, **NON è indicato un monitoraggio di routine dell'attività anticoagulante.**

Le condizioni nelle quali è opportuno un monitoraggio dell'attività anticoagulante dei NAO sono:

- necessità di intervento chirurgico urgente o "non differibile" (emergenza)
- sanguinamenti maggiori definiti da:
 - manifestazioni emorragiche in corso di terapia con i NAO
 - sovradosaggio
 - improvviso peggioramento della funzione renale



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

- peso corporeo estremamente sotto/sovra norma (< 50 kg o > 150 kg)
- concomitante uso di farmaci che possono interferire con i NAO (rif. tabelle doc. NAO - Gestione Follow up)

Nell'interpretazione di un test coagulativo in pazienti in trattamento con NAO è fondamentale sapere quando il farmaco sia stato somministrato rispetto al momento del prelievo di sangue.

L'effetto massimo sulla coagulazione compare alla massima concentrazione plasmatica che si ha a 3 ore dall'ingestione. Un test coagulativo ottenuto da campioni raccolti a 3 ore dall'ingestione (livello massimo) mostrerà un maggior impatto sulla coagulazione rispetto a campioni raccolti a 12 o 24 ore dall'ingestione della medesima dose. In aggiunta dovrebbe essere valutata l'emivita del farmaco, dipendente dal profilo clinico del paziente (> nell'anziano e in caso di insufficienza renale). (ERHA 2015).

Ai fini della predittività rispetto al sanguinamento è fondamentale valutare l'attività del farmaco al nadir.

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Plasma peak level	2 h after ingestion	1-4 h after ingestion	1-2 h after ingestion	2-4 h after ingestion
Plasma trough level	12 h after ingestion	12 h after ingestion	24 h after ingestion ³⁶	24 h after ingestion
PT	Cannot be used	Can be prolonged but no known relation with bleeding risk ³⁷	Prolonged but variable and no known relation with bleeding risk ^{36,38} Range at trough: NA	Prolonged but no known relation with bleeding risk Range at trough: 12-26 s with Neoplastin Plus as reagent; local calibration required
INR	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used
aPTT	Range (P10-P90) at trough D150: 40.3-76.4 s Range (P10-P90) at trough D110: 37.5-60.9 s At trough: > 2 x ULN may be associated with excess bleeding risk ³⁹	Cannot be used	Prolonged but no known relation with bleeding risk ³⁶	Cannot be used
dTT	No data from RE-LY trial on range of values At trough: >200 ng/mL ≥ 65 s: may be associated with excess bleeding risk ^{39,40}	Cannot be used	Cannot be used ⁴¹	Cannot be used
Anti-FXa chromogenic assays	Not applicable	Quantitative; no data on threshold values for bleeding or thrombosis Range at trough: 1.4-4.8 IU/mL	Quantitative ⁴¹ ; no data on threshold values for bleeding or thrombosis Range at trough: 0.05-3.57 IU/mL ²	Quantitative; no data on threshold values for bleeding or thrombosis Range at trough: 6-239 µg/L
ECT	Range (P10-P90) at trough D150: 44.3-103 Range (P10-P90) at trough D110: 40.4-84.6 At trough: ≥ 3 x ULN: excess bleeding risk ³⁹	Not affected ³⁷	Not affected	Not affected
ACT	Rather flat dose response. No investigation on its use. Limited utility	No data. Cannot be used	No data. Cannot be used	Minor effect. Cannot be used

Fig. 6 Interpretazione test coagulativi (dose standard in pz. con normale funzionalità renale)

NAO - LIMITI DI RIFERIMENTO

FARMACO	NADIR (ng/ml) (12-24 h dall'ingestione)	PICCO (ng/ml) (2-3 h dall'ingestione)
Dabigatran	60 - 140	115 - 275
Apixaban	20 - 90	36 - 100
Rivaroxaban	5 - 150	18 - 400
Edoxaban	Non valutabile	Non valutabile



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

NAO – TEST DI LABORATORIO DISPONIBILI

Presso il Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche dell'AOU "Maggiore della Carità" di Novara è possibile eseguire i seguenti test:

- Dosaggio DABIGATRAN (metodo di inibizione della Trombina su plasma diluito)
- Dosaggio RIVAROXABAN (metodo cromogenico di valutazione dell'attività anti Xa)
- Dosaggio APIXABAN (metodo cromogenico di valutazione dell'attività anti Xa)

Dabigatran - esiste la possibilità, attraverso una curva di calibrazione specifica di valutare l'effettiva concentrazione del farmaco sulla base del tempo di coagulazione ottenuta con il "diluted thrombin time". (dTT)

Apixaban e Rivaroxaban - esiste la possibilità, attraverso una curva di calibrazione specifica di valutare l'effettiva concentrazione del farmaco sulla base del tempo di coagulazione ottenuta valutando l'attività anti Xa (metodo cromogenico).

I test sono disponibili presso il laboratorio (RRCC) dell'AOU Novara, richiedibili h 24, secondo procedure concordate (Settore urgenze tel. 0321 3733494).

FOLLOW UP

Il FU dei pazienti fibrillanti in trattamento anticoagulante dovrebbe essere attentamente dettagliato e comunicato a tutto l'entourage del paziente. Tutti gli anticoagulanti manifestano interazioni con alcuni tra farmaci e possono causare seri sanguinamenti. La prescrizione terapeutica con questa classe di farmaci richiede vigilanza, anche perché potrebbe trattarsi di pazienti "fragili" e i NAO sono farmaci con complicanze potenzialmente severe.

I pazienti dovrebbero tornare per monitorare il trattamento preferibilmente inizialmente a 1 mese e poi ogni tre mesi. Con l'aumentare dell'esperienza sui NAO, gli intervalli di follow up potrebbero allungarsi sulla base di caratteristiche specifiche del paziente o locali (legate al centro). Ogni caregiver, infermieri e farmacisti inclusi, dovrebbe brevemente indicare sulla Scheda Paziente la presenza di qualsiasi nota di rilievo e "quando e se" sia richiesta una nuova visita di follow up.

Le visite di follow up devono sistematicamente documentare:

- aderenza alla terapia (idealmente con verifica sulla scheda paziente)
- qualsiasi evento che segnali un TE nel circolo cerebrale, sistemico o polmonare.
- qualsiasi evento avverso, in particolare: eventi emorragici (cadute del livello emoglobinico potrebbero svelare sanguinamenti occulti)
- nuove concomitanti prescrizioni terapeutiche o da banco
- valutazione dei livelli emoglobinici e delle funzionalità epatica e renale.



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

Recommended follow-up

(see EHRA at www.NOACforAF.eu for information & practical advice)

Check each visit:

1. Adherence (pt. should bring remaining meds)?
2. Thrombo-embolic events?
3. Bleeding events?
4. Other side effects?
5. Co-medications and over-the-counter drugs.

Blood sampling:

- monitoring of anticoagulation level is not required!
- yearly: Hb, renal and liver function
- if >75-80 y (especially if dabigatran or edoxaban), or frail: 6-monthly renal function
- if CrCl ≤ 60 ml/min: recheck interval in months = CrCl / 10
- if intercurrent condition that may have impact: renal and/or liver function

	Interval	Comments
1. Adherence	Each visit	Instruct patient to bring NOAC card and remaining medication: make note and assess average adherence Re-educate on importance of strict intake schedule Inform about adherence aids (special boxes, smartphone applications, etc.)
2. Thromboembolism	Each visit	Systemic circulation (TIA, stroke, and peripheral) Pulmonary circulation
3. Bleeding	Each visit	'Nuisance' bleeding: preventive measures possible? (PPI, haemorrhoidectomy, etc.). Motivate patient to diligently continue anticoagulation Bleeding with impact on quality of life or with risk: prevention possible? Need for revision of anticoagulation indication or dose?
4. Other side effects	Each visit	Carefully assess relation with NOAC: decide for continuation (and motivate), temporary cessation (with bridging), or change of anticoagulant drug
5. Co-medications	Each visit	Prescription drugs; over-the-counter drugs, especially aspirin and NSAID (see 'Drug-drug interactions and pharmacokinetics of non-vitamin K antagonist anticoagulants' section) Careful interval history: also temporary use can be risky!
6. Blood sampling	Yearly 6-monthly x-monthly On indication	Haemoglobin, renal and liver function ≥ 75-80 years (especially if on dabigatran or edoxaban), or frail ^b If renal function ≤ 60 mL/min: recheck interval = CrCl/10 If intercurrent condition that may impact renal or hepatic function

Fig. 7 - EHRA 2015_Chek list di monitoraggio

Legenda:

CrCi- clearance creatinina (metodo Cockcroft

b. la fragilità è definita dalla presenza di tre o più criteri tra: perdita di peso non intenzionale, astenia, debolezza documentata con "hand grip" test (stretta di mano), difficoltà nel cammino (camminata lenta) o scarsa attività fisica. Calcolatore on line: sito <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/57>.

INTERVALLO DI VALUTAZIONE

Il Timing di valutazione varia in rapporto alle condizioni cliniche del paziente, per esempio la funzionalità renale dovrebbe essere indagata più frequentemente nei pazienti anziani (età > 75-80 anni) , fragili [presenza di tre o più criteri tra: perdita di peso non intenzionale, astenia, debolezza documentata con "hand grip" test (stretta di mano), difficoltà nel cammino (camminata lenta) o scarsa attività fisica] o in quelli in cui la presenza di infezioni intercorrenti può inficiare la funzionalità renale, ne deriva che tutti i NAO richiedono un riduzione di dose in rapporto alla funzionalità



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

renale. (E' disponibile un calcolatore online sul sito: <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/57>).

Sebbene lo studio RE_LY non specifichi un riduzione di dose in pazienti con IRC (insufficienza renale cronica), l'alta escrezione renale del Dabigatran rende i suoi livelli plasmatici più vulnerabili al comparsa di deficit acuto della funzionalità renale. Le indicazioni europee richiedono adattamento della dose a 110 mg BID nei pazienti > 80 anni o il considerarla nei pazienti tra 75 e 80 anni.

L'Edoxaban, che per il 50 % è escreto dal rene, deve essere ridotto se $CrCl \leq 50$ mL/min.

I valori di laboratorio dovrebbero essere annotati sulla scheda Paziente per una valutazione seriale. Potrebbe anche essere utile aggiungere i valori del paziente di aPTT e PT "basali" (non scoagulato), poiché tale informazione potrebbe essere importante ai fini della valutazione in emergenza della presenza/assenza in circolo di farmaci NAO (vedasi anche documento "NAO - Gestione follow up" e scheda allegata)

EFFETTI AVVERSI MINORI

Un sanguinamento minore non è necessariamente predittivo del rischio di uno maggiore.

Molti sanguinamenti minori sono temporanei e sono classificati nella categoria "seccatura/disturbi". In alcuni casi ad es. di epistassi è necessaria una terapia causale come la cauterizzazione delle arteriole nasali

Ovviamente quando sanguinamenti minori compaiono frequentemente la qualità di vita del paziente può peggiorare e la terapia specifica o la dose del farmaco deve essere rivista, ma questa deve essere effettuata con molta attenzione per non privare il paziente dell'effetto trombo profilattico della terapia. In alcuni pazienti che riferiscono "disturbi ematici" o effetti avversi minori deve essere considerato lo switch verso un altro farmaco.

EFFETTI AVVERSI MAGGIORI

Vedasi documento "NAO - Gestione follow up"

RACCOMANDAZIONI - SISTEMA DI VALUTAZIONE

ACC/AHA

[J.Am.Coll.Cardiol. 2014 Dec 2;64(21):e1]

CONGRUENZA (CLASSIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI)

- **Class I** - procedure or treatment should be performed or administered
- **Class IIa** - reasonable to perform procedure or administer treatment, but additional studies with focused objectives needed
- **Class IIb** - procedure or treatment may be considered; additional studies with broad objectives needed, additional registry data would be useful
- **Class III** - procedure or treatment should not be performed or administered because it is not helpful or may be harmful
- **Class III** - ratings may be subclassified as Class III No Benefit or Class III Harm



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

CONSISTENZA (LIVELLI DI EVIDENZA)

- **Level A** - data derived from multiple randomized clinical trials or meta analyses
- **Level B** - data derived from single randomized trial or nonrandomized studies
- **Level C** - only consensus opinions of experts, case studies, or standard of care

ACCP

[Chest 2012 Feb;141(2 Suppl):53S]

CONGRUENZA (CLASSIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI)

- **GRADO 1** - strong recommendation based on clear risk/benefit balance
- **GRADO 2** - weak recommendation based on unclear or close risk/benefit balance

CONSISTENZA (LIVELLI DI EVIDENZA)

- **GRADO A** - high-quality evidence based on consistent evidence from randomized trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies
- **GRADO B** - moderate-quality evidence based on randomized trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise results) or very strong evidence from observational studies
- **GRADO C** - low or very low quality evidence based on observational studies, case series, or randomized trials with serious flaws or indirect evidence.

VALIDATO



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

BIBLIOGRAFIA

LINEE GUIDA CONSIDERATE

- 1) American Heart Association and American College of Cardiology (AHA/ACC 2014) January CT, Wann LS, Alpert JS, et al, and the ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130:2071–104
- 2) American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis (Ninth Edition) recommendations on antithrombotic therapy for atrial fibrillation can be found in *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e531S full-text at National Guideline Clearinghouse 2012 Jun 4:35270
- 3) American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guideline on management of patients with atrial fibrillation can be found in *Circulation* 2014 Dec 2;130(23):e199
- 4) European Heart Rhythm Association (EHRA) update 2015 edition of NAO: EHRA Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation *Europace* 2015

PUBBLICAZIONI

- 5) 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; 127:634–40.36 Alexander JH, Lopes RD,
- 6) Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al, and the **ROCKET AF** Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with non valvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 130:138–46.
- 7) Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the **ARISTOTLE** trial. *Eur Heart J* 2014; 35:1864–72.
- 8) Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al, and the **RE-LY** Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15 400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014; 129:1568–76
- 9) Kepplinger J et al "Standardized use of novel oral anticoagulants plasma level thresholds in a new thrombolysis decision making protocol"- *J Thromb Thrombolysis* ; Springer 2015 may,
- 10) Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al, and the RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am. Coll. Cardiol* 2014; 63:321–28.
- 11) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383:955–62.
- 12) Savelieva I, Camm AJ. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin. Cardiol* 2014; 37:32–47.
- 13) Verheugt Freek W.A., Granger Christopher B."Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs." Published Online March 14, 2015 , [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60245-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60245-8)



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

GESTIONE CVE IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO

SITI DI RIFERIMENTO

- 1) <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/uso-speciale-dei-farmaci>
- 2) http://www.agenziafarmaco.it/sites/default/files/tipo_file861e_0.pdf
- 3) <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/farmaci-label>;
- 4) <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/farmaci-label-aggiornamento-elenco-medicinali-erogabili-dal-ssn-l64896>
- 5) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/allegato-1-farmaci-con-uso-consolidato-nel-trattamento-dei-tumori-solidi-nell-adulto.pdf>
- 6) <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/57> (per calcolatore dose)
- 7) http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (per CTCAE)
- 8) [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60245-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60245-8)
- 9) www.NAOCforAF.eu.

VALIDATO