

*I nuovi anticoagulanti orali nella  
fibrillazione atriale non valvolare:  
**le linee guida per la prescrizione***

*Anna Maria Marata*

*Area Valutazione del Farmaco ASSR  
Regione Emilia Romagna*

*9 Dicembre 2013*



AGENZIA SANITARIA E SOCIALE REGIONALE



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

N ENGL J MED 361:12 NEJM.ORG SEPTEMBER 17, 2009

EDITORIALS



### Can We Rely on RE-LY?

Brian F. Gage, M.D.

RASSEGNA

### Efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci anticoagulanti orali rispetto al warfarin nella profilassi cardioembolica del paziente con fibrillazione atriale non valvolare. Più luci che ombre

*Efficacy and safety of new oral anticoagulants compared with warfarin in cardioembolic prophylaxis of patients with non valvular atrial fibrillation. More lights than shadows*

Italian Journal of Medicine (2012) 6, 153–169

Luca Masotti<sup>a,\*</sup>, Mario Di Napoli<sup>b</sup>, Walter Ageno<sup>c</sup>, Davide Imberti<sup>d</sup>, Daniel Godoy<sup>e</sup>, Grazia Panigada<sup>f</sup>, Niccolò Napoli<sup>f</sup>, Giancarlo Landini<sup>g</sup>, Roberto Cappelli<sup>h</sup>, Ido Iori<sup>i</sup>, Domenico Prisco<sup>j</sup>, Giancarlo Agnelli<sup>k</sup>

N ENGL J MED 365:10 NEJM.ORG SEPTEMBER 8, 2011

EDITORIALS



### New Options in Anticoagulation for Atrial Fibrillation

Gregory J. del Zoppo, M.D., and Misha Eliasziw, Ph.D.

N ENGL J MED 365:11 NEJM.ORG SEPTEMBER 15, 2011

EDITORIALS



### A New Era for Anticoagulation in Atrial Fibrillation

Jessica L. Mega, M.D., M.P.H.

## Reviews

### Practical Considerations for Using Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation

Clin. Cardiol. (in press)

Irene Savelieva, MD A. John Camm, MD

Division of Cardiac and Vascular Sciences, St. George's University of London, London, United Kingdom

**El médico de familia ante las barreras en la prescripción de los nuevos anticoagulantes orales: heterogeneidad, inequidad y confusión. Posicionamiento de las Sociedades Científicas de Atención Primaria en España** <sup>☆</sup>

The family doctor and the barriers to prescribing the new oral anticoagulants: Heterogeneity, inequality and confusion. Statement of the Spanish Primary Care and Family Medicine Societies

José M. Lobos Bejarano <sup>a,\*</sup>, José Polo García <sup>b</sup> y Dieg Aten Primaria. 2013;xxx(xx):xxx-xxx

**Unanswered questions and research priorities to optimise stroke prevention in atrial fibrillation with the new oral anticoagulants**

Graeme J. Hankey<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine and Pharmacology, The University of Western Australia, Nedlands, Perth, Australia; <sup>2</sup>Department of Neurology, at University Southern Hospital, Melbourne, Victoria, Australia

Thromb Haemost 2014; 111: ■■■■

RASSEGNA

**Efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci anticoagulanti orali rispetto al warfarin nella profilassi cardioembolica del paziente con fibrillazione atriale non valvolare. Più luci che ombre**

*Efficacy and safety of new oral anticoagulants compared with warfarin in cardioembolic prophylaxis of patients with non valvular atrial fibrillation.*

*More lights than shadows* Italian Journal of Medicine (2012) 6, 153–169

Luca Masotti <sup>a,\*</sup>, Mario Di Napoli <sup>b</sup>, Walter Ageno <sup>c</sup>, Davide Imberti <sup>d</sup>, Daniel Godoy <sup>e</sup>, Grazia Panigada <sup>f</sup>, Niccolò Napoli <sup>g</sup>, Giancarlo Landini <sup>g</sup>, Roberto Cappelli <sup>h</sup>, Ido Iori <sup>i</sup>, Domenico Prisco <sup>j</sup>, Giancarlo Agnelli <sup>k</sup>

Journal of Thrombosis and Thrombolysis  
September 2013

**Comparison of cost-effectiveness of anticoagulation with dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation across countries**

Martin Krejci <sup>1</sup>, Job Harenberg <sup>2</sup>, Svetlana Marx <sup>3</sup>, Konrad Obermann <sup>4</sup>, Lutz Frölich <sup>5</sup>, Martin Wehling

Editorials

## Anticoagulants, renal failure and atrial fibrillation

January 2013, Vol. 12, No. 1, Pages 1-3  
(doi:10.1517/14740338.2013.746661)

Simonetta Genovesi <sup>†1</sup> MD & Antonio Santoro <sup>2</sup> MD

[Drugs Aging](#). 2013 Dec;30(12):949-58. doi: 10.1007/s40266-013-0119-3.

### Concerns about the use of new oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation.

[Stöllberger C](#), [Finsterer J](#).

Krankenanstalt Rudolfstiftung, Juchgasse 25, 1030, Wien, Austria, [claudia.stoellberger@chello.at](mailto:claudia.stoellberger@chello.at).

OPEN ACCESS Freely available online



### New Oral Anticoagulants Are Not Superior to Warfarin in Secondary Prevention of Stroke or Transient Ischemic Attacks, but Lower the Risk of Intracranial Bleeding: Insights from a Meta-Analysis and Indirect Treatment Comparisons

Partha Sardar<sup>1</sup>, Saurav Chatterjee<sup>2</sup>, Wen-Chih Wu<sup>2</sup>, Edgar Lichstein<sup>3</sup>, Joydeep Ghosh<sup>3</sup>, Shamik Aikat<sup>4</sup>, Debabrata Mukherjee<sup>5</sup>

# *Come governare l'introduzione dei NAO nella pratica clinica?*

## **le scelte della Regione Emilia Romagna**

- È stato costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare (permanente) col mandato di:
  - produrre un documento di indirizzo (con raccomandazioni e indicatori)
  - governare le prime fasi di utilizzo clinico
  - favorire la nascita di un Network Regionale sulle TAO che consenta un monitoraggio dei trattamenti sia con NAO sia con AVK

# *Come governare l'introduzione dei NAO nella pratica clinica?*

## **le scelte della Regione Emilia Romagna**

- È stato introdotto un Piano Terapeutico Regionale
- Sono stati individuati i centri per la prescrizione (scheda di monitoraggio AIFA , P. T. regionale) e le regole per l'erogazione
- Sono stati prodotti un "*pacchetto informativo*" per i medici e documenti per i pazienti

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

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

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

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Il documento è stato commissionato e approvato dalla Commissione Regionale del Farmaco che ha deciso di monitorarne l'applicazione attraverso un PT regionale

## GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE

---

- S. Bianchi - *Farmacista* AOU Ferrara  
G. Centenaro - *Medico di Medicina Generale* AUSL Piacenza  
G. Di Pasquale - *Cardiologo* AUSL Bologna  
G. Ermini - *Medico di Medicina Generale* AUSL Bologna  
D. Imberti - *Internista* AUSL Piacenza  
I. Iori - *Internista* AOSP Reggio Emilia  
A. Lazzari - *Medico di Medicina Generale* AUSL Rimini  
R. Manfredini - *Internista* AOU Ferrara  
N. Magrini - *Area Valutazione del Farmaco*, Agenzia Sanitaria e Sociale regionale RER  
A. M. Marata - *Area Valutazione del Farmaco*, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale RER  
M. Marietta - *Esperto della coagulazione* AOU Modena  
L. Martelli - *Servizio politica del farmaco* RER  
C. Manotti - *Dirigente medico* AOU Parma  
P. Manotti - *Cure primarie* AUSL Reggio Emilia  
A. Navazio - *Cardiologo* AUSL Reggio Emilia  
M. Ongari - *Cardiologo* AUSL Bologna  
L. Orselli - *Cardiologo specialista ambulatoriale* USL Bologna  
G. Piovaccari - *Cardiologo* AUSL Rimini  
G. Re - *Internista* AUSL Ravenna  
G. Palareti - *Esperto della coagulazione* AOU Bologna  
G. Poletti - *Laboratorista Area Vasta Romagna*  
G. Stagni - *Direttore Sanitario* AUSL Forlì  
E. Tiraferri - *Esperto della coagulazione* AUSL Rimini  
M. Trapanese - *Servizio politica del farmaco* RER  
S. Urbinati - *Cardiologo* AUSL Bologna

Documento regio  
dei nuovi anticoagu  
nella prevenzion  
nel paziente con fibrillazion

A cura del gruppo  
dell

Direzione Generale alla Sanità e

## È un documento a quesiti che affronta le seguenti problematiche:

- Indicazione alla anticoagulazione nell'ambito della FA
- Indicazioni e controindicazioni ai nuovi anticoagulanti (NAO)
- Indicazioni e controindicazioni ai vecchi anticoagulanti (AVK)
- I percorsi assistenziali, le regole per la prescrizione e per la dispensazione.

# La struttura del documento

## Il quesito, la raccomandazione, gli indicatori

### Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

#### RACCOMANDAZIONE

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

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

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

- difficoltà logistico-organizzativa ad eseguire un adeguato monitoraggio di INR o condizioni cliniche particolari che rendono gravosa la terapia con AVK. Tale scelta dovrà fare riferimento alle strategie definite nelle singole Aziende Sanitarie;
- difficoltà nell'aggiustamento delle dosi di AVK in particolare quando sono molto basse (< 8,25 mg/sett. warfarin; < 5 mg/sett. acenocumarolo);
- comparsa di emorragie maggiori in corso di INR sovra terapeutico.

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

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

\* TTR = Time in Therapeutic Range (%)

**INDICATORI** (ipotizzando la disponibilità o breve termine dei tre farmaci già approvati da EMA)

**Pazienti già in trattamento con AVK per FANV**

**Numeratore:** pazienti con FANV che passano da AVK a NAO.

**Denominatore:** pazienti con FANV in trattamento con AVK (calcolati come i 2/3 del totale dei pazienti trattati con AVK).

**Risultato atteso per il secondo semestre 2013:** il passaggio a NAO dovrebbe riguardare una quota di pazienti compresa fra il 5% e il 15% dei soggetti in trattamento con AVK per FANV.

**Risultato atteso per il 2014 e il 2015:** il passaggio a NAO dovrebbe riguardare il 5% all'anno dei soggetti in trattamento con AVK per FANV.

**NUOVI PAZIENTI IN FA non valvolare (FANV)**

**Numeratore:** nuovi pazienti (nuovi) con FANV trattati con NAO.

**Denominatore:** nuovi pazienti trattati con anticoagulante orale per FANV (calcolati come i 2/3 del totale dei nuovi pazienti trattati con anticoagulanti orali).

**Risultato atteso per il secondo semestre 2013:** i NAO potranno rappresentare il 15% delle nuove prescrizioni di anticoagulanti orali.

**Risultato atteso per il 2014 e il 2015:** i NAO potranno rappresentare il 30% delle nuove prescrizioni di anticoagulanti orali.

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

## Commento ad ogni raccomandazione

Commenti alle singole raccomandazioni

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

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

lore di Time in Therapeutic Range (TTR) pari al 69%.

Alla luce di queste considerazioni il GdL sottolinea l'esigenza che chiunque gestisca pazienti in TAO debba poter documentare la qualità del trattamento, intesa come Time in Therapeutic Range (TTR) calcolato secondo le raccomandazioni di letteratura (Rosendaal FR et al. 1993) e incidenza di complicanze emorragiche e trombotiche. La possibilità di disporre di una adeguata documentazione del TTR del paziente è anche un requisito indispensabile per potere decidere se preferire o meno i NAO rispetto agli AVK, in quanto i dati di letteratura indicano che i vantaggi del NAO risentono della qualità della terapia con warfarin.

Un'analisi di sottogruppi dello studio RE-LY ha infatti analizzato l'efficacia e la sicurezza di dabigatran in relazione al TTR medio per Centro di riferimento (cTR) distinguendoli in: < 57%, fra 57% e 65%, fra 65% e 72% e > 72%. All'analisi multivariata, il cTR era la caratteristica più importante associata alla variabilità individuale del TTR (iTTR), e l'iTTR era fortemente associato ad efficacia e sicurezza del trattamento con AVK. Infatti, nella coorte di pazienti dello studio RE-LY trattata con warfarin, si notava una associazione fra quanti di iTTR e gli end point di ictus + embolismo sistemico, emorragia maggiore, mortalità totale e l'esito composito di ictus + embolia sistemica + embolia polmonare, + morte + emorragia maggiore (Wallentin L et al. 2010).

# La struttura del documento

## In sintesi

rapia con AVK attraverso l'adozione di appropriati strumenti di supporto (Australian Government Department of Health and Ageing 2012). Il GdL auspica quindi l'istituzione di un sistema di monitoraggio regionale dei trattamenti antitrombotici, aperto a tutti i soggetti che prescrivono tali terapie, con l'obiettivo finale di ridurre la variabilità fra soggetti prescrittori e di raggiungere un valore documentato di TTR medio per prescrittore almeno del 60%. Il GdL, alla luce di quanto espresso sopra, suggerisce

quindi il passaggio al NAO per i pazienti già in trattamento con AVK e con un valore di TTR <60%. Tale scelta deriva dall'intento di utilizzare un unico parametro che possa prendere in considerazione gli aspetti di efficacia e sicurezza del NAO e appare maggiormente in linea con i dati di letteratura rispetto a quello indicato dai AIFA nel PT (i NAO non vengono concessi a carico del SSN per TTR >70%).

### In sintesi,

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

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

## Il parere del GdL

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

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

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

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

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

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

no essere esplicitate in un documento applicativo locale prodotto da ogni Azienda Sanitaria.

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

► Comparsa di emorragie maggiori in corso di INR sovra terapeutico

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

## Quesito 1

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

### RACCOMANDAZIONE

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

Il GdL ritiene che gli score CHADS<sub>2</sub> e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc possono rappresentare un valido supporto per la definizione del rischio tromboembolico e lo score HAS-BLED per quello emorragico.

Per i pazienti con CHADS<sub>2</sub> = 0 e 1 il GdL raccomanda di applicare lo score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc per identificare quelli a basso rischio per i quali la terapia anticoagulante può essere evitata.

Il GdL suggerisce di adottare come cut-off per la decisione di iniziare un trattamento anticoagulante un punteggio di CHADS<sub>2</sub> ≥ 1 o di CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc > 2.

Per i pazienti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 la decisione di iniziare una eventuale terapia anticoagulante può essere considerata caso per caso.

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

### INDICATORI

Sarà eseguito un semplice monitoraggio descrittivo delle raccomandazioni senza individuare veri e propri indicatori.

# Anticoagulanti orali nella FA?

## le diverse strategie terapeutiche

Gli **studi di efficacia dei NAO** hanno utilizzato lo score CHADS<sub>2</sub> per la selezione dei partecipanti.

L'**American College of Chest Physicians** raccomanda la TAO con punteggio CHADS<sub>2</sub> >1.

L'**European Society of Cardiology** raccomanda la TAO se il punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc è  $\geq 2$ .

La **Canadian Cardiovascular Society** raccomanda la TAO:

- in tutti i pazienti con CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$ ,
- per la maggior parte dei pazienti con CHADS<sub>2</sub> =1
- applica lo score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc se CHADS<sub>2</sub> =0.

L' **AIFA** introduce criteri differenziati fra le molecole

## Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

### RACCOMANDAZIONE

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

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

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

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

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

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

\* TTR = Time in Therapeutic Range (%)

**INDICATORI** (ipotizzando la disponibilità a breve termine dei tre farmaci già approvati da EMA)

**Pazienti già in trattamento con AVK per FANV**

**Numeratore:** pazienti con FANV che passano da AVK a NAO.

**Denominatore:** pazienti con FANV in trattamento con AVK (calcolati come i 2/3 del totale dei pazienti trattati con AVK).

**Risultato atteso per il secondo semestre 2013:** il passaggio a NAO dovrebbe riguardare una quota di pazienti compresa fra il 5% e il 15% dei soggetti in trattamento con AVK per FANV.

**Risultato atteso per il 2014 e il 2015:** il passaggio a NAO dovrebbe riguardare il 5% all'anno dei soggetti in trattamento con AVK per FANV.

**Nuovi pazienti in FA non valvolare (FANV)**

**Numeratore:** nuovi pazienti (naïve) con FANV trattati con NAO.

**Denominatore:** nuovi pazienti trattati con anticoagulante orale per FANV (calcolati come i 2/3 del totale dei nuovi pazienti trattati con anticoagulanti orali).

**Risultato atteso per il secondo semestre 2013:** i NAO potranno rappresentare il 15% delle nuove prescrizioni di anticoagulanti orali.

**Risultato atteso per il 2014 e il 2015:** i NAO potranno rappresentare il 30% delle nuove prescrizioni di anticoagulanti orali.

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

# Quale farmaco scegliere?

## La raccomandazione distingue:

**1** I pazienti già in trattamento con AVK

**2** I pazienti di nuova diagnosi

**3** Definisce gli indicatori per il monitoraggio della raccomandazione

## Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

1

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

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

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

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

**Nei pazienti già in trattamento con AVK il trattamento con NAO è preferibile:**

**se negli ultimi 6 mesi il TTR\* è  $\leq 60\%$ , o in alternativa, la percentuale dei controlli in range è  $\leq 50\%$ .**

\* TTR = Time in Therapeutic Range (%)

## I TTR degli studi sui NAO nel braccio in trattamento con warfarin

- Dabigatran (studio RE-LY): **64%** (media)
- Rivaroxaban (studio ROCKET) : **58%** (mediana)  
**55%** (media)
- Apixaban (studio ARISTOTLE) : **66%** (mediana)  
**62%** (media)

## Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

1

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

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

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

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

\* TTR = Time in Therapeutic Range (%)

## Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

1

### Nei pazienti già in trattamento con AVK

Il GdL, ritiene se **TTR >60%** il NAO è da preferire in caso di:

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

\* TTR = Time in Therapeutic Range (%)

## Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

### 2

#### 2 Nei pazienti di nuova diagnosi nei seguenti casi:

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

## Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

## 2 Nei pazienti di nuova diagnosi il NAO è da preferire in caso di:

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

# Le emorragie intracraniche

<b>RE-LY</b>	<b>Dabigatran 110 mg</b>	<b>Dabigatran 150 mg</b>	<b>Warfarin<sup>#</sup></b>
<b>Rischi</b> n. eventi (%/anno)			
Sanguinamenti maggiori ( <b>esito primario</b> di sicurezza)	322 (2,71) <sup>°</sup>	375 (3,11)	397 (3,36)
Sanguinamenti (maggiori + minori)	1.740 (14,62) <sup>°</sup>	1.977 (16,42)	2.142 (18,15)
Sanguinamenti maggiori gastro-intestinali	133 (1,12)	182 (1,51)	120 (1,02) <sup>°°</sup>
<b>Emorragie intracraniche</b>	<b>27 (0,23)</b>	<b>36 (0,30)<sup>°</sup></b>	<b>87 (0,74)</b>
<p><b># Tempo nel range di INR: 64% (media).</b>            * Non inferiorità raggiunta vs warfarin (IC per non inferiorità fino a 1,46).            ** Non inferiorità raggiunta, superiorità raggiunta vs warfarin.            ° Dato statisticamente significativo vs warfarin.            °° Dato statisticamente significativo vs dabigatran 150 mg.</p>			

# Le emorragie intracraniche

<b>ROCKET</b>	Rivaroxaban 20 mg	Warfarin <sup>#</sup>
<b>Rischi</b> n. eventi (%/anno)		
Sanguinamenti maggiori + minori clinicamente rilevanti ( <b>esito primario</b> di sicurezza)	1.475 (14,9)	1.449 (14,5)
Sanguinamenti fatali	27 (0,2) <sup>°</sup>	55 (0,5)
Sanguinamenti critici	91 (0,8) <sup>°</sup>	133 (1,2)
Emorragie intracraniche	55 (0,5) <sup>°</sup>	84 (0,7)
Sanguinamenti maggiori gastro-intestinali	224 (3,2)	154 (2,2) <sup>°°</sup>
<p><b># Tempo nel range di INR: 58% (mediana), 55% (media).</b>            * Non inferiorità raggiunta. (IC per non inferiorità fino a 1,46).            ° Dato statisticamente significativo vs warfarin.            °° Statisticamente significativo vs rivaroxaban.</p>		

# Le emorragie intracraniche

<b>ARISTOTLE</b>	Apixaban 5 mg	Warfarin <sup>#</sup>
<b>Rischi</b> n. eventi (%/anno)		
Sanguinamenti maggiori (esito primario di sicurezza)	327 (2,13) <sup>°</sup>	462 (3,09)
Sanguinamenti maggiori + minori clinicamente rilevanti	613 (4,07) <sup>°</sup>	877 (6,01)
Emorragie intracraniche	52 (0,33) <sup>°</sup>	122 (0,80)
Sanguinamenti gastro-intestinali	105 (0,76)	119 (0,86)
<sup>#</sup> Tempo nel range di INR: <b>66%</b> (mediana), <b>62%</b> (media) <sup>**</sup> Non inferiorità raggiunta (IC per non inferiorità fino a 1,44), superiorità raggiunta. <sup>°</sup> Dato statisticamente significativo vs warfarin.		

### Quesito 3

In quali pazienti gli AVK sono preferibili?

#### RACCOMANDAZIONE

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

- pazienti >80 anni già in TAO con buon controllo terapeutico
- pazienti in doppia antiaggregazione
- pazienti con pregressa emorragia maggiore gastrointestinale (*vedi testo*)

#### **INDICATORI** (*ipotizzando la disponibilità a breve termine dei tre farmaci già approvati da EMA*)

Numeratore: pazienti >80 aa con FANV trattati con NAO.

Denominatore: pazienti trattati con anticoagulante orale per FANV (calcolati come i 2/3 del totale dei nuovi pazienti trattati con anticoagulanti orali).

Risultato atteso per il secondo semestre 2013: la prescrizione di NAO nei pazienti >80aa potrà rappresentare meno del 5% delle prescrizioni di anticoagulanti orali.

Risultato atteso per il 2014 e il 2015: la prescrizione di NAO nei pazienti >80aa potrà rappresentare il 5% delle prescrizioni di anticoagulanti orali.

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

### L'età dei pazienti arruolati negli studi registrativi dei NAO

#### **Studio RELY:**

età media: 71 ( $\pm$  8,6) aa

#### **Studio ROCKET:**

età mediana: 73 (65-78) aa. **Studio ARISTOTLE:**

età mediana: 70 (63-76) aa

## I sanguinamenti gastro-intestinali

<b>RE-LY</b>	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin <sup>#</sup>
<b>Rischi</b> n. eventi (%/anno)			
Sanguinamenti maggiori ( <b>esito primario</b> di sicurezza)	322 (2,71) <sup>o</sup>	375 (3,11)	397 (3,36)
Sanguinamenti (maggiori + minori)	1.740 (14,62) <sup>o</sup>	1.977 (16,42)	2.142 (18,15)
Sanguinamenti maggiori gastro-intestinali	133 (1,12)	182 (1,51)	120 (1,02) <sup>oo</sup>
Emorragie intracraniche	27 (0,23)	36 (0,30) <sup>o</sup>	87 (0,74)
<b># Tempo nel range di INR: 64% (media).</b> <b>*</b> Non inferiorità raggiunta vs warfarin (IC per non inferiorità fino a 1,46). <b>**</b> Non inferiorità raggiunta, superiorità raggiunta vs warfarin. <b>o</b> Dato statisticamente significativo vs warfarin. <b>oo</b> Dato statisticamente significativo vs dabigatran 150 mg.			

# I sanguinamenti gastro-intestinali

<b>ROCKET</b>	Rivaroxaban 20 mg	Warfarin <sup>#</sup>
<b>Rischi</b> n. eventi (%/anno)		
Sanguinamenti maggiori + minori clinicamente rilevanti ( <b>esito primario</b> di sicurezza)	1.475 (14,9)	1.449 (14,5)
Sanguinamenti fatali	27 (0,2) <sup>°</sup>	55 (0,5)
Sanguinamenti critici	91 (0,8) <sup>°</sup>	133 (1,2)
Emorragie intracraniche	55 (0,5) <sup>°</sup>	84 (0,7)
Sanguinamenti maggiori gastro-intestinali	224 (3,2)	154 (2,2) <sup>°°</sup>
<p><b># Tempo nel range di INR: 58%</b> (mediana), <b>55%</b> (media).</p> <p>* Non inferiorità raggiunta, (IC per non inferiorità fino a 1,46).</p> <p><sup>°</sup> Dato statisticamente significativo vs warfarin.</p> <p><sup>°°</sup> Statisticamente significativo vs rivaroxaban.</p>		

# I sanguinamenti gastro-intestinali

<b>ARISTOTLE</b>	Apixaban 5 mg	Warfarin <sup>#</sup>
<b>Rischi</b> n. eventi (%/anno)		
Sanguinamenti maggiori (esito primario di sicurezza)	327 (2,13) <sup>°</sup>	462 (3,09)
Sanguinamenti maggiori + minori clinicamente rilevanti	613 (4,07) <sup>°</sup>	877 (6,01)
Emorragie intracraniche	52 (0,33) <sup>°</sup>	122 (0,80)
Sanguinamenti gastro-intestinali	105 (0,76)	119 (0,86)

<sup>#</sup> Tempo nel range di INR: 66% (mediana), 62% (media)  
<sup>\*\*</sup> Non inferiorità raggiunta (IC per non inferiorità fino a 1,44), superiorità raggiunta.  
<sup>°</sup> Dato statisticamente significativo vs warfarin.

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

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

## Pazienti in doppia antiaggregazione: I criteri di esclusione degli studi registrativi dei NAO

## Quesito 4

In quali pazienti i NAO non devono essere utilizzati?

### RACCOMANDAZIONE

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

- nei pazienti con **ridotta funzionalità renale**: VFG indicativamente <30 ml/min;
- nei pazienti con **FA nell'ambito di una valvulopatia clinicamente rilevante o in presenza di pro-tesi valvolare meccanica**;
- nei pazienti in **trattamento concomitante con farmaci che hanno dimostrato interferenze clinicamente rilevanti in associazione ai NAO**;
- nei pazienti in cui è prevedibile **una bassa aderenza terapeutica**.

### INDICATORI

Sarà eseguito un semplice monitoraggio descrittivo delle raccomandazioni senza individuare veri e propri indicatori.

## Nei pazienti con ridotta funzionalità renale: VFG indicativamente < 30 ml/min

- Esistono differenze nella eliminazione renale dei vari NAO
- Una riduzione della funzione renale condiziona un aumento (di entità variabile) della concentrazione plasmatica di tutti i NAO e quindi la possibilità di aumentarne l'attività anticoagulante, con conseguente aumento del rischio emorragico
- Tutte le schede tecniche dei NAO raccomandano prudenza in caso di grave riduzione della funzione renale.

In particolare:

- **Dabigatran** è controindicato per VFG < 30 mL/min
- **Rivaroxaban** è sconsigliato per VFG < 15/mL/min
- **Apixaban** non è raccomandato per VFG < 15 mL/min

Vengono inoltre proposte le seguenti riduzioni del dosaggio :

- **Dabigatran**, per VFG fra 30-50 mL/min : decidere caso per caso la dose (se 150 mg x 2 o 110 mg x 2)
- **Rivaroxaban**, in caso di compromissione renale moderata (VFG 30 - 49 ml/min) o grave (VFG 15 - 29 ml/min) : 15 mg/die
- **Apixaban**, per VFG fra 15 e 29 mL/min: 2,5 mg x2

# Nell'ambito di una valvulopatia clinicamente rilevante o in presenza di protesi valvolare meccanica

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves

John W. Eikelboom, M.D., Stuart J. Connolly, M.D., Martina Brueckmann, M.D., Christopher B. Granger, M.D., Arie P. Kappetein, M.D., Ph.D., Michael J. Mack, M.D., Jon Blatchford, C.Stat., Kevin Devenny, B.Sc., Jeffrey Friedman, M.D., Kelly Guiver, M.Sc., Ruth Harper, Ph.D., Yasser Khder, M.D., Maximilian T. Lobmeyer, Ph.D., Hugo Maas, Ph.D., Jens-Uwe Voigt, M.D., Maarten L. Simoons, M.D., and Frans Van de Werf, M.D., Ph.D.,  
for the RE-ALIGN Investigators\*

EDITORIAL



## Dabigatran and Mechanical Heart Valves — Not as Easy as We Hoped

Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H.

This article was published on September 1, 2013, at NEJM.org.

## **METHODS**

In this phase 2 dose-validation study, we studied two populations of patients: those who had undergone aortic- or mitral-valve replacement within the past 7 days and those who had undergone such replacement at least 3 months earlier. Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive either dabigatran or warfarin. The selection of the initial dabigatran dose (150, 220, or 300 mg twice daily) was based on kidney function. Doses were adjusted to obtain a trough plasma level of at least 50 ng per milliliter. The warfarin dose was adjusted to obtain an international normalized ratio of 2 to 3 or 2.5 to 3.5 on the basis of thromboembolic risk. The primary end point was the trough plasma level of dabigatran.

## **RESULTS**

The trial was terminated prematurely after the enrollment of 252 patients because of an excess of thromboembolic and bleeding events among patients in the dabigatran group. In the as-treated analysis, dose adjustment or discontinuation of dabigatran was required in 52 of 162 patients (32%). Ischemic or unspecified stroke occurred in 9 patients (5%) in the dabigatran group and in no patients in the warfarin group; major bleeding occurred in 7 patients (4%) and 2 patients (2%), respectively. All patients with major bleeding had pericardial bleeding.

## **CONCLUSIONS**

The use of dabigatran in patients with mechanical heart valves was associated with increased rates of thromboembolic and bleeding complications, as compared with warfarin, thus showing no benefit and an excess risk. (Funded by Boehringer Ingelheim; ClinicalTrials.gov numbers, NCT01452347 and NCT01505881.)

This article was published on September 1, 2013, at NEJM.org.

## **CONCLUSIONI**

Nel gruppo di pazienti portatori di valvole cardiache meccaniche l'uso del dabigatran si è associato ad un aumento degli episodi tromboembolici e delle complicanze emorragiche rispetto all'uso del warfarin.

Ciò dimostra una assenza di beneficio ed un aumento del rischio per il dabigatran.

# Le controindicazioni

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

- gravidanza
- ipersensibilità al farmaco
- emorragia maggiore in atto
- diatesi emorragica congenita nota
- piastrinopenia grave ( $<30.000/mm^3$ )

# Le controindicazioni

## **BOX 2. Principali cautele d'uso o controindicazioni relative alla terapia anti-coagulante (AVK e NAO)**

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

# Le controindicazioni

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

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

## Quesito 5

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

### RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, delle considerazioni cliniche espresse sui singoli quesiti e delle raccomandazioni formulate, ritiene che gli AVK siano il trattamento di riferimento per la maggior parte dei pazienti con FA non valvolare.

#### **INDICATORI** (ipotizzando la disponibilità a breve termine dei tre farmaci già approvati da EMA)

La percentuale di pazienti (naive o già in trattamento con AVK) in NAO nei due anni successivi alla loro immissione in commercio potrà rappresentare il 20% dei pazienti scoagulati.

L'indicatore sarà così calcolato:

Numeratore: pazienti con FANV trattati con NAO.

Denominatore: pazienti con FANV trattati con anticoagulanti orali (calcolati come i 2/3 del totale dei pazienti trattati con anticoagulanti orali).

Risultato atteso per il secondo semestre 2013: i NAO potranno rappresentare il 10% della prescrizione di anticoagulanti orali.

Risultato atteso per il 2014: i NAO potranno rappresentare il 20% della prescrizione di anticoagulanti orali.

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

## Quesito 5

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

### RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, delle considerazioni cliniche espresse sui singoli quesiti e delle raccomandazioni formulate, ritiene che gli AVK siano il trattamento di riferimento per la maggior parte dei pazienti con FA non valvolare.

#### **INDICATORI** (ipotizzando la disponibilità a breve termine dei tre farmaci già approvati da EMA)

La percentuale di pazienti (naive o già in trattamento con AVK) in NAO nei due anni successivi alla loro immissione in commercio potrà rappresentare il 20% dei pazienti scoagulati.

L'indicatore sarà così calcolato:

Numeratore: pazienti con FANV trattati con NAO.

Denominatore: pazienti con FANV trattati con anticoagulanti orali (calcolati come i 2/3 del totale dei pazienti trattati con anticoagulanti orali).

Risultato atteso per il secondo semestre 2013: i NAO potranno rappresentare il 10% della prescrizione di anticoagulanti orali.

Risultato atteso per il 2014: i NAO potranno rappresentare il 20% della prescrizione di anticoagulanti orali.

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

## Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

3

**INDICATORI** (ipotizzando la disponibilità a breve termine dei tre farmaci già approvati da EMA)

**Pazienti già in trattamento con AVK per FANV**

Numeratore: pazienti con FANV che passano da AVK a NAO.

Denominatore: pazienti con FANV in trattamento con AVK (calcolati come i 2/3 del totale dei pazienti trattati con AVK ).

Risultato atteso per il secondo semestre 2013: il passaggio a NAO dovrebbe riguardare una quota di pazienti compresa fra il 5% e il 15% dei soggetti in trattamento con AVK per FANV.

Risultato atteso per il 2014 e il 2015: il passaggio a NAO dovrebbe riguardare il 5% all'anno dei soggetti in trattamento con AVK per FANV.

**Nuovi pazienti in FA non valvolare (FANV)**

Numeratore: nuovi pazienti (*naive*) con FANV trattati con NAO.

Denominatore: nuovi pazienti trattati con anticoagulante orale per FANV (calcolati come i 2/3 del totale dei nuovi pazienti trattati con anticoagulanti orali).

Risultato atteso per il secondo semestre 2013: i NAO potranno rappresentare il 15% delle nuove prescrizioni di anticoagulanti orali.

Risultato atteso per il 2014:e il 2015: i NAO potranno rappresentare il 30% delle nuove prescrizioni di anticoagulanti orali.

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

## NAO: ipotesi di utilizzo in RER

Si possono approssimare a **60.000** i paz con FANV nella RER

Incidenza di 3 casi di FA per 1000 anni/persona:  
circa **13.000 nuovi casi di FA /anno**



### Obiettivo per il 2014:

20% della prescrizione di anticoagulanti orali pari a circa **12.000 - 13.000** casi

Alla fine del 2015: **19.500** paz. di cui circa **8500 naive**



## I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

nella fibrillazione atriale non valvolare

L'impiego delle terapie anticoagulanti è molto diffuso: dai dati di consumo emerge che in Emilia Romagna ne fa uso l'1,9% della popolazione. La buona organizzazione dei cosiddetti "Centri TAO" consente di mantenere livelli efficaci di anticoagulazione nella maggioranza dei pazienti. I dati regionali disponibili provenienti dai Centri TAO indicano un Time in Therapeutic Range (TTR) del 59% mentre nulla si sa del livello di trattamento dei pazienti seguiti al di fuori dei Centri.

Dopo decenni nei quali l'effetto anticoagulante è stato ottenuto con gli sperimentatissimi antagonisti della Vitamina K (AVK), sono entrati nell'uso clinico corrente nuovi anticoagulanti orali (NAO) che pur presentando caratteristiche farmacologiche differenti conseguono il medesimo effetto terapeutico.

Per la riconosciuta efficacia degli AVK nel ridurre eventi embolici e mortalità, gli studi regolativi hanno utilizzato tali farmaci come confronto, con disegni sperimentali che avevano come primo obiettivo di dimostrare la non inferiorità rispetto agli AVK.

Al di là di tutti i "pro" e i "contro" legati alle loro caratteristiche, resta la inevitabile minore esperienza rispetto agli AVK, legata ad un utilizzo relativamente limitato nel tempo. Questo **Pacchetto Informativo** intende analizzare i principali studi pubblicati sugli effetti dei NAO in pazienti con **fibrillazione atriale non valvolare (FANV)**, evidenziando potenziali pregi e possibili criticità connesse al loro impiego nella pratica clinica.



Nell'**Inserito** allegato, oltre alla sistematizzazione delle potenziali interazioni note al momento, sono stati inseriti i punteggi clinico-giuridici di valutazione del rischio embolico ed emorragico, la cui adozione rappresenta uno strumento decisionale importante nella pratica clinica.

**Non vengono qui considerate le formulazioni, gli studi e le problematiche cliniche legate ad altre indicazioni dei NAO.**

### Nelle pagine successive...

Raccomandazioni Gruppo di Lavoro Regionale per l'utilizzo	2-3
Della farmacologia alla pratica:	
• NAO e AVK: a confronto	4-5
• NAO analogie e differenze	
Procedure diagnostiche invasive ed interventi chirurgici: raccomandazioni pratiche	6
Le risposte che mancano ancora	7
Osigetrani: lo studio RE-LY	8
Rivaroxaban: lo studio ROCKET	9
Agraban: lo studio ARISTOTLE	10
Percorsi per la prescrizione e l'erogazione dei NAO	11
Conclusioni	12
Bibliografia	Ragguaglio



# Il pacchetto informativo e il relativo inserto



Criteria per le scelte di gestione nei pazienti affetti da fibrillazione atriale

## Strumenti per la valutazione del rischio embolico ed emorragico e interazioni farmacologiche

La fibrillazione atriale (FA) è associata a rischio aumentato di ictus ischemico di circa 4 o 5 volte, esso aumenta con l'età avanzata (oltre 80 anni). La quantificazione del rischio di ictus, anche se inevitabilmente approssimativa, risulta ugualmente importante nella valutazione del rapporto beneficio/rischio di ogni intervento preventivo e - in particolare in questo caso - nella valutazione della trasferibilità dei risultati degli studi al singolo paziente. La quantificazione del rischio avviene mediante il calcolo di punteggi (score) basati su studi epidemiologici. I vari fattori noti di rischio sono stati presi in esame in varie popolazioni e seguendo l'evoluzione dei pazienti nel tempo è stato possibile individuare i criteri da utilizzare nel calcolo dello score per la stima del rischio embolico del singolo paziente.

Gli score disponibili:

**CHADS<sub>2</sub>**: è il primo strumento elaborato in base alla analisi degli esiti embolici in una popolazione ampia di individui a rischio (vedi pag 2).

**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**: specifico per i pazienti in FA. Per l'analisi della trasferibilità dei risultati degli studi andrebbe utilizzato lo strumento usato per la selezione dei pazienti: in genere è stato utilizzato lo score CHADS<sub>2</sub> (vedi pag 2).

**HAS-BLED**: per la valutazione del rischio emorragico individuale. E' basato su uno studio osservazionale che ha seguito per un anno pazienti con FA calcolando l'incidenza di eventi emorragici maggiori in rapporto alla presenza di fattori di rischio (vedi pag 3).



Ad ogni punteggio ottenuto nei vari score corrisponde una quantificazione di rischio espressa in eventi/anno e - confrontando i risultati sul rischio embolico con quelli del rischio emorragico - è possibile estrapolare un **profilo beneficio/rischio** individualizzato. Questi indici, potenzialmente utili nella pratica, sono stati anche investiti di una funzione regolatoria secondo le determinazioni AIFA, ma dovrebbero sempre essere filtrati dal giudizio complessivo del clinico.

Numerosi farmaci possono interferire coi NAO: a pag 4 è riportato un elenco delle principali interazioni note.

# Un documento per i pazienti (tascabile)



**Dabigatran etexilato**  
**(Pradaxa®)**

*Informazioni per i pazienti*

legga il  
e segua scrupolosamente l

Agente  
a cura di  
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA



**Rivaroxaban**  
**(Xarelto®)**

*nella fibrillazione atriale non valvolare*

*Tessera informativa individuale*

Prima di iniziare il Xarelto®  
legga il contenuto di questo libretto  
e segua scrupolosamente le indicazioni del suo medico

Agente  
a cura di  
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

Regione Emilia-Romagna

# Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

Thrombosis and Haemostasis 106.5/2011

A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA)

Vittorio Pengo<sup>1</sup>; Luciano Crippa<sup>2</sup>; Anna Falanga<sup>3</sup>; Guido Finazzi<sup>4</sup>; Francesco Marongiu<sup>5</sup>; Gualtiero Palareti<sup>6</sup>; Daniela Poli<sup>7</sup>; Sophie Testa<sup>8</sup>; Eros Tiraferri<sup>9</sup>; Alberto Tosetto<sup>10</sup>; Armando Tripodi<sup>11</sup>; Cesare Manotti<sup>12</sup>

### **Question 16: What is recommended for the follow-up of these patients?**

- It is suggested that patients are entered into a registry collecting data of patient characteristics and treatment (demographic information, indication for treatment, personal risk factors, medical history, drugs, type of drug and dose used, information gathered during follow-up, side effects, bleeding or thrombotic events.
- In the initial phase of treatment it is appropriate a follow-up visit after three and six months and every six months thereafter. At the same time intervals inspections on the drug blisters for the new supply may be useful. In patients with moderate renal impairment or age > 75 years creatinine clearance should be checked at time of follow-up.
- The GP can usefully be involved in monitoring patients treated with new OAC, provided they are connected to the computerised registry for data collection.
- A timely reminder (telephone) of follow-up visits should be provided. For patients missing a scheduled visit it is necessary to find out his/her clinical status. Patients lost to follow-up (mentioning the causes) should be reported.