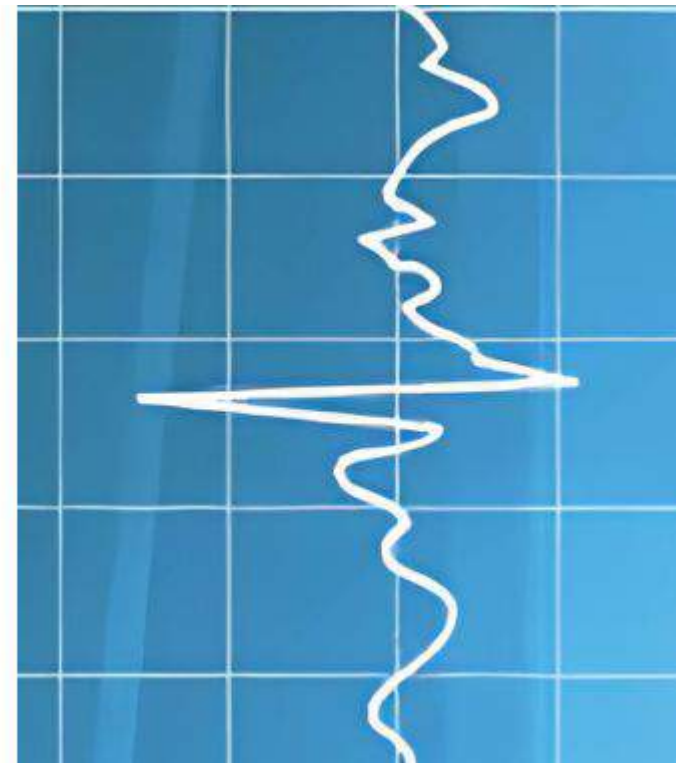


CARDIO-GERIATRIA NEI SETTING RESIDENZIALI

9 MAGGIO 2025

ore 15.00 | Sala BENACO ASC Cremona Solidale

Focus sulla gestione dello scompenso cardiaco e
della fibrillazione atriale



***La gestione della terapia degli
anticoagulanti nella FA***

Dr Simone Verde
Cardiologia ASST-Cremona

Topics

- **NOACs** ed FA in pazienti con CKD
- **NOACs** ed FA in pazienti fragili (definizione)
- **NOACs** ed FA in pazienti oncologici
- **NOACs** ed FA in gravidanza
- **NOACs** ed FA in pazienti epatopatici
- **NOACs** ed FA nel pre e post operatorio
- **NOACs** ed FA in pazienti sottopeso o sovrappeso
- **NOACs** ed FA post CV-EL o dopo ablazione (va proseguita ?)
- **NOACs** e dosaggio sec le linee guida
- **NOACs** nel post chiusura di auricola sx
- **NOACs** in corso di FA secondaria o correlata a stress sistemici

- La Fibrillazione atriale è l'aritmia più frequente
- Interessa **1.5% - 2%** della popolazione generale
- La prevalenza aumenta con l'età: **10%** a 80 anni - **18%** a 85 anni
- Comorbidità predisponenti: ipertensione arteriosa , insufficienza cardiaca, valvulopatie, BPCO, diabete, tireopatie, nefropatie croniche, disturbi elettrolitici
- La FA aumenta di **5 volte** il rischio **di stroke** , **triplica** il rischio di **insufficienza cardiaca**, **raddoppia** la **mortalità**

Linee guida ESC 2024 per la gestione della fibrillazione atriale in collaborazione con la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

elaborate dalla task force per la gestione della fibrillazione atriale della Società Europea di Cardiologia (ESC), con il contributo straordinario della European Heart Rhythm Association (EHRA) dell'ESC

Sotto l'egida della European Stroke Organisation (ESO)

Autori/Membri della Task Force

Isabelle C. Van Gelder (Chairperson) (Olanda), Michiel Rienstra (Coordinatore della Task Force) (Olanda), Karina V. Bunting (Coordinatore della Task Force) (UK), Ruben Casado-Arroyo (Belgio), Valeria Caso¹ (Italia), Harry J.G.M. Crijns (Olanda), Tom J.R. De Potter (Belgio), Jeremy Dwight (UK), Luigina Guasti (Italia), Thorsten Hanke² (Germania), Tiny Jaarsma (Svezia), Maddalena Lettino (Italia), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), R. Thomas Lumbers (UK), Bart Maesen² (Olanda), Inge Mølgaard (Danimarca), Giuseppe M.C. Rosano (UK), Prashanthan Sanders (Australia), Renate B. Schnabel (Germania), Piotr Suwalski² (Polonia), Emma Svennberg (Svezia), Juan Tamargo (Spagna), Otilia Tica (Romania), Vassil Traykov (Bulgaria), Stylianos Tzeis (Grecia), Dipak Kotecha (Chairperson) (UK),
ESC Scientific Document Group

Task Force for the 2024 ESC Guidelines for the management of AF

Ruben Casado
Arroyo



Harry Crijns



Valeria Caso
ITA



Luigina Guastl

Tom De Potter



Tiny Jaarsma

Jeremy Dwight



Maddalena Lettino
ITA

Thorsten Hanke



Maja-Lisa Lechen

Tom Lumbers



Isabelle Van Gelder
Dipak Kotecha
(Chairs)



Michiel Rienstra
Karina Bunting
(Coordinators)



Bart Maesen



Inge Melgaard

Giuseppe Rosano



ITA



Renate Schnabel

Prashanthan Sanders



Emma Svennberg

Piotr Suwalski



Juan Tamargo

Otilia Tica



Vassil Traykov

Stylianios Tziis



News delle LG 2024 ESC

Attenzione maggiore alle comorbidità ed ai fattori di rischio

AF-CARE: Atrial Fibrillation

C : gestione delle comorbidità

A : prevenzione dell'ictus e
cardioembolismo

R:miglioramento dei sintomi
mediante il controllo del ritmo e della
FC

E : Stretto follow up dei pazienti

Linee guida ESC 2024 sulla gestione dei pazienti con fibrillazione atriale: quali novità e quali implicazioni per la pratica clinica?

Giuseppe Boriani¹, Massimo Grimaldi²

¹Divisione e Cattedra di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

²U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA)

G Ital Cardiol 2025;26(1):3-13

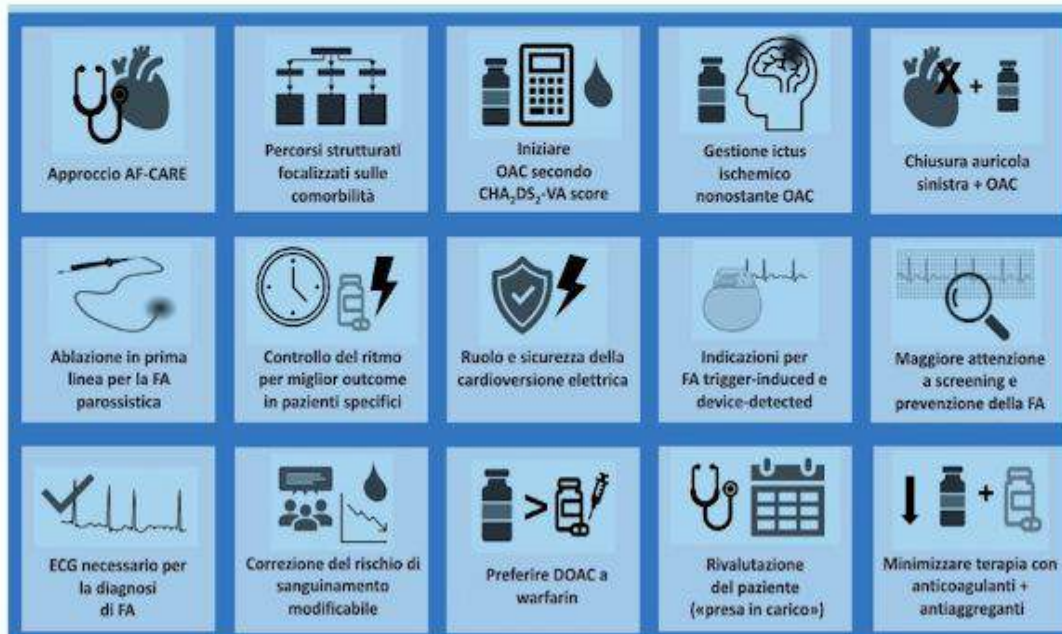


Figura 1. I principali messaggi delle linee guida ESC 2024 sulla fibrillazione atriale.

FA, fibrillazione atriale; DOAC, anticoagulanti orali diretti; OAC, terapia anticoagulante orale.

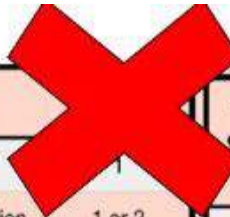
Bleeding risk

ESC LG 2020

For a formal risk-score-based assessment of bleeding risk, the HAS-BLED score should be considered to help address modifiable bleeding risk factors, and to identify patients at high risk of bleeding (HAS-BLED score ≥ 3) for early and more frequent clinical review and follow-up.

IIa

B



HAS-BLED Criteria		Total Score	Bleeds per 100 patient years
Hypertension	1	0	1.13
Abnormal renal or liver function (1 point each)	1 or 2	1	1.02
Stroke	1	2	1.88
Bleeding	1	3	3.74
Labile INRs	1	4	8.7
Elderly (> 65 years)	1	5	12.5
Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2		

Pisters, Chest 2010



ESC LG 2024

Assessment and management of modifiable bleeding risk factors is recommended in all patients eligible for oral anticoagulation, as part of shared decision-making to ensure safety and prevent bleeding.

I

B

Use of bleeding risk scores to decide on starting or withdrawing oral anticoagulation is not recommended in patients with AF to avoid under-use of anticoagulation. ^{431,445,446}

III

B

Approaches for cardioversion in patients with AF

Direct oral anticoagulants are recommended in preference to VKAs in eligible patients with AF undergoing cardioversion for thromboembolic risk reduction.

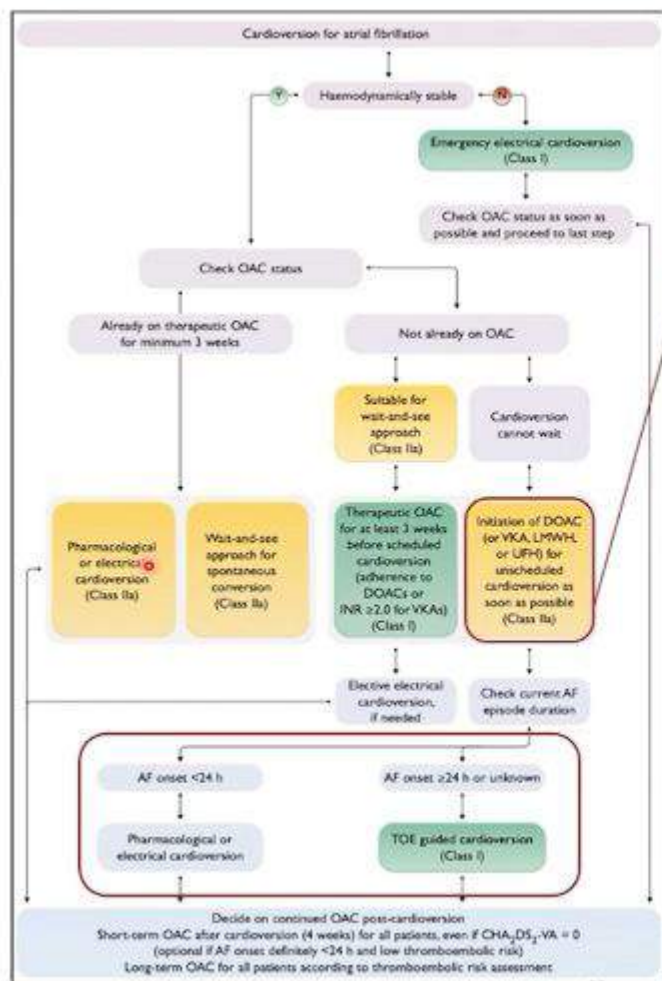
I

A

SAFETY FIRST

Cardioversion: AF duration threshold 48h → 24h

Cardioversion is not recommended if **AF duration is longer than 24 hours**, unless the patient has already received at least 3 weeks of therapeutic anticoagulation or a TOE is performed to exclude intracardiac thrombus.



Il punteggio CHA₂DS₂-VASc nella FA va in pensione: come cambiano le raccomandazioni delle LLGG

Le nuove LLGG ESC 2024 sulla gestione della FA: un nuovo algoritmo raccomandato



«Questa task force propone, in assenza di altre alternative convalidate a livello locale, che i medici e i pazienti utilizzino il punteggio CHA₂DS₂-VA per supportare le decisioni sulla terapia anticoagulante orale (vale a dire senza un criterio relativo al sesso o al genere alla nascita.)»

La TAO è raccomandata per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA con punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥2 negli uomini o ≥ 3 nelle donne

I

A

Un punteggio CHA₂DS₂-VA pari o superiore a 2 è raccomandato come indicatore di rischio tromboembolico elevato per le decisioni sull'inizio della terapia anticoagulante orale

I

C

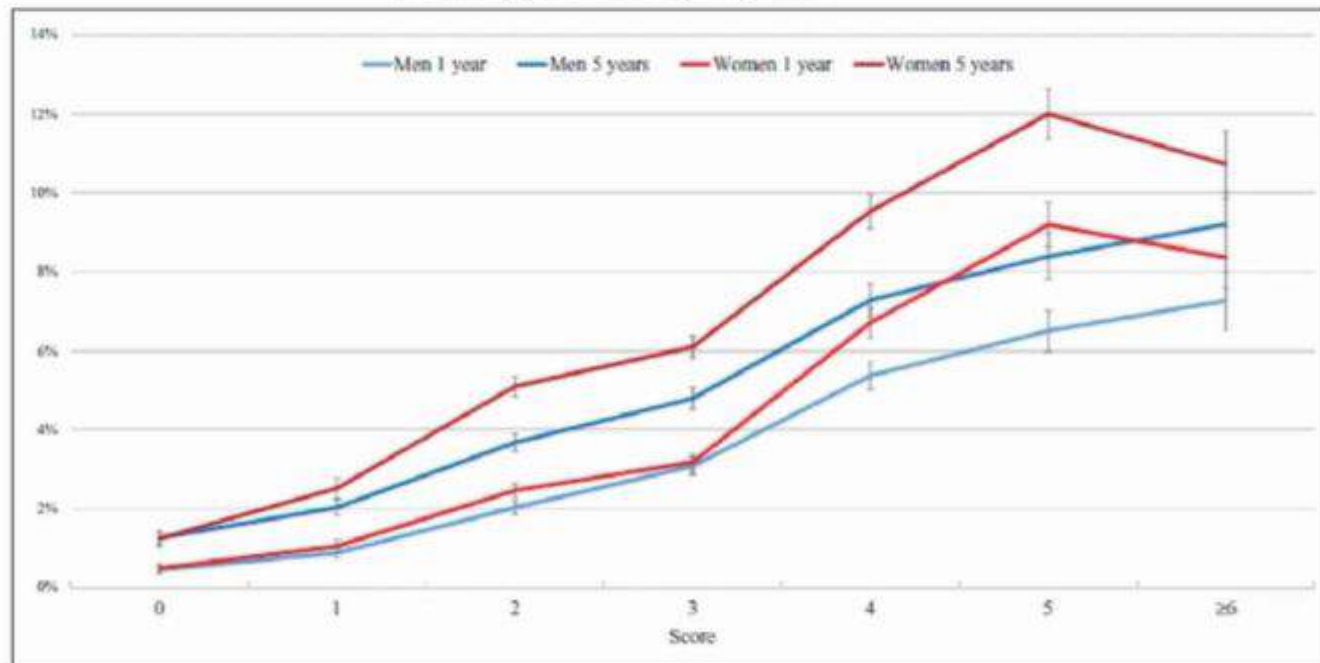
Van Gelder IC et al. Eur Heart J. 2024;45:3314-3414.

Hindricks G et al et al. Eur Heart J. 2021;42:373-498.

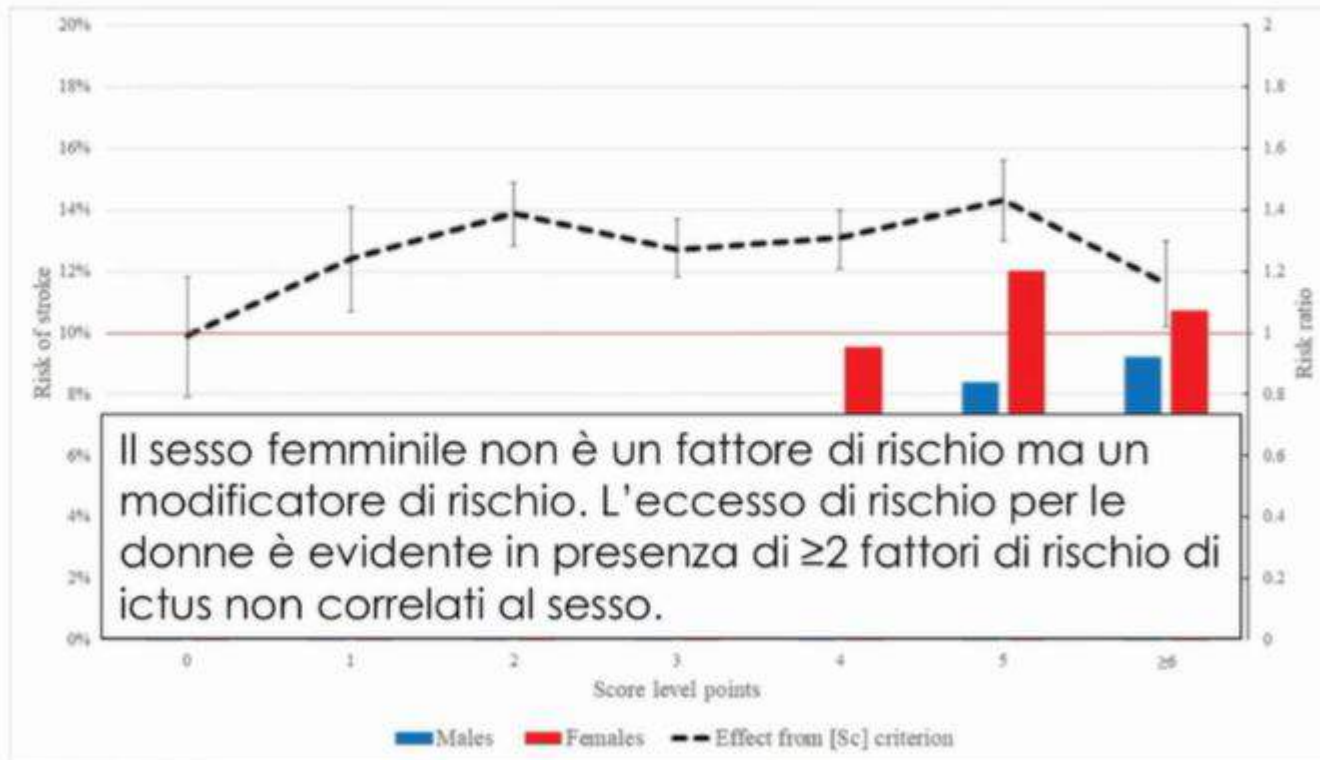
Il punteggio CHA₂DS₂-VA (rispetto al CHA₂DS₂-VASc) nei registri di popolazione danesi

239671 pazienti con diagnosi di FA (48.7% donne) non in terapia anticoagulante tra il 1997 ed il 2015, seguiti per 1 anno.

Rischio tromboembolico assoluto a 3 e 5 anni tra uomini e donne in funzione del punteggio CHA₂DS₂-VA



CHA2DS2-VA rispetto a CHA2DS2-VASc: sesso femminile come modificatore del rischio nella FA



Andamento temporale del rischio di ictus ischemico in pazienti con FA incidente prima dell'anticoagulazione

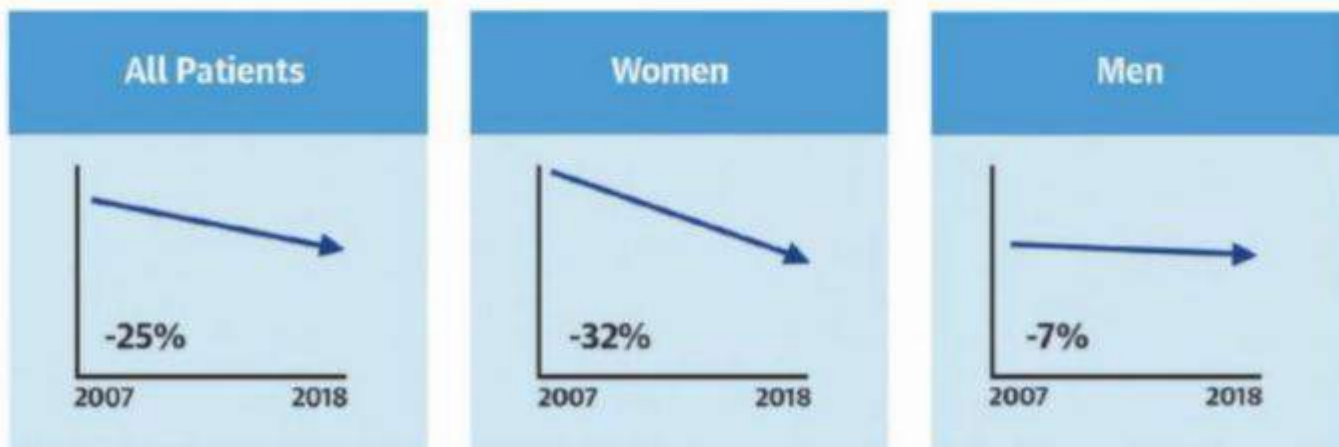
129.789 pazienti con FA di nuova insorgenza (49,2% donne; età media: 71,4 ± 14,5 anni) negli intervalli 2007-2010 e 2015-20



- Nationwide cohort study covering all levels of care in Finland
- Observation period from 2007 to 2018
- Mean CHA₂DS₂-VA score increased from 2.5 to 3.0 ↑
- Mean age increased from 70 to 73 years ↑
- Nonanticoagulated stroke risk decreased by 25% ↓

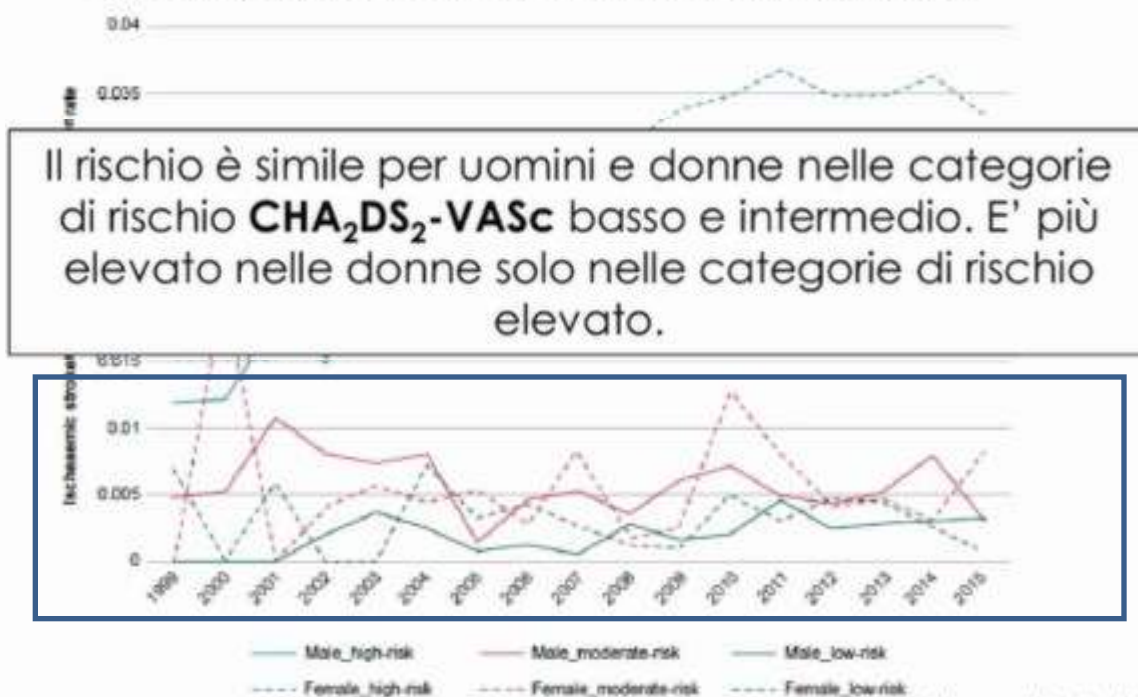
Andamento temporale del rischio di ictus ischemico in pazienti con FA incidente prima dell'anticoagulazione

129.789 pazienti con FA di nuova insorgenza (49,2% donne; età media: 71,4 ± 14,5 anni) negli intervalli 2007-2010 e 2015-20

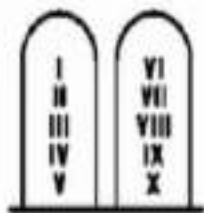


Impatto della rimozione della categoria «sesso» (Sc): dal CHA₂DS₂-VASc al CHA₂DS₂-VA. I dati del Regno Unito dal 1998–2016

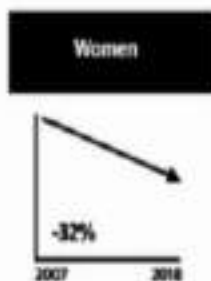
126.428 pazienti non anticoagulanti con FA



Yoshimura H et al. Europace. 2024 Nov 1;26(11):euae280.



Le più recenti LLGG ESC sulla FA raccomandano l'uso del $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VA}$ e non più del $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ per decidere della terapia anticoagulante. Il grado della raccomandazione non è elevato.



Nell'ultima decade il rischio di stroke si è ridotto, in particolare nelle donne di età più avanzata e nelle classi più elevate di $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$.

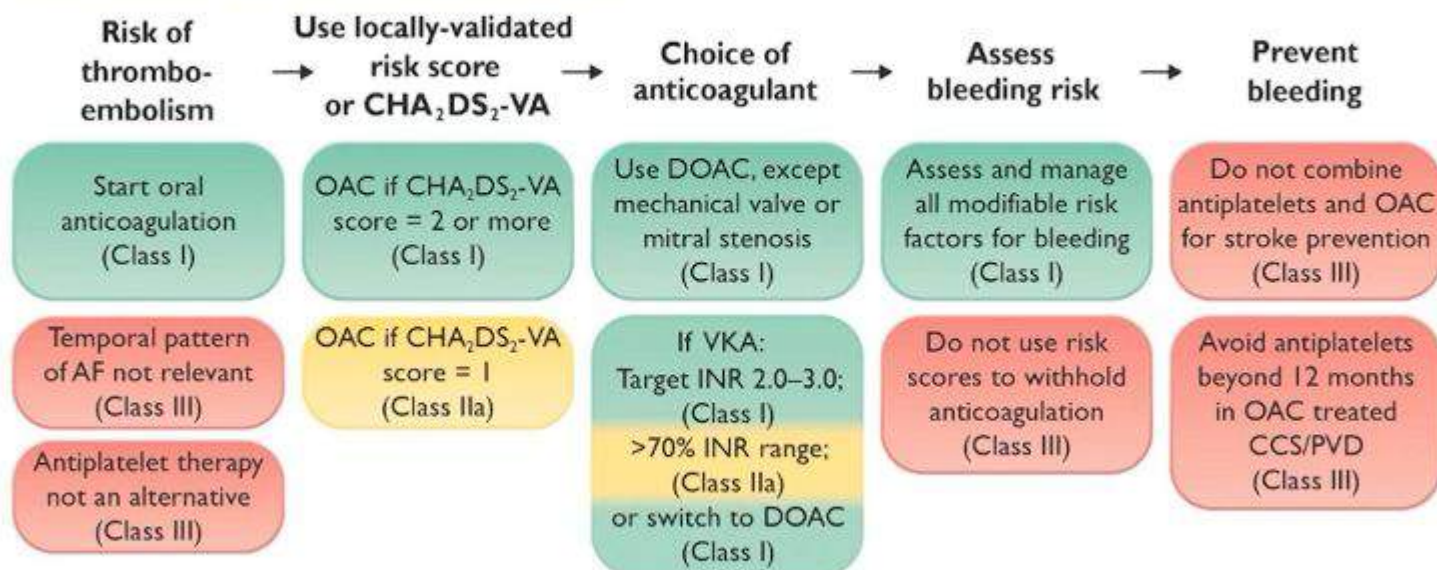


L'accuratezza predittiva del $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VA}$ è simile a quella del $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$. L'adozione del $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VA}$ certamente semplifica il processo decisionale per iniziare la terapia anticoagulante.

"A" Avoid Stroke and tromboembolism part of multidisciplinary AF care



Avoid stroke and thromboembolism





Dosaggio plasmatico del farmaco

Eseguire il dosaggio plasmatico del farmaco potrebbe sembrare una soluzione semplice in casi specifici in cui si abbia il sospetto che sia presente una sottoesposizione o una sovraesposizione al farmaco. Tuttavia, occorre notare che, ad oggi, non vi sono dati in merito all'eventuale beneficio, in termini di efficacia e sicurezza, di un eventuale aggiustamento della dose sulla base delle concentrazioni plasmatiche in caso di valori diversi da quelli attesi. Per questo motivo ed in considerazione anche della non completa conoscenza dei valori ideali di valle e picco, l'utilizzo sistematico del dosaggio plasmatico dei DOAC non è consigliato dalle linee guida né dalle guide pratiche delle società europee pertinenti^{18,19}.

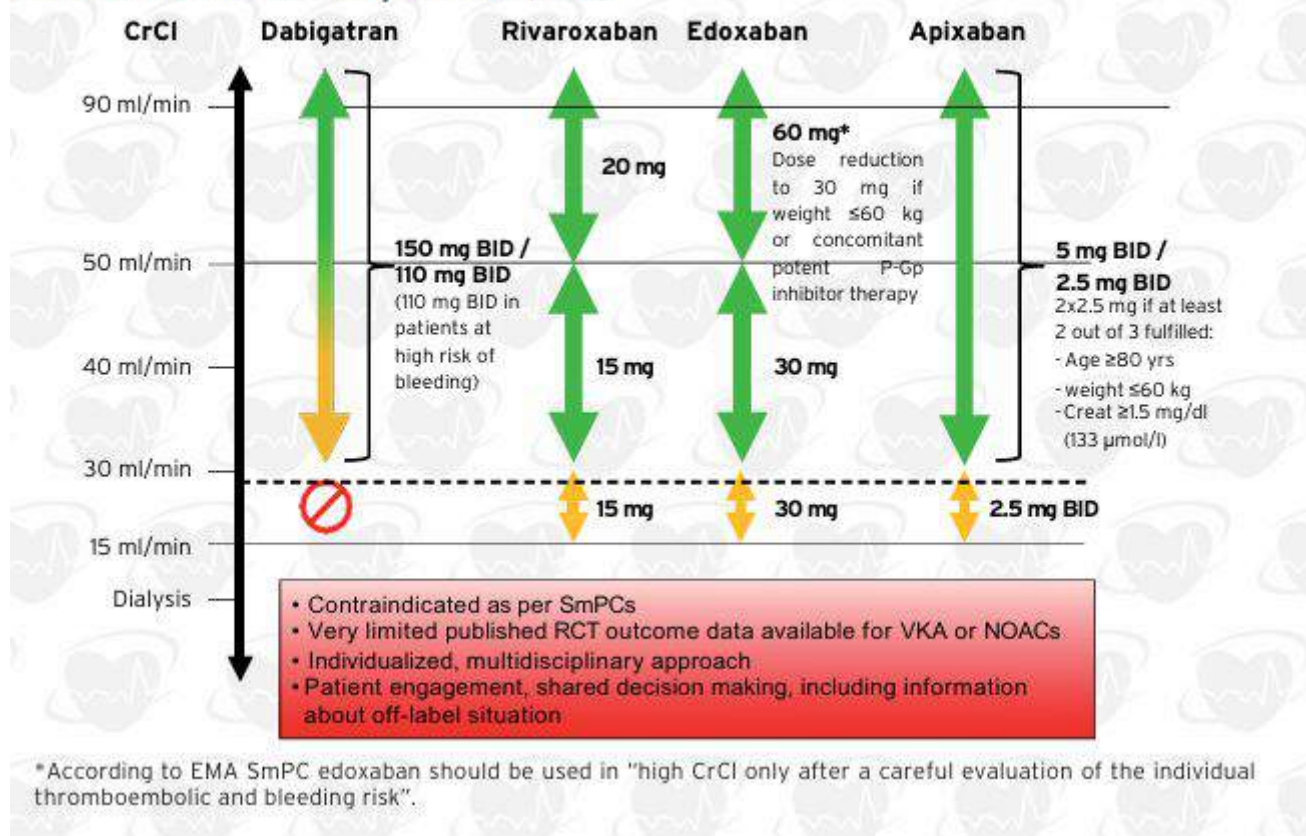
... tuttavia, in alcune situazioni cliniche, si rendono oltre che utili, necessari ...



FA e CKD

4. NOACs in patients with CKD or advanced liver disease

NOACs in Chronic Kidney Disease (CKD)



FA e CKD

Circulation

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin Across the Spectrum of Kidney Function: Patient-Level Network Meta-Analyses From COMBINE AF

Josephine Harrington¹, MD; Anthony P. Carnicelli², MD; Kaiyuan Hua³, MS; Lars Wallentin⁴, MD, PhD; Manesh R. Patel⁵, MD; Stefan H. Hohnloser⁶, MD; Robert P. Giugliano⁷, MD, ScM; Keith A.A. Fox⁸, MB, ChB; Ziad Hijazi⁹, MD, MPH; Renato D. Lopes¹⁰, MD, MHS, PhD; Sean D. Pokorney¹¹, MD, MBA; Hwanhee Hong, PhD; Christopher B. Granger¹², MD

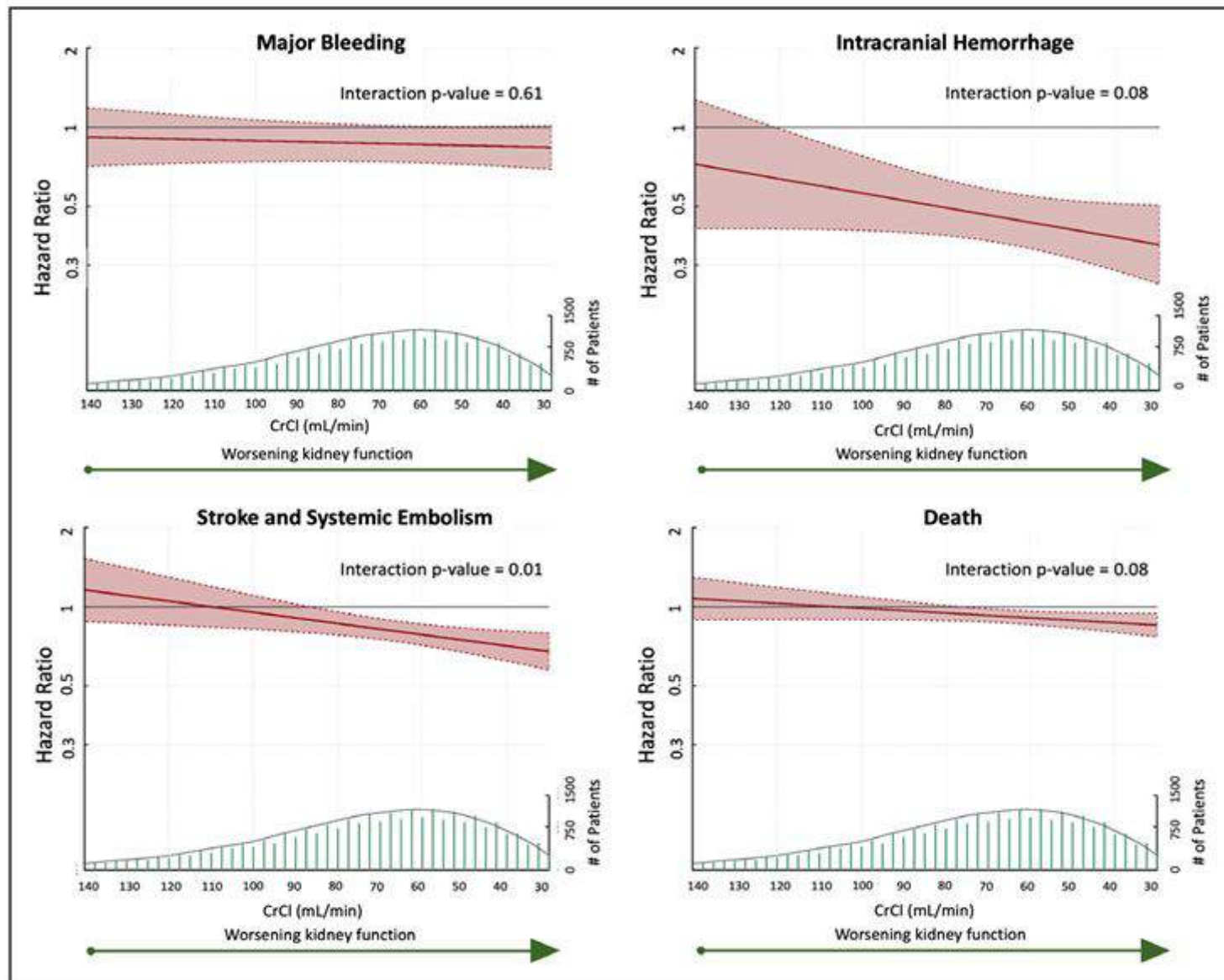


Figure 2. HRs for standard-dose DOACs vs warfarin across CrCl.

Hazard ratio (HR) and 95% CI from Cox models shown in red (left, y axis), with population at each creatinine clearance (CrCl) value shown in green directly below (right, y axis). Cox models assume linear associations between CrCl and each outcome. HR > 1 favors warfarin; HR < 1 favors standard-dose direct oral anticoagulant (DOAC). $P_{interaction}$ value represents significance of the treatment-by-CrCl effect.

Interaction by treatment with CrCl		$P_{\text{interaction}}$ value
Major bleeding		
SD DOAC vs warfarin	Decrease 0.7% (−2.1%, 3.4%)	0.61
LD DOAC vs warfarin	Increase 2.6% (−1.7%, 7.1%)	0.24
LD DOAC vs SD DOAC	Increase 3.4% (−1.0%, 8.0%)	0.14
ICH		
SD DOAC vs warfarin	Decrease 6.2% (−0.7%, 12.6%)	0.08
LD DOAC vs warfarin	Decrease 3.4% (−9.0%, 14.3%)	0.57
LD DOAC vs SD DOAC	Increase 3.0% (−9.2%, 16.9%)	0.65
S/SE		
SD DOAC vs warfarin	Decrease 4.8% (1.3%, 8.1%)	0.01
LD DOAC vs warfarin	Decrease 2.1% (−2.3%, 6.2%)	0.34
LD DOAC vs SD DOAC	Increase 2.8% (−1.6%, 7.4%)	0.21
Death		
SD DOAC vs warfarin	Decrease 2.1% (−0.3%, 4.4%)	0.08
LD DOAC vs warfarin	Increase 3.5% (0.3%, 6.9%)	0.03
LD DOAC vs SD DOAC	Increase 5.8% (2.4%, 9.2%)	0.001
Composite of major bleeding and death		
SD DOAC vs warfarin	Increase 0.3% (−1.9%, 2.6%)	0.78
LD DOAC vs warfarin	Increase 3.4% (0.0%, 6.9%)	0.05
LD DOAC vs SD DOAC	Increase 3.1% (−0.3%, 6.6%)	0.08
Composite of major bleeding, S/SE, and death		
SD DOAC vs warfarin	Decrease 0.9% (−1.1%, 2.9%)	0.36
LD DOAC vs warfarin	Increase 1.7% (−1.2%, 4.7%)	0.24
LD DOAC vs SD DOAC	Increase 2.7% (−0.3%, 5.7%)	0.07

HR change rate shown for every 10-mL/min decrease in CrCl with 95% CIs.

CrCl indicates creatinine clearance; DOAC, direct oral anticoagulant; HR, hazard ratio; ICH, intracranial hemorrhage; LD, lower dose; SD, standard dose; and S/SE, stroke and systemic embolism.

Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin Across the Spectrum of Kidney Function: Patient-Level Network Meta-Analyses From COMBINE AF

Josephine Harrington¹, MD; Anthony P. Cannicelli², MD; Kaiyuan Hua³, MS; Lars Wallentin⁴, MD, PhD; Manesh R. Patel⁵, MD; Stefan H. Hahnloser⁶, MD; Robert P. Giugliano⁷, MD, ScM; Keith A.A. Fox⁸, MB, ChB; Ziad Hijazi⁹, MD, MPH; Renato D. Lopes¹⁰, MD, MHS, PhD; Sean D. Pokorney¹¹, MD, MBA; Hwanhee Hong, PhD; Christopher B. Granger¹², MD

BACKGROUND: There is uncertainty surrounding the use of direct oral anticoagulants (DOACs) in patients with kidney dysfunction.

METHODS: Using the COMBINE AF (A Collaboration Between Multiple Institutions to Better Investigate Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Atrial Fibrillation) database (data from RE-LY [Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy], ROCKET AF [Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation], ARISTOTLE [Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation], and ENGAGE AF-TIMI 48 [Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48]), we performed an individual patient-level

CONCLUSIONS: Standard-dose DOACs are safer and more effective than warfarin down to a CrCl of at least 25 mL/min. Lower-dose DOACs do not significantly lower the incidence of bleeding or ICH compared with standard-dose DOACs but are associated with a higher incidence of S/SE and death. These findings support the use of standard-dose DOACs over warfarin in patients with kidney dysfunction.

When kidney function was assessed across continuous CrCl values down to 25 mL/min, the hazard of major bleeding did not change for patients randomized to standard-dose DOACs compared with those randomized to warfarin ($P_{\text{interaction}}=0.61$). Compared with warfarin, standard-dose DOAC use resulted in a significantly lower hazard of ICH at CrCl values <122 mL/min, with a trend for increased safety with DOAC as CrCl decreased (6.2% decrease in hazard ratio per 10-mL/min decrease in CrCl; $P_{\text{interaction}}=0.08$). Compared with warfarin, standard-dose DOAC use resulted in a significantly lower hazard of S/SE with CrCl <87 mL/min, with a significant treatment-by-CrCl effect (4.8% decrease in hazard ratio per 10-mL/min decrease in CrCl; $P_{\text{interaction}}=0.01$). The hazard of death was significantly lower with standard-dose DOACs for patients with CrCl <77 mL/min, with a trend toward increasing benefit with lower CrCl (2.1% decrease in hazard ratio per 10-mL/min decrease in CrCl; $P_{\text{interaction}}=0.08$). Use of lower-dose rather than standard-dose DOACs was not associated with a significant difference in incident bleeding or ICH in patients with reduced kidney function but was associated with a higher incidence of death and S/SE.

CONCLUSIONS: Standard-dose DOACs are safer and more effective than warfarin down to a CrCl of at least 25 mL/min. Lower-dose DOACs do not significantly lower the incidence of bleeding or ICH compared with standard-dose DOACs but are associated with a higher incidence of S/SE and death. These findings support the use of standard-dose DOACs over warfarin in patients with kidney dysfunction.

FA = Aritmia dell'anziano

- **La FA è responsabile del 25-30% di tutte le aritmie diagnosticate e si stima che il 44,8% dei soggetti anziani ne sia affetto.**
- Colpisce anche il giovane con cause da ricercarsi nella genetica, nelle OSAS, negli esiti di fibrosi miocardica ed in forma parossistica anche dopo sport di endurance
- L'Italia è il secondo paese al mondo dopo il Giappone per pazienti over 65 anni (24.5%)



TOMMY LEE
JONES

JAVIER
BARDEM

JOSH
BROLIN

NON E' UN PAESE PER VECCHI

UN FILM DEI FRATELLI COEN

ITALIA E ANZIANI: ALCUNI DATI ISTAT

OVER 75. UN PAESE DI ANZIANI

7.058.755

Anziani di 75 anni e più



4.330.074



774.528



14.456



1.112

CON CHI VIVONO

In coppia



Donne 29%
Uomini 43.8%

Soli



Donne 49.2%
Uomini 25.7%

Convivono o sono vicini ai figli

20.9%

vicini ai figli

15.1%

vicini ai figli

25.8%

vicini ai figli

COME STANNO

3 o più malattie croniche



Donne 48.1%
Uomini 30.7%

Grovi limitazioni attività quotidiane



Donne 24.1%
Uomini 19%

BENESSERE AI TEMPI DEL COVID

Avere abitazioni con spazi esterni

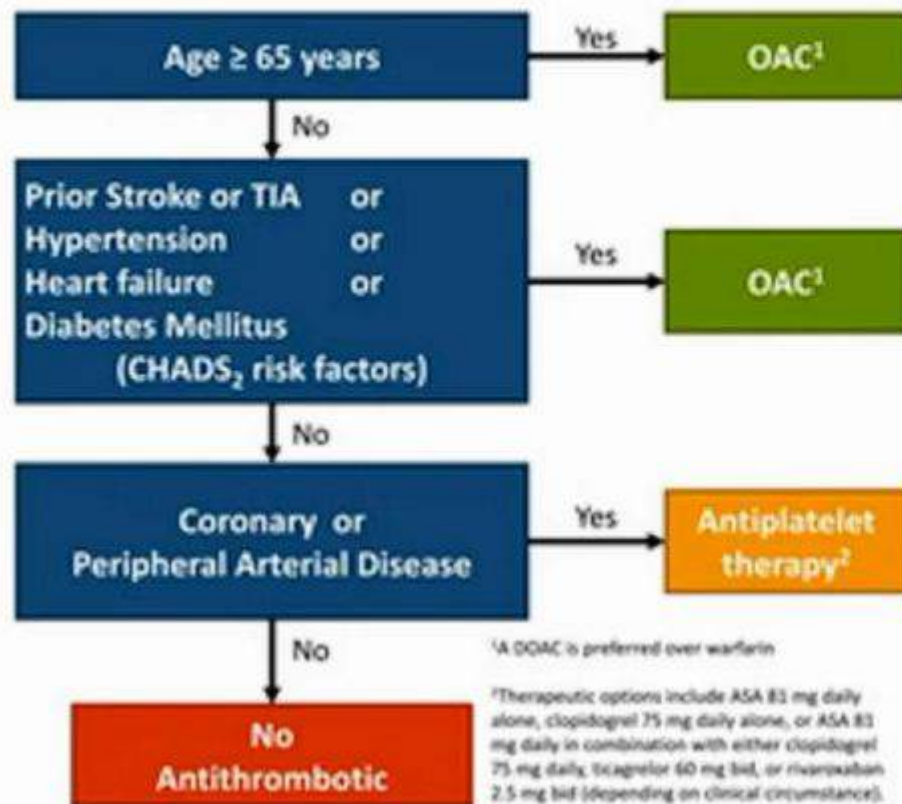


Avere un cane



Fonte: ISTAT https://www.istat.it/files/2020/04/statistiche_societ_02_2020.pdf

La terapia antitrombotica nei pazienti con FA e $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}=0$



I pazienti $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}=0$ sono circa il 20% di tutti i fibrillanti¹.

In questi pazienti il rischio di stroke è 0.5-1.4%/anno².

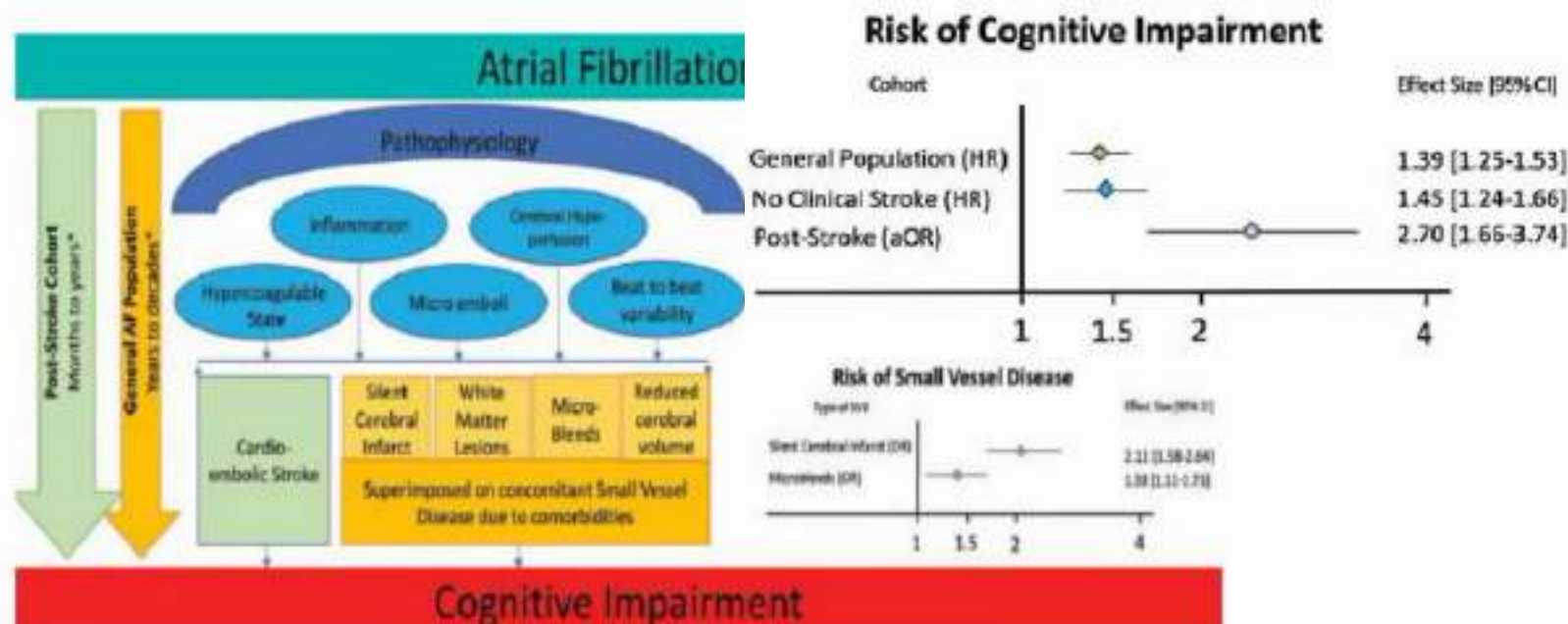
1. Olesen JB et al. Chest. 2012;141(1):147-153.

2. Taillandier S et al J Cardiovasc Electrophysiol 2012;23:708-13.

Non solo stroke ed embolia sistemica nel paziente FA: il rischio demenza e deterioramento cognitivo

Predictive role of atrial fibrillation in cognitive decline: a systematic review and meta-analysis of 2.8 million individuals

Metanalisi di 36 studi che riportavano le modificazioni neurologiche nei pazienti FA



Il rischio demenza e deterioramento cognitivo in funzione dell'età

Lo studio di Rotterdam: incidenza di demenza nei 6514 partecipanti con FA al basale (prevalenti) o che la sviluppavano nel follow-up (incidenti) di 20 anni

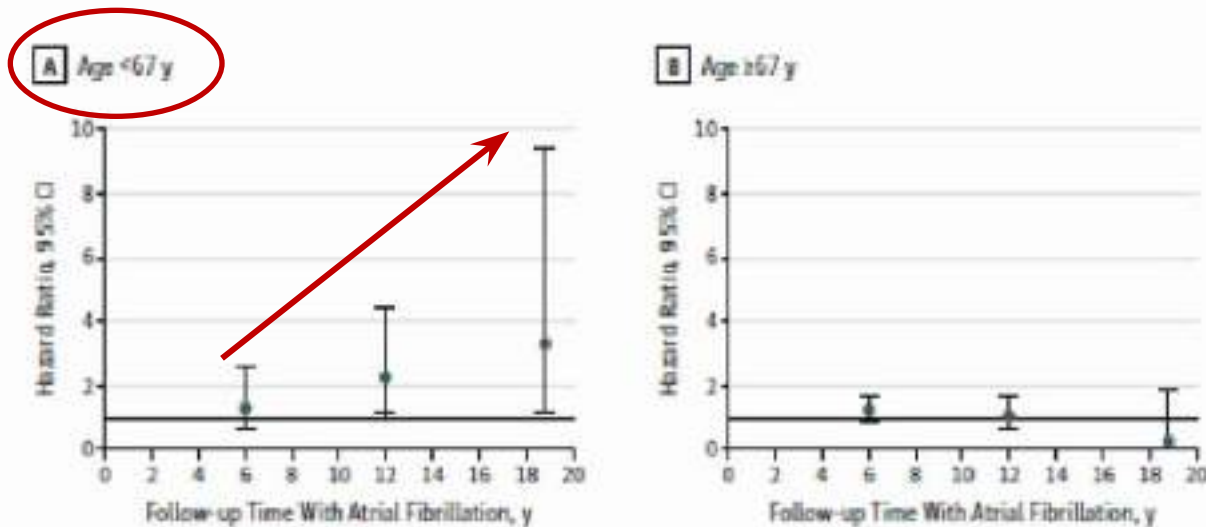
Atrial Fibrillation and the Risk of Dementia, Stratified for Age at Median*

Characteristic	Dementia, HR (95% CI)			
	No./Total No. (%) ^a	Age, <67 y	No./Total No. (%) ^b	Age, ≥67 y
Atrial fibrillation				
Prevalent	213/3096 (6.9)	1.91 (0.85-4.26)	781/3418 (22.8)	1.28 (0.97-1.70)
Incident	206/3049 (6.8)	1.81 (1.11-2.94)	726/3145 (23.1)	1.12 (0.85-1.46)

de Bruijn RFAG et al. JAMA Neurol. 2015;72:1288-1294

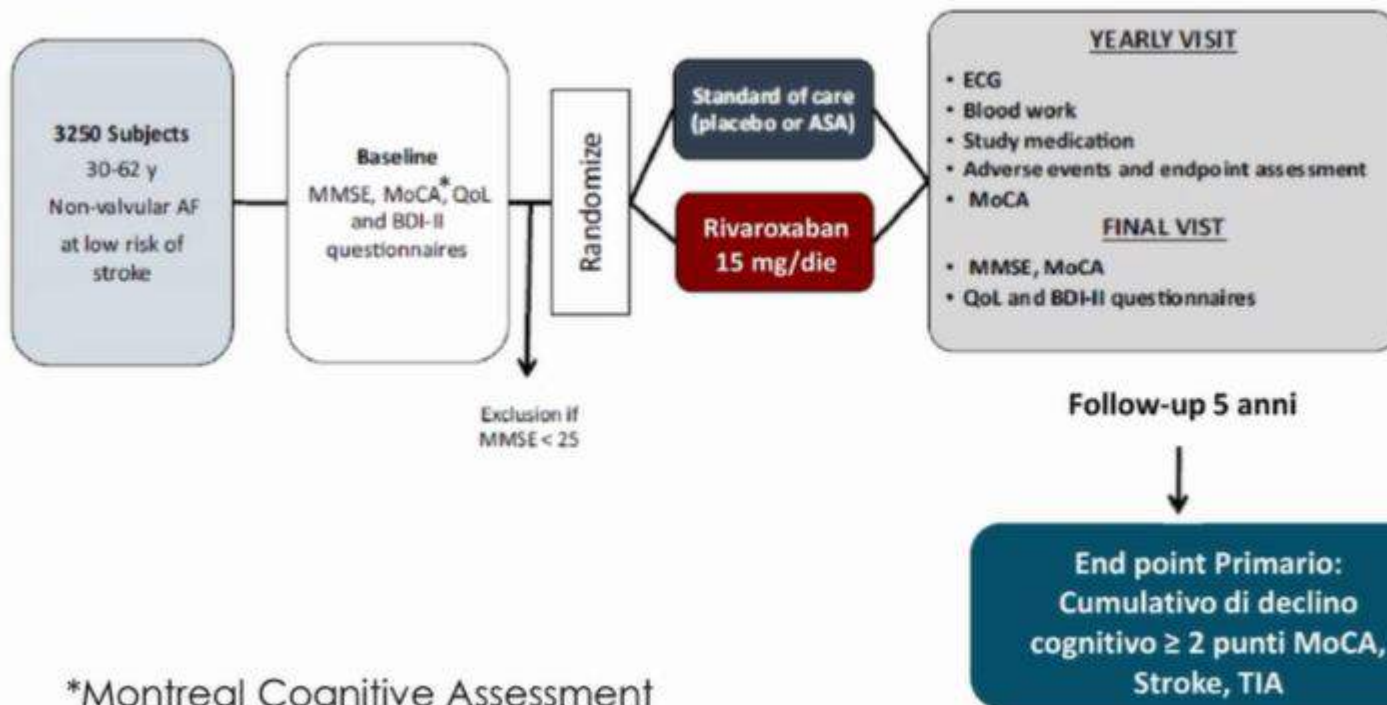
Il rischio demenza e deterioramento cognitivo in funzione dell'età

Lo studio di Rotterdam: incidenza di demenza nei 6514 partecipanti con FA al basale (prevalenti) o che la sviluppavano nel follow-up (incidenti) di 20 anni



BRAIN-AF: il disegno dello studio

53 centri in Canada



Lo studio BRAIN-AF: le caratteristiche basali

Studio interrotto precocemente dopo inclusione di 1235
pazienti e 3.7 anni follow-up

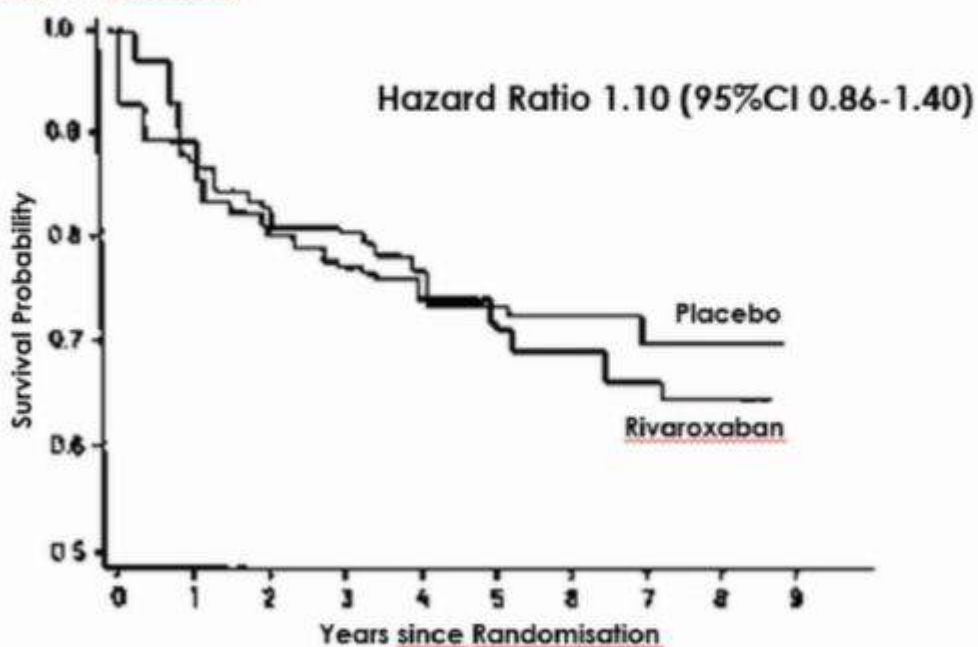
Caratteristiche basali

	Rivaroxaban (N = 611)	Placebo (N= 624)
Età	53,4 ± 7,5	53,5 ± 7,0
Donne	163 (26,7)	153 (24,5)
Caucasici	588 (96,2)	593 (95,0)
Fenotipo FA		
Parossistica	481 (78,7)	488 (78,2)
Persistente	72 (11,8)	68 (10,6)
Permanente	56 (9,5)	70 (11,2)
Vasculopatia	28 (4,6)	23 (3,7)
Fumo	71 (11,6)	66 (10,6)
OSAS	116 (19,0)	113 (18,1)
FEVS %	59,9 ± 5,4	59,7 ± 5,7
Volume atrio - ml/m ²	36,2 ± 17,6	36,8 ± 20,3
BMI	29,3 ± 5,4	29,3 ± 5,5
Scolarità (anni)	15,1 ± 3,4	15,3 ± 3,2
Consumo alcool	197 (32,2)	206 (33)

Rivard L presented at American Heart Association 2024 Scientific Sessions

Lo studio BRAIN-AF: i risultati relativi all'endpoint primario

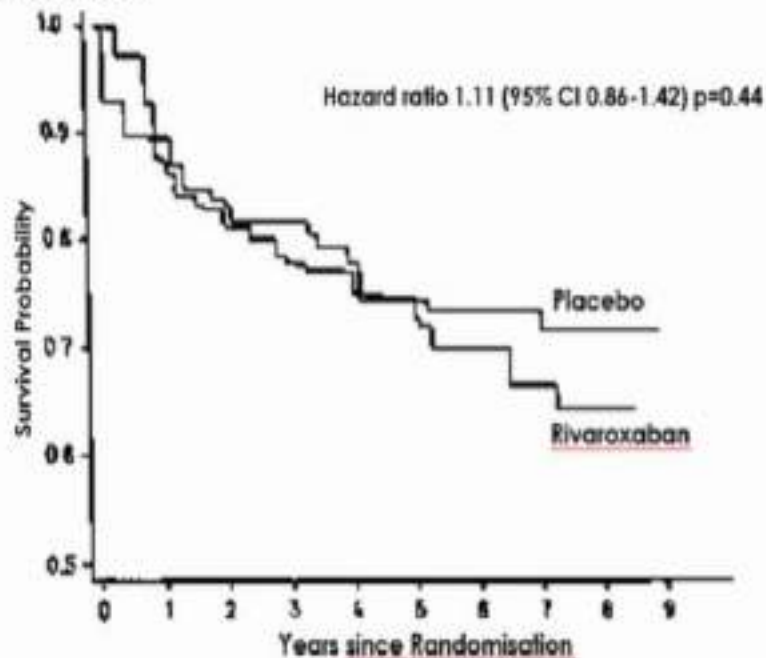
Main ITT analysis



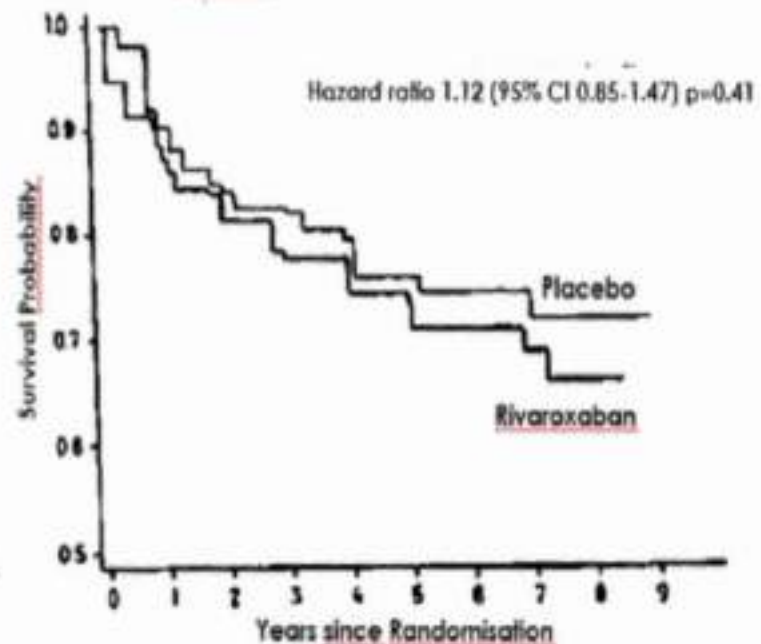
Rivard L presented at American Heart Association 2024 Scientific Sessions

Lo studio BRAIN-AF: i risultati relativi all'endpoint primario, sensitivity analysis

Modified ITT



On Treatment analysis



Lo studio BRAIN-AF: i risultati relativi agli endpoint secondari

Stroke, TIA, embolia sistemica: 2.5 rivaroxaban vs 2.7 placebo

Emorragie maggiori: 0.3 rivaroxaban vs 0.8 placebo

Percentuale complessiva di pazienti con declino cognitivo ($\geq$ punti MoCA): 18%

FA e rischio demenza: serve un DOAC?

I risultati dello studio BRAIN AF



CHA₂DS₂-VASc = 0

I pazienti FA CHA₂DS₂-VASc = 0 non sono candidabili alla terapia anticoagulante orale.

La FA comporta un rischio aumentato di deterioramento cognitivo e demenza, in particolare nei soggetti più giovani.

La terapia anticoagulante orale potrebbe svolgere un ruolo protettivo nei confronti del declino cognitivo

CONCLUSIONI



Lo studio BRAIN-AF è stato disegnato per valutare se rivaroxaban alla dose di 15 mg/die potesse ridurre il rischio di declino cognitivo, stroke o TIA in soggetti con FA a basso rischio, non candidabili secondo LLGG alla terapia OAC



Lo studio BRAIN-AF è stato interrotto precocemente per futilità. Rivaroxaban a dose di 15 mg/die non ha ridotto l'endpoint primario dello studio e non ha comportato eccesso di sanguinamenti.

La percentuale complessiva di declino cognitivo osservata, il 18%, conferma che questi soggetti sono a rischio aumentato.

Paziente Fragile

G. GERONTOI, 2006; 44: 255-259

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO
REVIEW

L'anziano fragile e il paziente anziano fragile: problema solo terminologico?

Frail elderly and frail old patient: only semantic difference?

M. FORONI, C. MUSSI, E. ERZILI, G. SALVIOLI

Cattedra di Geriatria e Gerontologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Nuovo Ospedale Civile
"S. Agostino-Estense", Baggiovara di Modena

Fig. 1. La figura mostra come la fragilità sia un concetto diverso dalla disabilità e l'importanza di un suo precoce riconoscimento e intervento.



Condizione di vulnerabilità con prevedibili conseguenze : immobilità ,ospedalizzazione, istituzionalizzazione , mortalità)

Caratteristiche della fragilità basata su criteri prevalentemente funzionali.

- Perdita di peso (10 libbre nell'ultimo anno – pari a 4,5 kg)
 - Affaticamento (*self-reported*) (fatica in almeno 3 giorni/settimana)
 - Riduzione della forza muscolare (*hand-grip*) (meno di 13 e 7,5 libbre nel M e F – sono 5,85 e 3,37 kg nel M e F, rispettivamente)
 - Ridotta attività fisica (valutabile con PASE-*Physical Activity Scale for the Elderly*)
 - Riduzione della velocità del cammino (percorso noto: più di 7 sec. a percorrere 4,57 metri)
-

C'è fragilità quando sono presenti almeno 3 dei 5 item riportati.

Quando sono presenti meno di 3 item si può parlare di pre-frail.

M: maschio; F: femmina

Percorso clinico decisionale nel paziente anziano fragile con fibrillazione atriale: la proposta di un gruppo di lavoro multidisciplinare

Niccolò Marchionni¹, Stefano Fumagalli², Mario Bo³, Alessandro Boccanelli⁴, Giuseppe Boriani⁵,
Andrea Rubboli⁶, Francesco Violi⁷, Giuseppe Di Pasquale⁸

¹Dipartimento Cardioracovascolare, A.O.U. Careggi, e Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi, Firenze

²Unità di Terapia Intensiva Geriatrica e Unità di Aritmologia Geriatrica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica,
Università degli Studi di Firenze, A.O.U. Careggi, Firenze

³Sezione di Geriatria, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino,
A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Molinette, Torino

⁴UniCamillus International University of Health Sciences, Roma

⁵Divisione di Cardiologia, A.O.U. Modena, e Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze,
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

⁶Dipartimento Cardiovascolare - AUSL Romagna, U.O. Cardiologia, Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna

⁷Medicina Interna, Sapienza Università di Roma, Roma

⁸Direzione Sanitaria, Azienda USL di Bologna

PROGETTO FAST

NOAC use in frail patients

Very Fit	People who are robust, acti
Well	People who have no active dise
Managing Well	Often, they exercise or are very
	People whose medical proble
	active beyond routine walking.
Vulnerable	While not dependent on other
	A common complaint is being “
Mildly Frail	These people often have more
	with ADLs (finances, transp
	Typically, mild frailty progres
	alone, meal preparation and ho
Moderately Frail	People need help with all out
	they often have problems with
	need minimal assistance (cuing
Severely Frail	Completely dependent for per
	cognitive). Even so, they seem
	months).
Very Severely Frail	Completely dependent, approa
	recover even from a minor illne
Terminally Ill	Approaching the end of life. Th
	expectancy <6 months, who ar

 1 – MOLTO IN FORMA Persona forte, attiva, energica e motivata. Pratica regolare esercizio fisico e appartiene alla categoria di persone più in forma fra la propria fascia di età.	 6 – MODERATAMENTE FRAGILE Queste persone hanno bisogno di assistenza in tutte le attività esterne alla casa e nella gestione delle finanze. Spesso hanno difficoltà a salire le scale, hanno bisogno di aiuto per lavarsi e possono avere bisogno di aiuto per vestirsi.
 2 – IN FORMA Persone che non hanno sintomi di malattia attivi, ma che sono meno in forma rispetto alle persone della categoria 1. Praticano spesso esercizio fisico e sono a volte molto attive, a seconda della stagione.	 7 – MOLTO FRAGILE Completamente dipendenti per la cura personale, per qualunque tipo di causa (fisica o cognitiva). Tuttavia, sembrano stabili e non ad alto rischio di morte (entro 36 mesi).
 3 – SE LA CAVA BENE Persone i cui problemi medici sono ben monitorati, ma non sono però regolarmente attive al di fuori della normale deambulazione quotidiana esterna.	 8 – FRAGILITÀ MOLTO GRAVE Queste persone si avvicinano al decesso e sono completamente dipendenti dagli altri. Se si ammalassero di qualsiasi malattia, molto probabilmente non riuscirebbero a riprendersi.
 4 – SE LA CAVA ABBASTANZA BENE Anche se non dipendenti dall'aiuto degli altri nella vita quotidiana, queste persone sono spesso limitate nelle loro attività a causa di sintomi di malattia. Spesso lamentano di sentirsi «rallentati» e/o stanchi durante il giorno.	 9 – MALATO TERMINALE Queste persone hanno un'aspettativa di vita <6 mesi e si avvicinano alla fine della vita, anche se la loro condizione non è così marcatamente visibile.
 5 – LEGGERMENTE FRAGILE Persone spesso evidentemente rallentate nei movimenti e nelle attività più impegnative della vita quotidiana (es. gestione delle finanze, gestione dei farmaci) e hanno bisogno di aiuto. Sono in genere sempre più limitate nello shopping, nella deambulazione autonoma, nella preparazione dei pasti e nei lavori domestici.	

The 'Canadian Study of Health and Aging' (CHSA) Clinical Frailty Scale, based on comprehensive geriatric assessment including structured interview (<http://www.csha.ca> and Ref.³³⁸). The decision to anticoagulate frail patients depends on multiple aspects (see text for details). While fit or mild frailty per se generally does not pose a problem (green), severe frailty and terminal illness typically indicate a contraindication to anticoagulation (red).

Cambiamenti nelle attività quotidiane	Cadute	Sincope o svenimenti
Problemi alla testa e al collo	Problemi dell'umore	Mal di testa
Scarso tono muscolare del collo	Tristezza, abbattimento, depressione	Problemi cerebrovascolari
Bradichinesia facciale	Storia di stati depressivi	Storia di ictus
Problemi a vestirsi	Stanchezza cronica	Storia di diabete mellito
Problemi a farsi il bagno	Depressione (diagnosi di)	Iperensione arteriosa
Problemi nell'igiene personale	Disturbi del sonno	Perdita dei polsi periferici
Incontinenza urinaria	Agitazione	Problemi cardiaci
Problemi ad andare in bagno	Disturbi della memoria	Infarto miocardico
Difficoltà nel transito intestinale	Indebolimento della memoria a breve termine	Aritmia
Problemi rettali	Indebolimento della memoria a lungo termine	Insufficienza cardiaca congestizia
Problemi gastrointestinali	Disturbi delle funzioni mentali generali	Problemi ai polmoni
Problemi a cucinare	Disturbi cognitivi iniziali	Problemi respiratori
Problemi di suzione	Confusione o delirium	Anamnesi di malattia della tiroide
Problemi a uscire da solo	Tratti paranoici	Problemi della tiroide
Motilità compromessa	Storia rilevante di disturbi cognitivi	Problemi della pelle
Problemi muscoloscheletrici	Alterazione della sensibilità vibratoria	Tumori maligni
Bradichinesia degli arti	Tremore a riposo	Problemi al seno
Scarso tono muscolare degli arti	Tremore posturale	Problemi addominali
Scarso coordinamento degli arti	Tremore intenzionale	Presenza di riflesso del muso*
Scarso coordinamento del busto	Familiarità di malattie degenerative	Presenza di riflesso palmo-mentoniero**
Scarso mantenimento della postura	Crisi epilettiche parziali complesse	
Andatura irregolare	Crisi epilettiche generalizzate	

* protrusione delle labbra alla percussione dell'orbivolare della bocca

**volgimento del capo con contrazione dei muscoli del mento verso il palmo stimolato da pressione

Fragilità come fattore generale

70 determinanti per la costruzione di un Frailty Index (FI), di queste 30-40 necessarie per costruire FI.

Ricodifica

- 0 (assenza), 1 (presenza)
- 0, 0.5, 1 (severità)
- 0, 0.33, 0.67, 1.0 (severità)

FI = n/n sintomi [7/70 = 0.1]

La fragilità relativa di un paziente può essere calcolata come differenza percentuale dal punteggio medio della popolazione della stessa età.

Fit, completa autonomia
RACCOMANDATA Indipendentemente dall'età
Fenotipo fragile o pre-fragile, CFS <5 Autonomia preservata (B-ADL >2) Impairment cognitivo (MMSE >18/30)
DA CONSIDERARE
Severo deterioramento cognitivo (MMSE <18) e/o perdita di autonomia (B-ADL >2) e/o ridotta aspettanza di vita (CFS >6) Nessuna evidenza di beneficio clinico
SCORAGGIATA

Tabella 2. Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ).

Domande	Giusto	Sbagliato
1. Che giorno è oggi? (gg/mm/aa)	0	1
2. Che giorno della settimana?	0	1
3. Qual è il nome di questo posto?	0	1
4. Qual è il suo numero di telefono?	0	1
5. Quanti anni ha?	0	1
6. Quando è nato?	0	1
7. Chi è l'attuale Presidente della Repubblica/Papa?	0	1
8. Chi era il precedente Presidente della Repubblica/Papa?	0	1
9. Quale era il cognome di sua mamma prima di sposarsi?	0	1
10. Faccia "20 - 3" e poi -3 fino a 2	0	1
Numero totale di errori		

FA nel setting oncologico



ESC

European Society
of Cardiology

European Journal of Preventive Cardiology (2021) **28**, 608–610
doi:10.1093/eurjpc/zwaa087

INVITED EDITORIAL

Anticoagulation for atrial fibrillation in active cancer: what the cardiologists think

Dimitrios Farmakis*

University of Cyprus Medical School, Shakolas Educational Center for Clinical Medicine, Palaioi dromos Lefkosias Lemesou No. 215/6, 2029 Aglantzia, Nicosia, Cyprus

Online publish-ahead-of-print 30 November 2020

FA e Cancro

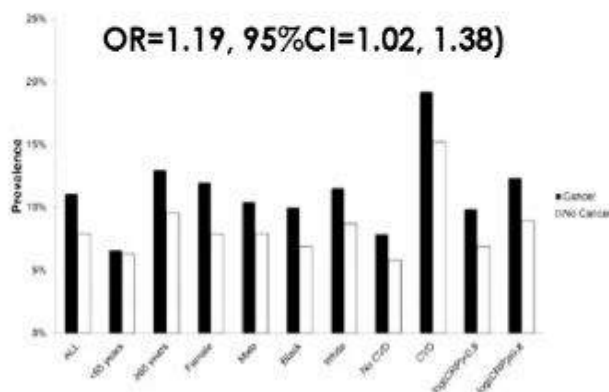
- *Il cancro è un'importante condizione associata allo sviluppo della FA.*
- *Infiammazione sistemica + tossicità dei chemioterapici + stato pro trombotico relativo al cancro + l'età anagrafica –*
- *FA e Cancro sono fattori di rischio indipendenti per ictus*

FA nei pazienti con cancro: quale terapia anticoagulante e quando.

Risultati del registro BLITZ-AF Cancer e dintorni

FA e Cancro: i fatti

Aumentato rischio di FA nei pazienti con cancro
OR=1.19, 95%CI=1.02, 1.38)



O'Neal WT et al Am J Cardiol. 2015; 115: 1090-1094.

Aumentato rischio di eventi nei pazienti con FA e cancro

→ All-cause death	2.00 (1.99-2.01)
Cardiovascular death	1.01 (0.99-1.02)
Cardiovascular death (with noncardiovascular death as competing risk)	—
Ischemic stroke	0.95 (0.93-0.97)
Ischemic stroke (with all-cause death as competing risk)	—
→ Major bleeding events	1.27 (1.26-1.28)
Intracranial hemorrhage	1.07 (1.05-1.10)

Pastori D et al Cancer 2021;127:2122-2129

FA e Cancro: i fatti

Attitudine al trattamento anticoagulante nei pazienti con cancro ed FA

		2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018	Total	No anticoagulants
Cohort 1 N=181	No anticoagulants	3	1	13	7	13	11	48	27%
	LMWH	0	0	4	3	6	6	19	
	VKA	3	11	21	24	13	12	84	
	DOAC	0	0	0	3	9	18	30	
Cohort 2 N=361	No anticoagulants	11	3	9	9	9	14	55	15%
	LMWH	1	0	3	1	4	1	10	
	VKA	27	36	53	44	50	58	268	
	DOAC	0	0	1	1	7	19	28	

Complessivamente nessun anticoagulante nel 19% dei casi

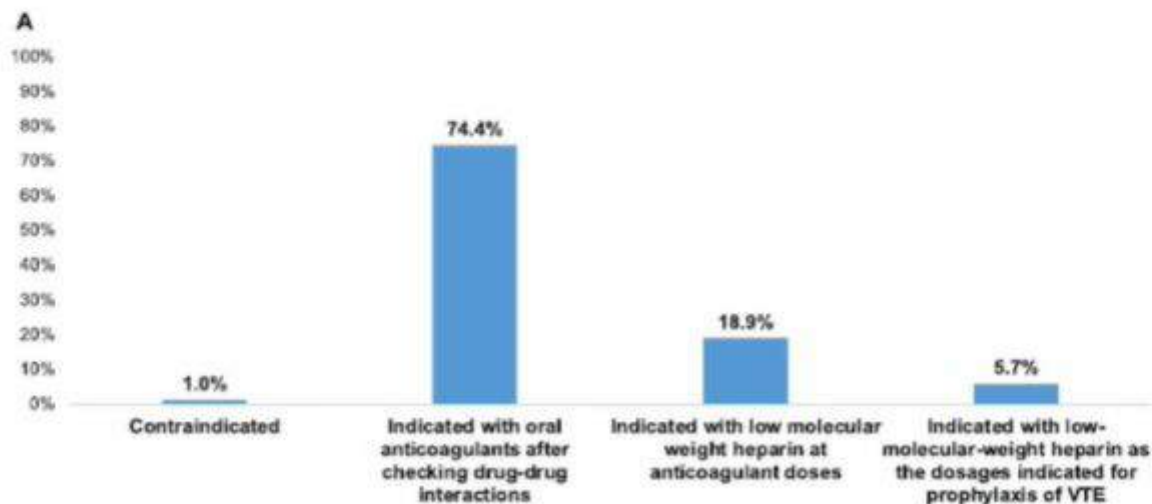
Chu G et al ISTH Congress 2022 Abstract PB2074.

FA e Cancro: l'approccio dei cardiologi

Una survey europea

960 medici (larga maggioranza cardiologi) rispondenti tra ottobre e dicembre 2019

In un paziente con FA e cancro e un CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , senza metastasi cerebrali cosa ne pensi dell'anticoagulazione?

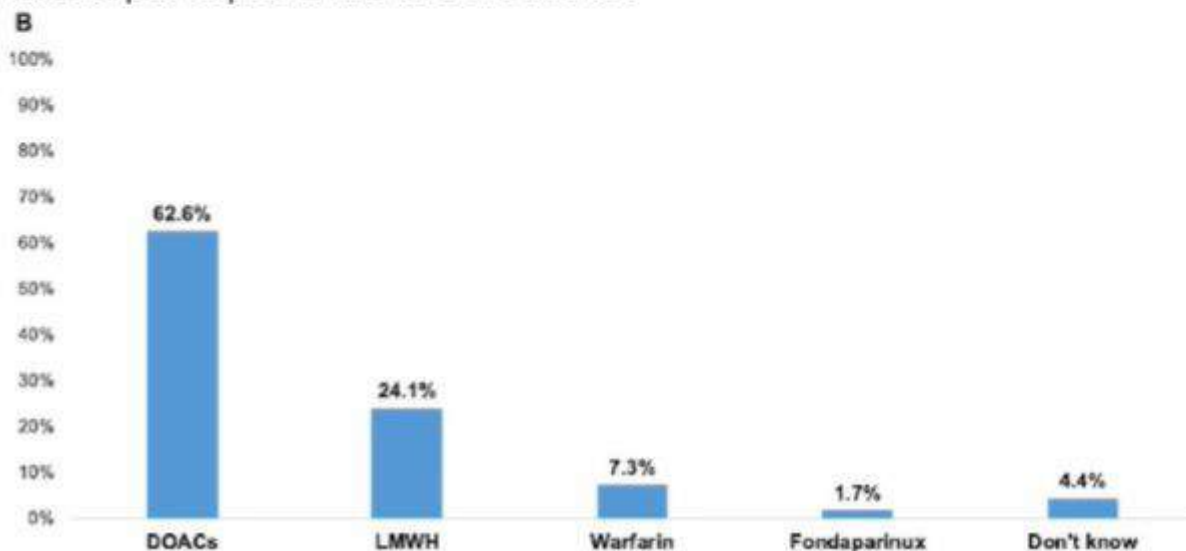


FA e Cancro: l'approccio dei cardiologi

Una survey europea

960 medici (larga maggioranza cardiologi) rispondenti tra ottobre e dicembre 2019

In un paziente con FA e cancro e un CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , quale anticoagulante è indicato per la prevenzione dello stroke?



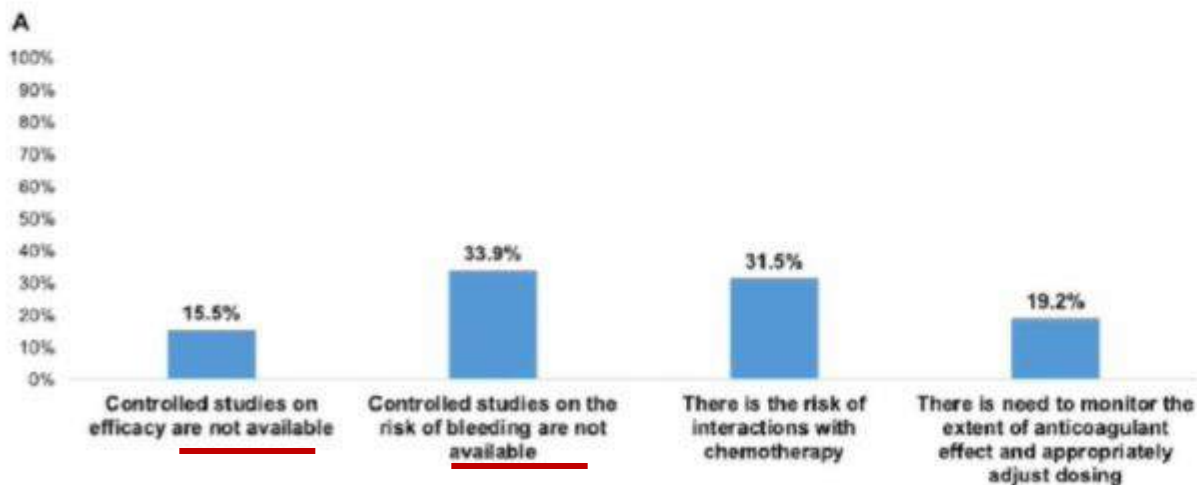
Boriani G et al Eur Heart J 2021; 42: 611-621.

FA e Cancro: l'approccio dei cardiologi

Una survey europea

960 medici (larga maggioranza cardiologi) rispondenti tra ottobre e dicembre 2019

Quali sono le limitazioni più importanti nella prevenzione dello stroke nei pazienti con cancro ed FA?

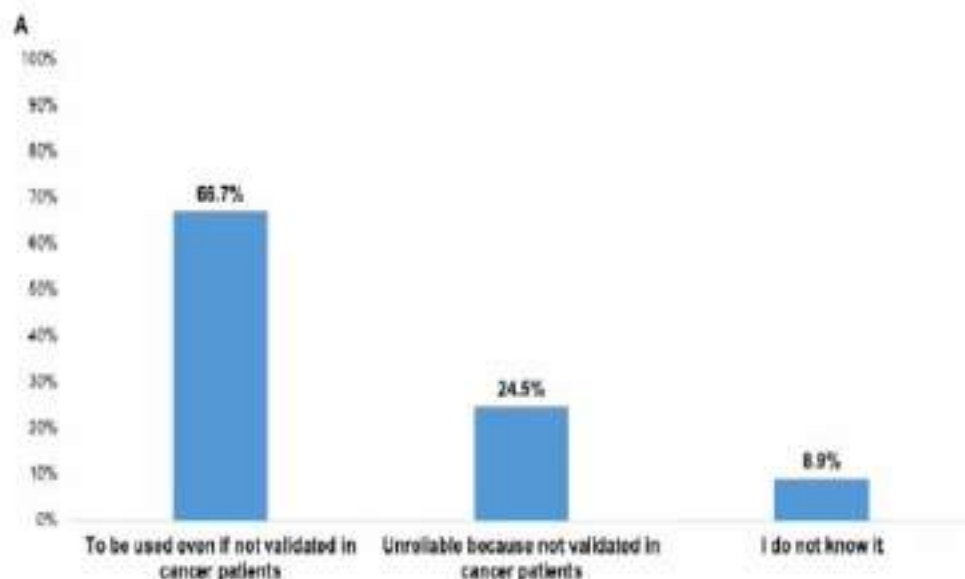


FA e Cancro: l'approccio dei cardiologi

Una survey europea

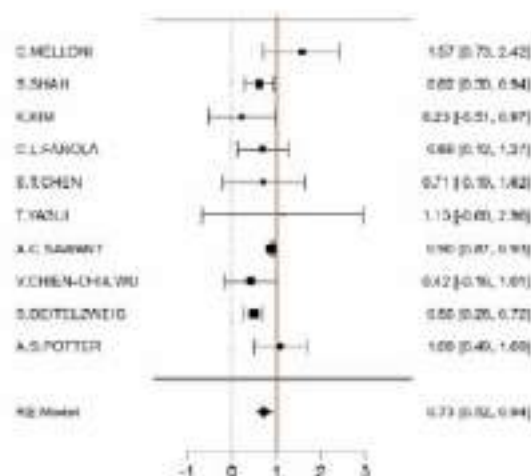
960 medici (larga maggioranza cardiologi) rispondenti tra ottobre e dicembre 2019

Cosa pensi dell'uso del CHA₂DS₂-VASc nei pazienti oncologici con FA?

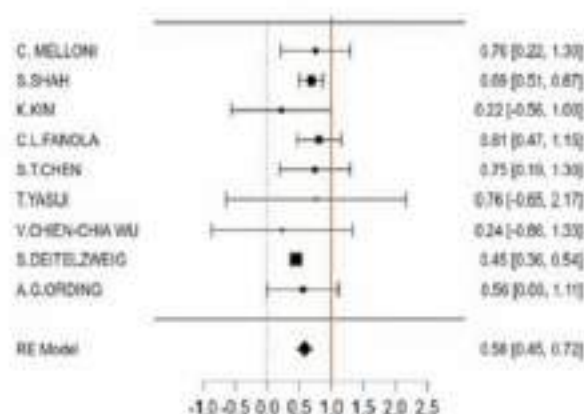


Revisione sistematica e meta-analisi della terapia anticoagulante orale (DOAC vs Warfarin) nei pazienti affetti da cancro ed FA

11 studi. 266,865 pazienti



Riduzione dello stroke del 27% (OR 0.73 CI 95% 0.52–0.94) nei trattati con DOAC



Riduzione dei sanguinamenti maggiori del 42% (OR 0.58 CI 95% 0.45–0.72) nei trattati con DOAC

Caratteristiche e gestione dei pazienti oncologici con Fibrillazione Atriale

Il registro BLITZ-AF



**1,514 Patients Enrolled in 112 Centers
Across 6 Countries**

Cardiovascular disease was present in
the majority of the cohort:

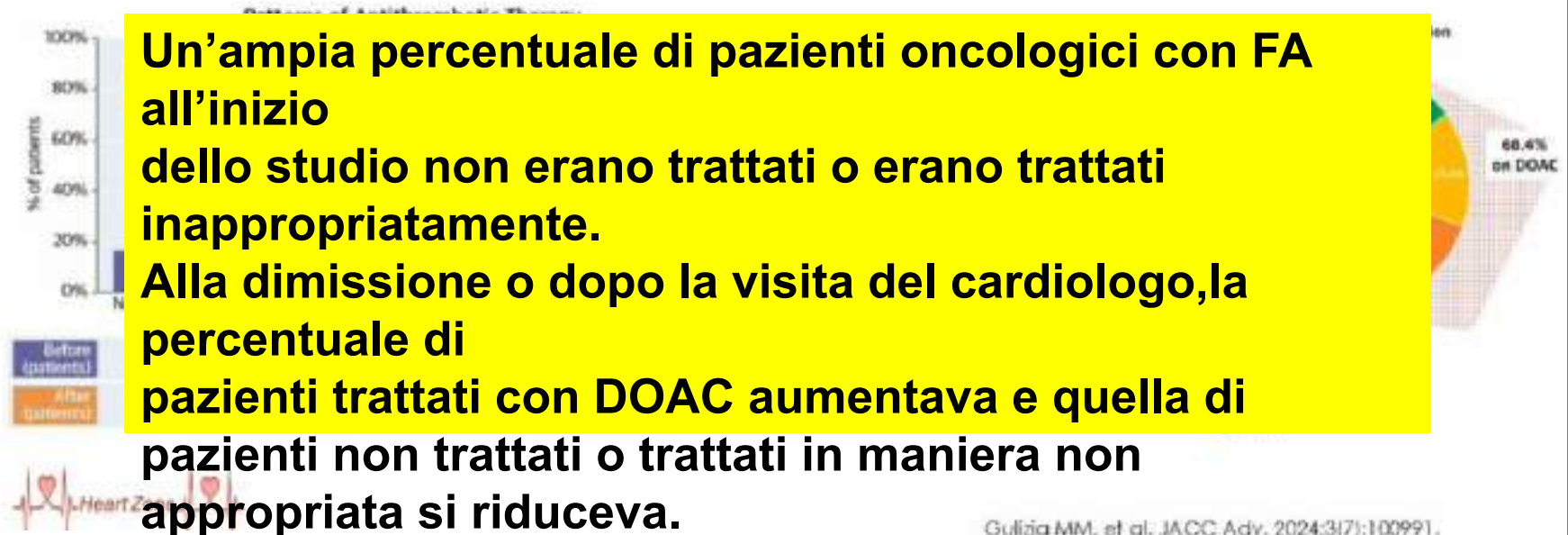
39%, Valvular heart disease

21%, Heart failure

18%, Coronary artery disease

A history of thromboembolic (13.9%)
and haemorrhagic events (10.4%)
was common

Caratteristiche e gestione dei pazienti oncologici con Fibrillazione Atriale Il registro BLITZ-AF



Gulizia MM, et al. JACC Adv. 2024;3(7):100991.



I pazienti oncologici con FA non sono stati studiati nei grandi trial con i DOAC, le LLGG non forniscono raccomandazioni in questo setting o le raccomandazioni sono di grado debole

CONCLUSIONI

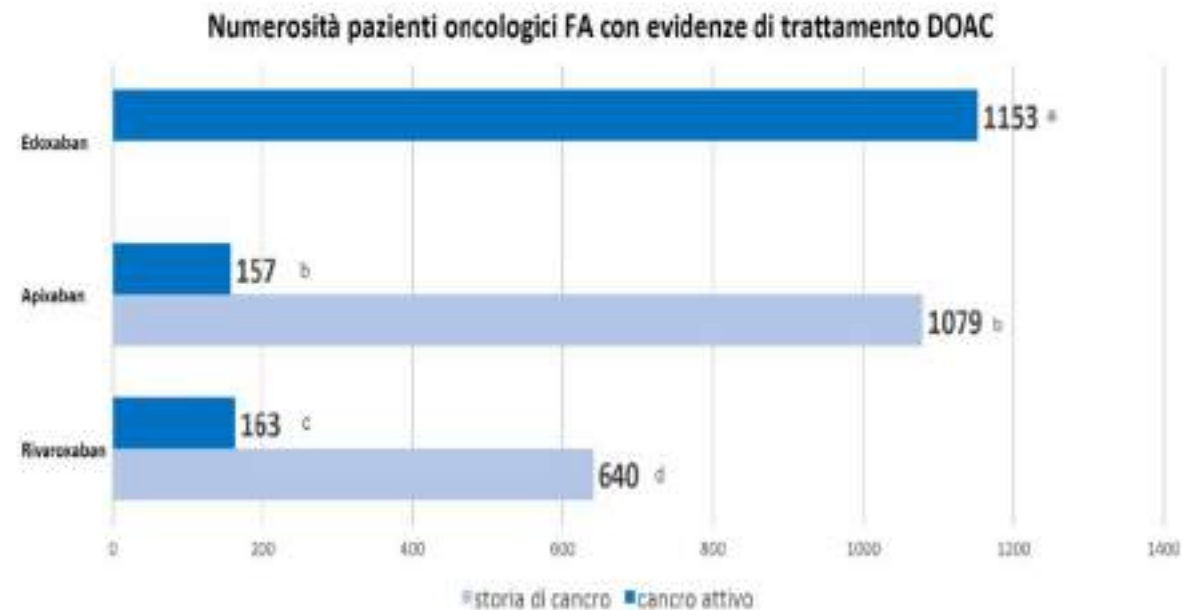


Molti pazienti nella pratica clinica sono non trattati con anticoagulanti orali o trattati in maniera inappropriata con antitrombotici



Il registro BLITZ-AF cancer ha dimostrato che un trattamento più appropriata può essere erogato a questi pazienti, sempre tenendo presenti le possibili interazioni delle terapie anti-cancro con gli anticoagulanti.

FA e Cancro: Evidenze sull'uso dei NOAC



a: sottanalisi ENGAGE-AF - Fanola et al. JACC 2017; 2017; 69(11) Suppl. ACC 2017

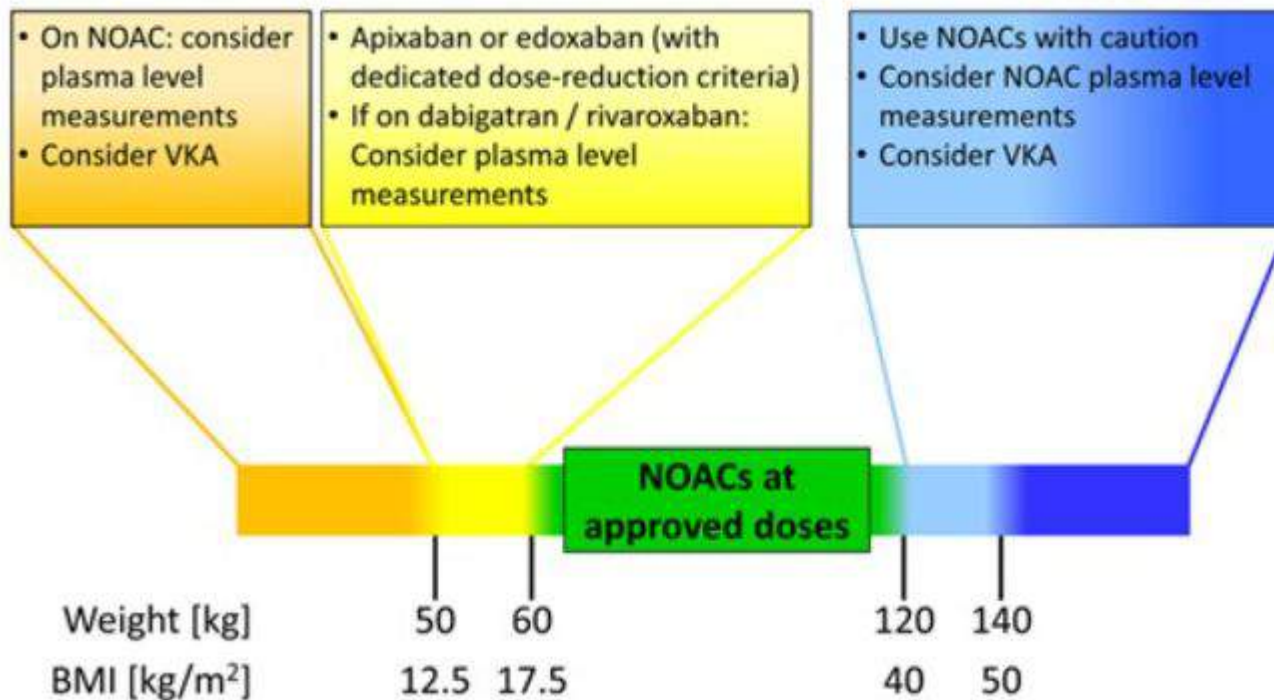
b: sottanalisi ARISTOTLE - Melloni et al. Am J Med 2017;130:1440-1448

c: Studio osservazionale monocentrico - Laube et al. Am J Cardiol 2017;120:213-217

d: sottanalisi ROCKET-AF - Chen et al. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2019;5(2):145-152

Tips and Tricks

NOACs and BMI



ESC

European Society
of Cardiology

Europace (2021) **23**, 1612–1676
doi:10.1093/europace/euab065

POSITION PAPER

EHRA Practical Guide

Cardioembolic stroke prophylaxis in NVAf	Obese patients	Rivaroxaban	Efficacy and safety may be comparable to VKAs
		Apixaban	Efficacy and safety may be comparable to VKAs
		Dabigatran	Limited data
		Edoxaban	Efficacy may be comparable to VKAs, but increased risk of bleeding

	Underweight patients	Rivaroxaban	Limited data
		Apixaban	Safety and efficacy may be comparable to VKAs
		Dabigatran	Limited data on efficacy, but increased risk of bleeding
		Edoxaban	Safety and efficacy may be comparable to VKAs, mainly for reduced dosage

Note: obese patients: BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; underweight patients: $< 18.5 \text{ kg/m}^2$.

NOAC and Liver disease

NOAC in patients with liver disease

Baseline assessment:

- H/o thromboembolism or bleeding?
- Relevant co-medications and over-the-counter drugs?
- CBC, liver function test, PT/INR, aPTT, renal function
- High bleeding risk (e.g., H/o major bleeding (varices), uncontrolled alcohol intake, etc.)?

Highest risk
patients →

Consider no anticoagulation /
evaluate alternative stroke
prevention strategy

All other patients ↓

Parameter	1 point	2 points	3 points
Encephalopathy	No	Grade 1-2	Grade 3-4
Ascites	No	Mild	≥ Moderate
Bilirubin	<2 mg/dL <34 μmol/L	2-3 mg/dL 34-50 μmol/L	>3 mg/dL >50 μmol/L
Albumin	>3.5 g/dL >35 g/L	2.8-3.5 g/dL 28-35 g/L	<2.8 g/dL <28 g/dL
INR	< 1.7	1.71-2.30	>2.30

NOAC use recommendations in liver disease			
	A (<7 pts)	B (7-9 pts)	C (>9 pts)
Dabigatran	Normal dose	Use with caution	Not recommended
Apixaban			
Edoxaban			
Rivaroxaban		Not recommended	

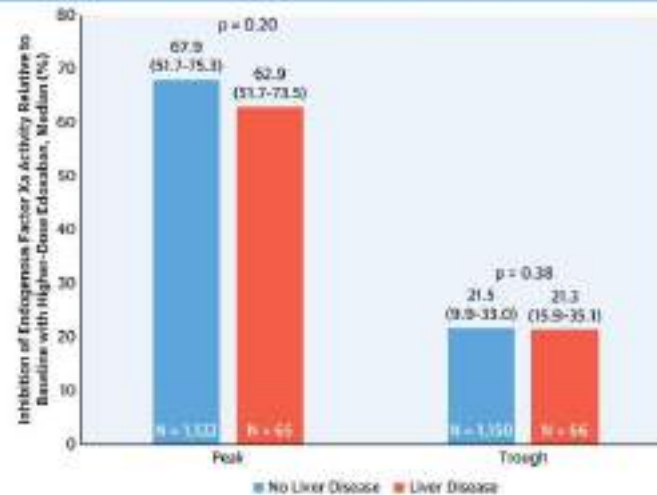
- ✓ Assess Child-Pugh score
- ✓ Check NOAC use recommendations in liver disease
- ✓ Check for drug-drug interactions
- ✓ Discuss in multidisciplinary team

Close follow-up (see also page 7)

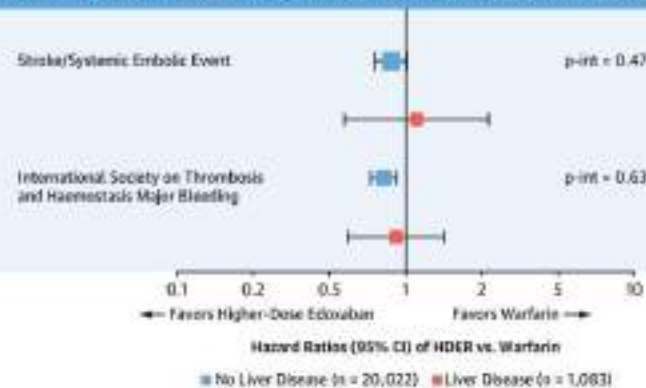
- Signs of (occult) bleeding?
- Adherence? Side effects?
- (New) co-medications, incl. NSAIDs, aspirin, OTC?
- CBC, liver function, PT/INR, aPTT, renal function
- Continue bleeding risk minimization strategies
- Re-enforce education, incl. alcohol abstinence

CENTRAL ILLUSTRATION: Edoxaban in AF and History of Liver Disease in the ENGAGE-AF TIMI 48 Trial

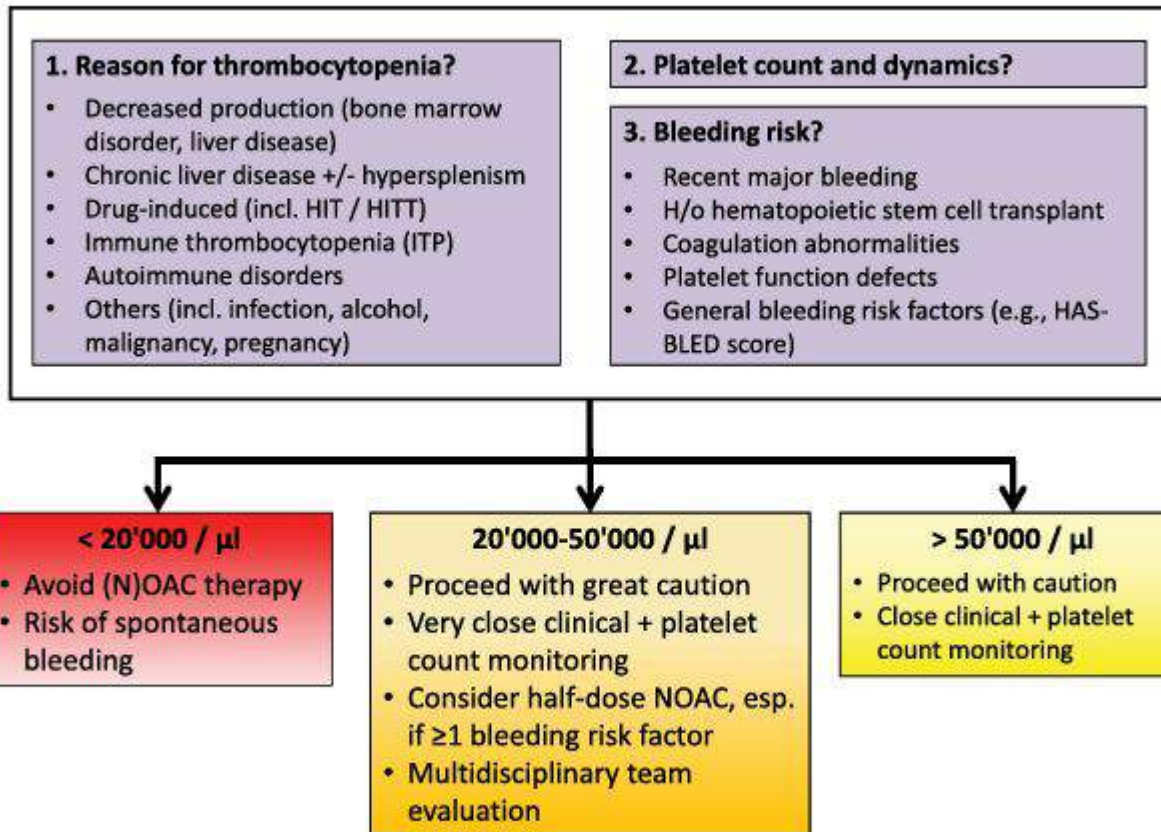
A Similar Factor Xa Inhibition With Edoxaban in Patients With and Without Liver Disease



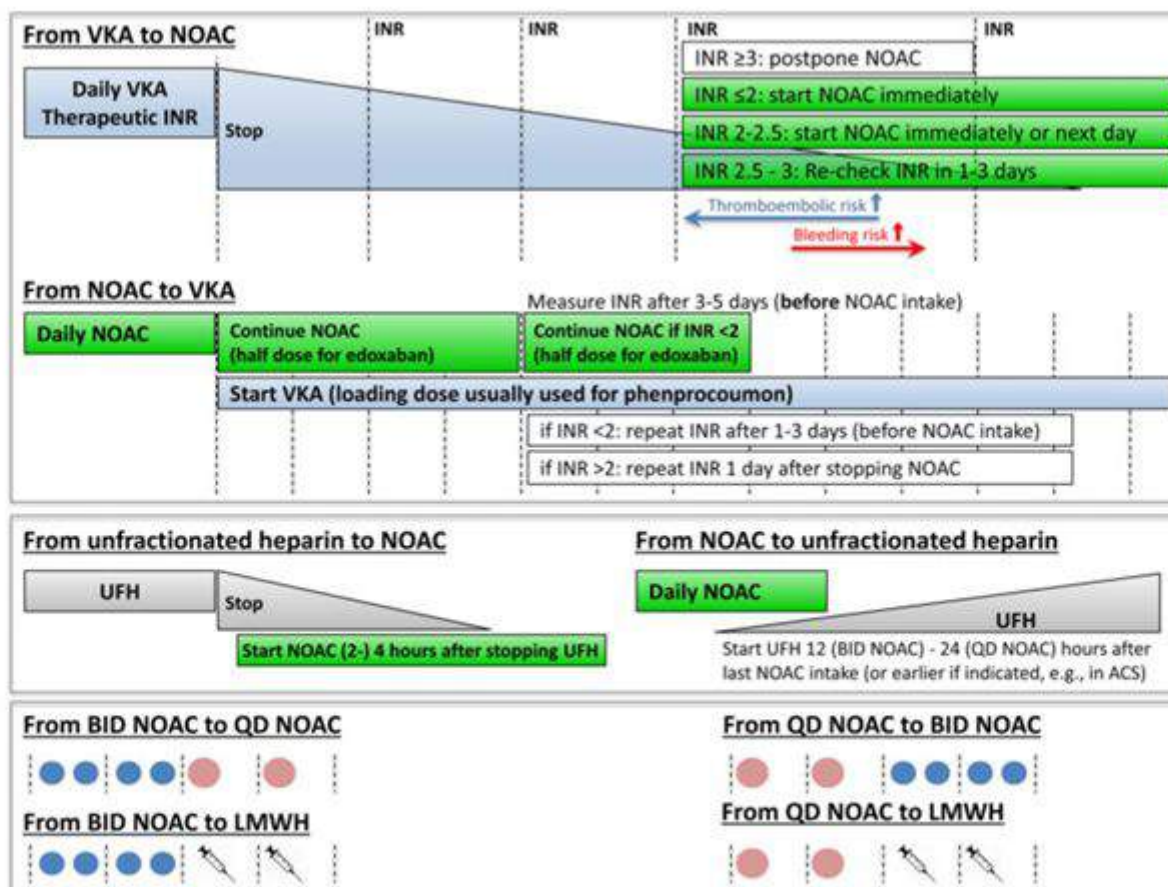
B Similar Effects of Edoxaban in Patients With and Without Liver Disease



Qamar, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(2):179-89.



NOACs in patients with thrombocytopenia. NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant.



Switching between NOACs and other anticoagulants. ACS, acute coronary syndrome; BID, twice daily; INR, international normalized ratio; LMWH, low molecular weight heparin; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; QD, once daily; UFH, unfractionated heparin; VKA, vitamin K antagonist.



ESC

European Society
of Cardiology

Europace (2021) **23**, 1612–1676

doi:10.1093/europace/euab065

POSITION PAPER

EHRA Practical Guide

. Principali controindicazioni/non raccomandazioni all'uso degli anticoagulanti orali diretti condivise da tutti i prodotti.

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Fibrillazione atriale "valvolare" *			
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti - <u>Gravidanza e allattamento</u> - <u>Sindrome antifosfolipidica</u> - Trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante <u>fatta eccezione per specifiche circostanze</u> - Sanguinamento attivo clinicamente significativo. <u>Piastrinopenia <20 000/μl</u>			
Clearance della creatinina <30 ml/min	Clearance della creatinina <15 ml/min		
Lesioni o condizioni considerate un fattore di rischio significativo di sanguinamento maggiore. Possono includere ulcera gastrointestinale in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad elevato rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali			
Malattia epatica severa o che sia associata a coagulopatia a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante			

*Fibrillazione atriale in presenza di protesi valvolari cardiache meccaniche e/o stenosi mitralica reumatica moderata o severa, come da definizione della Società Europea di Cardiologia¹⁸.

Per ulteriori dettagli si raccomanda di fare riferimento ai rispettivi Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti¹⁴⁻¹⁷.

Si può fare a meno dell'anticoagulante dopo Ablazione? Cosa dicono le LLGG



**2024 ESC Guidelines for the
management of atrial fibrillation**

Raccomandazione	Classe	Livello
Si raccomanda di continuare l'anticoagulazione orale dopo l'ablazione della FA in base al punteggio CHA2DS2-VA del paziente e non in base al successo percepito della procedura di ablazione, per prevenire l'ictus ischemico e il tromboembolismo	I	C

**— Recommendations for
management of post-operative AF (see also Evidence
Table 26)**

Recommendations	Class^a	Level^b
Peri-operative amiodarone therapy is recommended where drug therapy is desired to prevent post-operative AF after cardiac surgery. ^{838,839,850,851}	I	A
Concomitant posterior peri-cardiotomy should be considered in patients undergoing cardiac surgery to prevent post-operative AF. ^{845,846}	IIa	B
Long-term oral anticoagulation should be considered in patients with post-operative AF after cardiac and non-cardiac surgery at elevated thromboembolic risk, to prevent ischaemic stroke and thromboembolism. ^{811,852–854}	IIa	B
Routine use of beta-blockers is not recommended in patients undergoing non-cardiac surgery for the prevention of post-operative AF. ^{836,855}	III	B

Non-cardiac conditions associated with trigger-induced AF

Acute conditions

Infections (bacterial and viral)

Pericarditis, myocarditis

Emergency conditions (burn injury, severe trauma, shock)

Binge alcohol consumption

Drug use, including methamphetamines, cocaine, opiates, and cannabis

Acute interventions, procedures, and surgery

Endocrine disorders (thyroid, adrenal, pituitary, others)

Chronic conditions with inflammation and enhanced AF substrate

Immune-mediated diseases (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, coeliac disease, psoriasis, others)

Obesity

Chronic obstructive airways disease

Obstructive sleep apnoea

Cancer

Fatty liver disease

Stress

Endocrine disorders (see Section 9.10)

— Recommendations for trigger-induced AF (see also Evidence Table 25)

Recommendation	Class ^a	Level ^b
Long-term oral anticoagulation should be considered in suitable patients with trigger-induced AF at elevated thromboembolic risk to prevent ischaemic stroke and systemic thromboembolism. ^{13,800,806,807,815}	IIa	C

AF, atrial fibrillation.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

LAAC... *a chi?*

- Pazienti in FA ad alto rischio oltre che trombotico anche emorragico con documentati precedenti per i quali è appunto controindicata la terapia TAO
- Al termine della procedura è indicata una terapia antitrombotica per la protezione del device: quale?

Cosa fare al termine della procedura

Comparative Study > J Am Coll Cardiol. 2024 Sep 3;84(10):889-900.

doi: 10.1016/j.jacc.2024.05.067.

Anticoagulation Alone vs Anticoagulation Plus Aspirin or DAPT Following Left Atrial Appendage Occlusion

Samuel W Reinhardt ¹, Douglas N Gibson ², Jonathan C Hsu ³, Samir R Kapadia ⁴, Robert W Yeh ⁵,
Matthew J Price ², Jonathan P Piccini ⁶, Devi G Nair ⁷, Thomas Christen ⁸, Dominic J Allocco ⁸,
James V Freeman ⁹

Anticoagulation Alone vs Anticoagulation Plus Aspirin or DAPT Following Left Atrial Appendage Occlusion

Samuel W Reinhardt ¹, Douglas N Gibson ², Jonathan C Hsu ³, Samir R Kapadia ⁴, Robert W Yeh ⁵, Matthew J Price ², Jonathan P Piccini ⁶, Devi G Nair ⁷, Thomas Christen ⁸, Dominic J Allocco ⁸, James V Freeman ⁹

Results: Among 53,878 patients undergoing successful LAAO with the second-generation LAA closure device, the most common antithrombotic discharge regimens were direct oral anticoagulant (DOAC) plus aspirin (48.3%), DOAC alone (22.6%), dual antiplatelet therapy (8.1%), warfarin plus aspirin (7.7%), and DOAC plus P2Y₁₂ inhibitor (4.9%). In multivariate analysis, DOAC alone had a lower rate of major adverse events and major bleeding at 45 days of follow-up compared with DOAC plus aspirin (major adverse events: HR: 0.78; 95% CI: 0.68-0.91; major bleeding: HR: 0.69; 95% CI: 0.60-0.80). These differences persisted at 6 months. Warfarin without aspirin also showed lower rates of major bleeding at both time points. No differences were seen in stroke/transient ischemic attack or device-related thrombus.

Conclusions: In real-world U.S. practice, discharge on DOAC alone or warfarin alone was associated with a lower rate of adverse events compared with DOAC plus aspirin.

Quando iniziare la terapia anticoagulante orale –

La terapia anticoagulante è raccomandata nei pazienti con FA clinica ad elevato rischio tromboembolico per la prevenzione dell'ictus ischemico e di eventi tromboembolici.

I

A

Un CHA₂DS₂-VA score ≥ 2 è raccomandato quale indicatore di elevato rischio tromboembolico ai fini decisionali della terapia anticoagulante orale.

I

C

La terapia anticoagulante orale è raccomandata in tutti i pazienti con FA e cardiomiopatia ipertrofica o amiloidosi cardiaca, indipendentemente dal CHA₂DS₂-VA score, per la prevenzione dell'ictus ischemico e di eventi tromboembolici.

I

B

Nei pazienti con FA si raccomanda di rivalutare periodicamente a livello individuale il rischio tromboembolico per assicurarsi che la terapia anticoagulante venga instaurata quando effettivamente necessaria.

I

B

Un CHA₂DS₂-VA score =1 dovrebbe essere preso in considerazione quale indicatore di elevato rischio tromboembolico ai fini decisionali della terapia anticoagulante orale.

Ila

C

La terapia con anticoagulanti orali diretti può essere presa in considerazione nei pazienti con FA subclinica asintomatica rilevata da dispositivo e ad elevato rischio tromboembolico per la prevenzione dell'ictus ischemico e di eventi tromboembolici, fatta eccezione dei pazienti ad elevato rischio emorragico.

Iib

B

Indicazioni a monitoraggio plasmatico dei NOAC

5. NOAC plasma level measurements

Expected plasma levels of NOACs in patients treated for AF

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Peak levels	52 - 383	69 - 321	101 - 288	178 - 343
Trough levels	28 - 215	34 - 230	12 - 43	12 - 137

(5-95% percentiles, [ng/ml] for FXa inhibitors and 10-90% percentiles (ng/ml) for Dabigatran)

Consider plasma level measurements in case of:

- Severe or life-threatening bleeding (see pages 37, 44/45)
- Emergency operation (or high-risk elective operation - see page 40)
- Ischemic stroke on NOAC (see page 51)
- Special situations, e.g.
 - ▶ Multiple drug-drug interactions (pages 15-31)
 - ▶ Extremes of bodyweight (see page 56)
 - ▶ CKD stage 4 / 5 (see page 32)

Only in centers with experience in determination and interpretation of NOAC plasma levels

Vast majority of patients: NO necessity for plasma level measurements

A pair of rich red theater curtains with gold tassels and fringe, pulled back to reveal a black stage. A spotlight illuminates the floor of the stage.

Grazie per l'attenzione

How is the right candidate to be treated with anticoagulants?

Updated definitions for the CHA₂DS₂-VA score

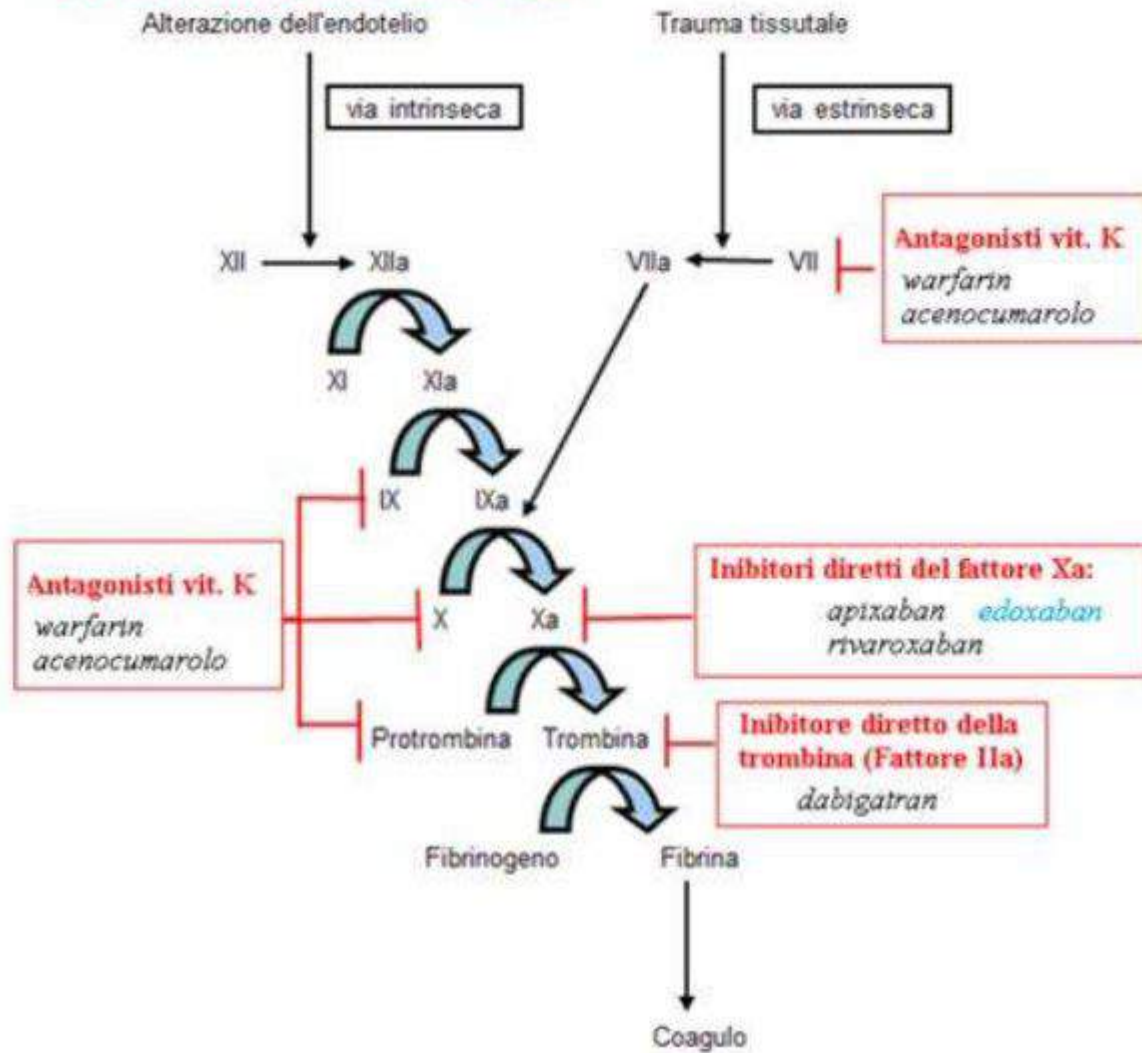


A <u>CHA₂DS₂-VA score of 2 or more</u> is recommended as an indicator of elevated thromboembolic risk for decisions on initiating oral anticoagulation.	I	C	A <u>CHA₂DS₂-VA score of 1</u> should be considered an indicator of elevated thromboembolic risk for decisions on initiating oral anticoagulation.	IIa	C
Oral anticoagulation is recommended in all patients with AF and <u>hypertrophic cardiomyopathy or cardiac amyloidosis, regardless of CHA₂DS₂-VA score</u> , to prevent ischaemic stroke and thromboembolism. ²⁷⁰⁻²⁷⁶	I	B	Direct oral anticoagulant therapy may be considered in patients with <u>asymptomatic device-detected subclinical AF</u> and elevated thromboembolic risk to prevent ischaemic stroke and thromboembolism, excluding patients at high risk of bleeding. ^{281,282}	IIb	B
<u>Individualized reassessment of thromboembolic risk is recommended</u> at periodic intervals in patients with AF to ensure anticoagulation is started in appropriate patients. ²⁷⁷⁻²⁸⁰	I	B	<u>Antiplatelet therapy</u> is not recommended as an alternative to anticoagulation in patients with AF to prevent ischaemic stroke and thromboembolism. ^{242,283}	III	A
			Using <u>the temporal pattern of clinical AF</u> (paroxysmal, persistent, or permanent) is not recommended to determine the need for oral anticoagulation. ^{284,285}	III	B

La svolta !!

2013

Il processo di coagulazione del sangue



Disegno degli studi registrativi con i nuovi anticoagulanti orali per la prevenzione di ictus e/o tromboembolia sistemica nella fibrillazione atriale non valvolare.

RE-LY ¹		ROCKET AF ²	ARISTOTLE ³	ENGAGE AF-TIMI 48 ⁴
Dabigatran 150 mg bid	Dabigatran 110 mg bid	Rivaroxaban 20 mg/die	Apixaban 5 mg bid	Edoxaban 60 mg/die
				
Nessun aggiustamento della dose		15 mg/die se ClCr 30-49 ml/min	2.5 mg bid se ≥2 tra: età ≥80 anni, peso ≤60 kg, creatinina ≥1.5 mg/dl oppure se ClCr 15-29 ml/min	30 mg/die se ≥1 tra: ClCr 30-50 ml/min, peso ≤60 kg, uso concomitante di potenti inibitori della glicoproteina-P

bid, 2 volte al giorno; ClCr, clearance della creatinina.

Codice DS/IT/90/2021

NOACs: Principali Meccanismi di Interazione con altri farmaci

Interazioni farmacodinamiche:

- Farmaci che alterano la coagulazione
- Farmaci che alterano l'attività piastrinica

Interazioni farmacocinetiche:

- Farmaci che alterano l'assorbimento
 - Induttori o inibitori della **P-glicoproteina**
- Farmaci che alterano il metabolismo
 - Induttori/inibitori/substrati degli isoenzimi del **citocromo P450** (subunità 3A4 e 2J9)
 - Farmaci che alterano il pH gastrico (solo per dabigatran)

NOACs: Assorbimento, Metabolismo, Eliminazione

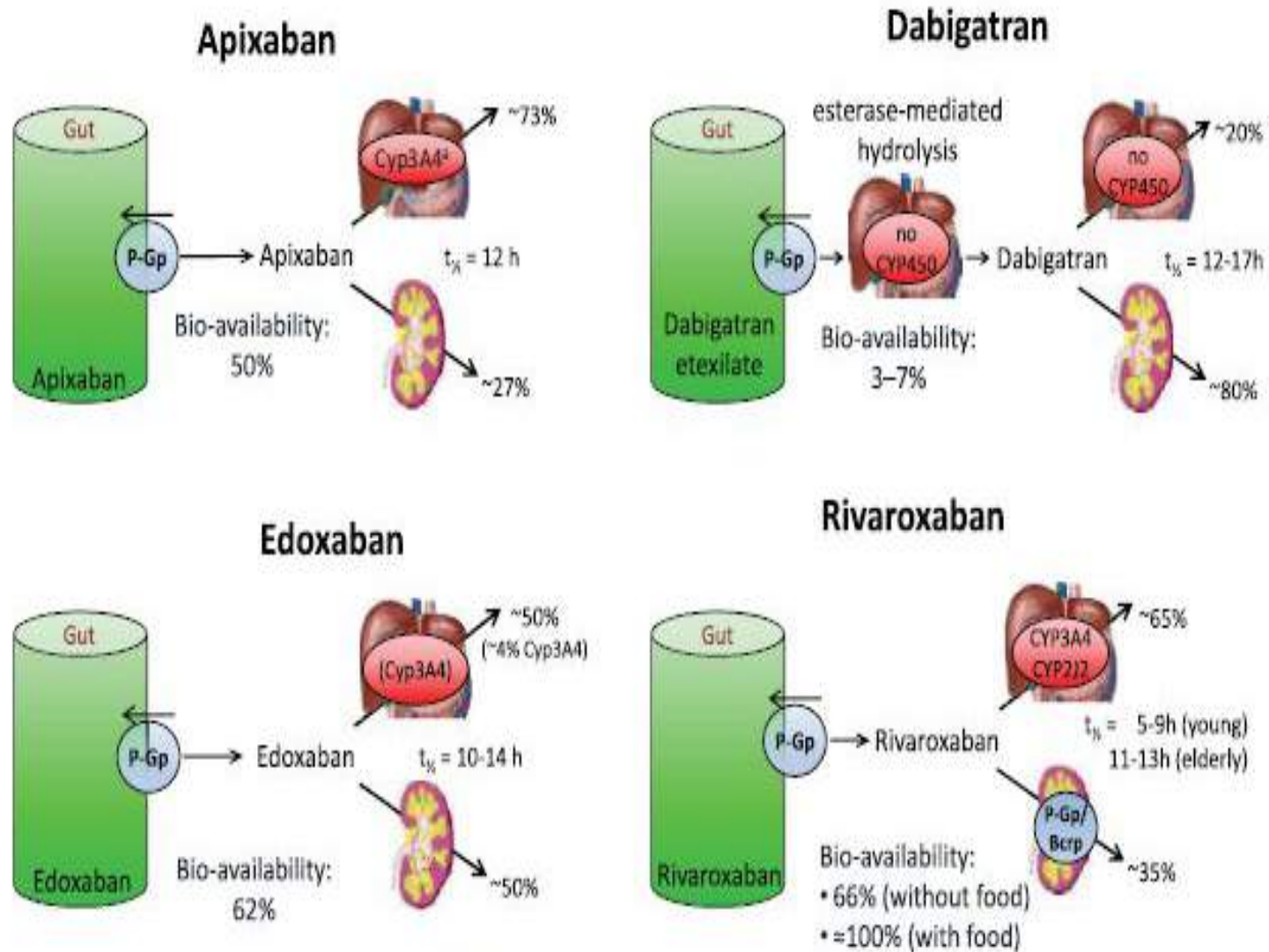


Figure 5 Absorption and metabolism of the different NOACs. There are interaction possibilities at the level of absorption or first transformation, and at the level of metabolization and excretion. ^aAlso via CYP1A2, CYP2J2, CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19. NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant.

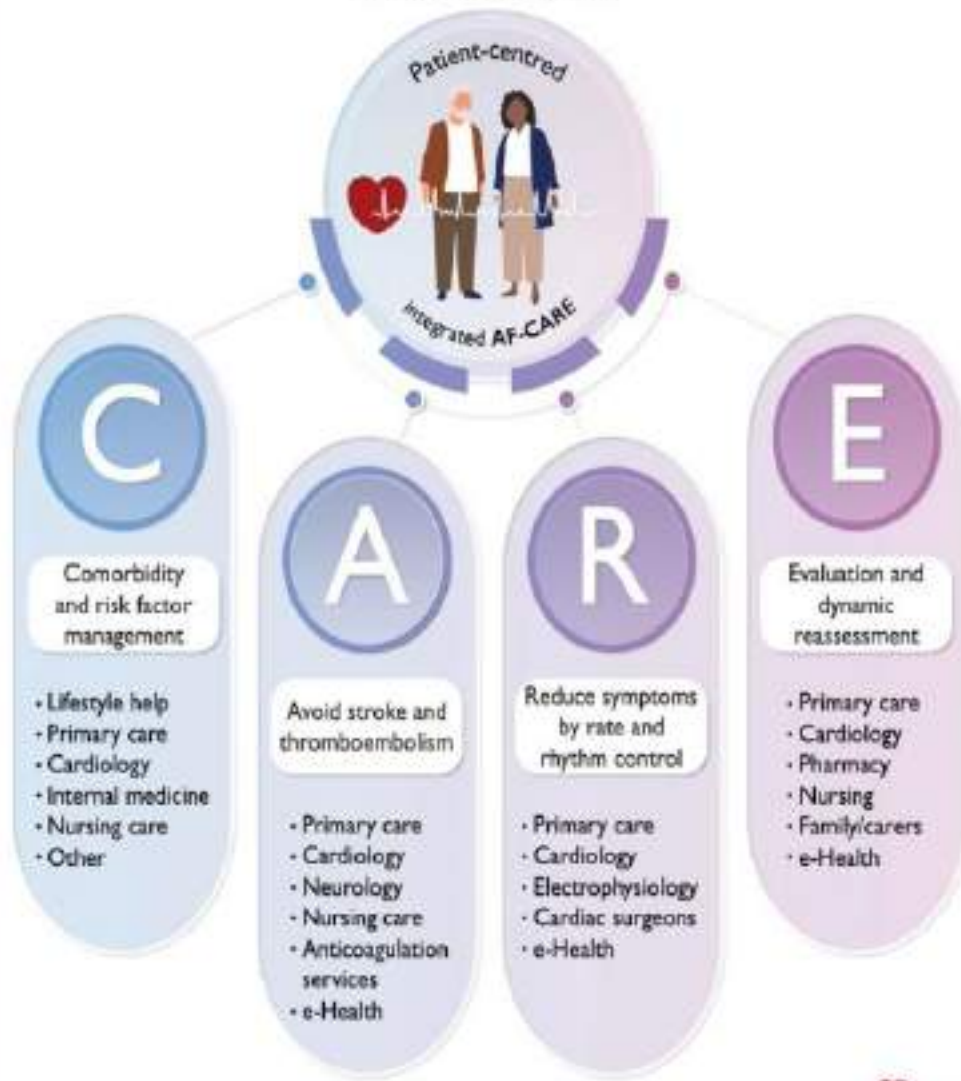
Table 5 Effect of drug-drug interactions and clinical factors on NOAC plasma levels and anticoagulant effects

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes ($\approx 25\%$)	No ($< 4\%$)	Yes ($\approx 18\%$) ⁵¹⁹
Antiarrhythmic drugs					
Amiodarone	Moderate P-gp inhibition	+12% to 60% ^{SmPC}	No PK data ^a	+40% ⁵²¹⁻⁵²³	Minor effect ^a
Digoxin	P-gp competition	No effect ^{SmPC}	No effect ⁵²⁴	No effect ⁵²³	No effect ⁵²⁵
Diltiazem	Weak P-gp and CYP3A4 inhibition	No effect ^{SmPC}	+40% ⁵²⁶	No data yet	No effect
Dronedarone	P-gp and CYP3A4 inhibition	+70% to 100%	With caution	+85% ^{b 523} (dose reduction to 30 mg once daily by label)	Moderate effect; should be avoided
Quinidine	P-gp inhibition	+53% ^{SmPC}	No data yet	+77% ⁵²³ (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp inhibition and weak CYP3A4 inhibition	+12% to 180% ^{SmPC} (if taken simultaneously) (110 mg BID by label)	No PK data	+53% (SR) ⁵²³ (no dose reduction required by label)	+40% ⁵²⁷ (probably not relevant) ⁵²⁸

Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp inhibition and CYP3A4 competition	No relevant interaction ³¹⁹	No data yet	No effect ³²¹	No effect ³²⁰
Ticagrelor (see also 'Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease' section)	P-gp inhibition	+24% to 65% ^{SmPC} (give loading dose 2h after dabigatran) ⁴	No data – carefully monitor	No data – carefully monitor	No data – carefully monitor
Antibiotics					

Clarithromycin; Erythromycin	P-gp inhibition and strong CYP3A4 inhibition		via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiviral Drugs							
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP inhibition or induction; CYP3A4 inhibition		Variable increase / decrease ^{322,323}	Strong increase ³²⁴	No data yet	+113% AUC, +55% C _{max} (Ritonavir 600 BID) ³²⁵	
Fungostatics							
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition		No data yet	No data yet	No data yet	+42% AUC, +30% C _{max} (if given systemically) ³²⁶	
Itraconazole; Ketoconazole	Potent P-gp and BCRP competition; strong CYP3A4 inhibition		+140 to 150% (itraconazole) (U ₀ : 2 × 25 mg if CrCl 30-50 mL/min)	+100% AUC, +45% C _{max} (itraconazole) ³²⁷	+87% AUC, +89% C _{max} (dose reduction to 30 mg once daily by label) (ketoconazole) ³²⁸	+140% AUC, +72% C _{max} (ketoconazole, SmPC)	
Voriconazole	Strong CYP3A4 inhibition		No data yet	SmPC	No data yet	SmPC	
Posaconazole	Mild to moderate P-gp inhibition; strong CYP3A4 inhibition		SmPC	SmPC		SmPC	
Other drugs							
Naproxen	P-gp competition; pharmacodynamically (increased bleeding time)		No data yet	+55% AUC, +61% C _{max} ³²⁹	No difference in AUC ³³⁰	No relevant increase of AUC ³³¹	
H ₂ -blockers; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption		Minor effect, not clinically relevant ^{SmPC}	No effect	Minor effect, not clinically relevant ^{SmPC}	No effect ^{165,332}	
SSRIs; SNRIs	Pharmacodynamic effect on platelets		SmPC	SmPC	SmPC	SmPC	
St. John's wort	P-gp/BCRP and CYP3A4 induction						

Atrial fibrillation



Van Gelder IC, et al. Eur Heart J 2024; 45: 3314–414.

2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation –

Classificazione temporale	Definizione
FA di prima diagnosi	FA che non è stata diagnosticata in precedenza, indipendentemente dallo stato dei sintomi, dal pattern temporale o dalla durata.
FA parossistica	FA che termina spontaneamente entro 7 giorni o con l'assistenza di un intervento; la maggior parte dei parossismi dura <48 h.
FA persistente	Episodi di FA che non si risolvono entro 7 giorni. La FA persistente di lunga durata è definita arbitrariamente come una FA continua di almeno 12 mesi, ma in cui il controllo del ritmo è ancora un'opzione di trattamento in pazienti selezionati, distinguendola dalla FA permanente.
FA permanente	FA per la quale non sono previsti ulteriori tentativi di ripristino del ritmo sinusale, dopo una decisione condivisa tra paziente e medico.

2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation –

Classificazione clinica	Definizione
FA clinica	FA sintomatica o asintomatica chiaramente documentata da un ECG.
FA subclinica rilevata da dispositivi	La FA subclinica rilevata da dispositivi si riferisce a episodi asintomatici di FA rilevati da dispositivi di monitoraggio continuo, impiantati o indossabili. FA subclinica rilevata dal dispositivo è un fattore predittivo di futura FA clinica.
FA di recente esordio	Utile nella decisione della strategia terapeutico-gestionale.
FA indotta da un fattore <i>trigger</i>	Nuovo episodio di FA temporalmente correlata ad un fattore precipitante e reversibile.
FA precoce	Variabilmente definita entro 3-24 mesi dalla sua insorgenza.
FA a risoluzione spontanea	Episodio di FA che si risolve spontaneamente.
FA non a risoluzione spontanea	Episodio di FA che non si risolve spontaneamente.

2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation –

- *FA burden*: Il tempo complessivo trascorso in FA durante un periodo di monitoraggio chiaramente specificato e riportato, espresso come percentuale del tempo;
- *Cardiomiopatia atriale*: Una combinazione di cambiamenti strutturali, elettrici o funzionali negli atri che porta a un impatto clinico (ad esempio, progressione/recidiva della FA, efficacia limitata della terapia della FA e/o sviluppo di insufficienza cardiaca). La cardiomiopatia atriale comprende il rimodellamento infiammatorio e protrombotico degli atri, l'attivazione neuro-ormonale (che influisce sui ventricoli) e la fibrosi del tessuto miocardico.

2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – Episodio 1

- In molti pazienti, la diagnosi di fibrillazione atriale è semplice;
- La diagnosi diventa più difficile nel contesto di episodi asintomatici o di FA rilevata con dispositivi di monitoraggio a lungo termine;
- La documentazione ECG [necessaria per confermare il dubbio diagnostico e per avviare la stratificazione del rischio e la gestione della FA;
- Nella pratica attuale, la conferma dell'ECG può includere un ECG standard a 12 derivazioni, ma anche dispositivi a una o più derivazioni che forniscono un ECG;
- Il tempo di FA richiesto per la diagnosi non è chiaro: un ECG standard misura 10 sec, mentre 30 sec o più, su dispositivi ECG a singola o multipla derivazione, rappresentano l'opinione comune, anche se con evidenze limitate.

2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation –

- I pazienti possono essere sintomatici o asintomatici anche se, indagati, quasi il 90% dei pazienti riferisce sintomi;
- Questi possono essere specifici (palpitazioni, dispnea, dolore toracico) o aspecifici (stanchezza, facile affaticabilità, sincope, ansia, depressione, disturbi del sonno);
- Vanno valutati secondo la classificazione EHRA.

Punteggio	Sintomi	Descrizione
1	Nessuno	La FA non causa alcun sintomo.
2a	Lieve	La attività quotidiana non è alterata dai sintomi della FA.
2b	Moderato	La attività quotidiana non è alterata dai sintomi della FA, ma i pazienti sono infastiditi dai sintomi.
3	Grave	La attività quotidiana è alterata dai sintomi della FA.
4	Disabilitante	La normale attività quotidiana è sospesa.

2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – Episodio 1

- Esami da eseguire alla diagnosi:
 - ECG a 12 derivazioni;
 - Funzionalità renale, elettroliti sierici, funzionalità epatica, emocromo completo, glicemia/emoglobina glicata e fx tiroidea;
 - Ecocardiogramma transtoracico.
- Il potenziale ritardo nell'esecuzione dell'ecocardiogramma non deve impedire la prescrizione della terapia anticoagulante o l'inizio/implementazione dell'approccio AF CARE.

2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – Episodio 1

- I pazienti con FA hanno un aumento del rischio relativo (RR) di:
 - Insufficienza cardiaca (RR, 4,62; 95% CI, 3,13-6,83);¹
 - Ictus ischemico (RR, 2,3; 95% CI, 1,84-2,94);²
 - Cardiopatia ischemica (RR, 1,61; 95% CI, 1,38-1,87);
 - Deterioramento cognitivo (HR, 1,39; 95% CI, 1,25-1,53);³
 - Demenza (OR, 1,6; 95% CI, 1,3-2,0);⁴
 - Mortalità per tutte le cause (RR, 1,95; 95% CI, 1,50-2,54);¹
 - Mortalità cardiovascolare (RR, 2,03; 95% CI, 1,79-2,30).²
- I pazienti con flutter atriale (FLA) vanno considerati e parificati, nell'approccio gestionale e terapeutico generale, ai pazienti con fibrillazione atriale.

1. Odutayo A, et al. BMJ 2016; 354: i4482

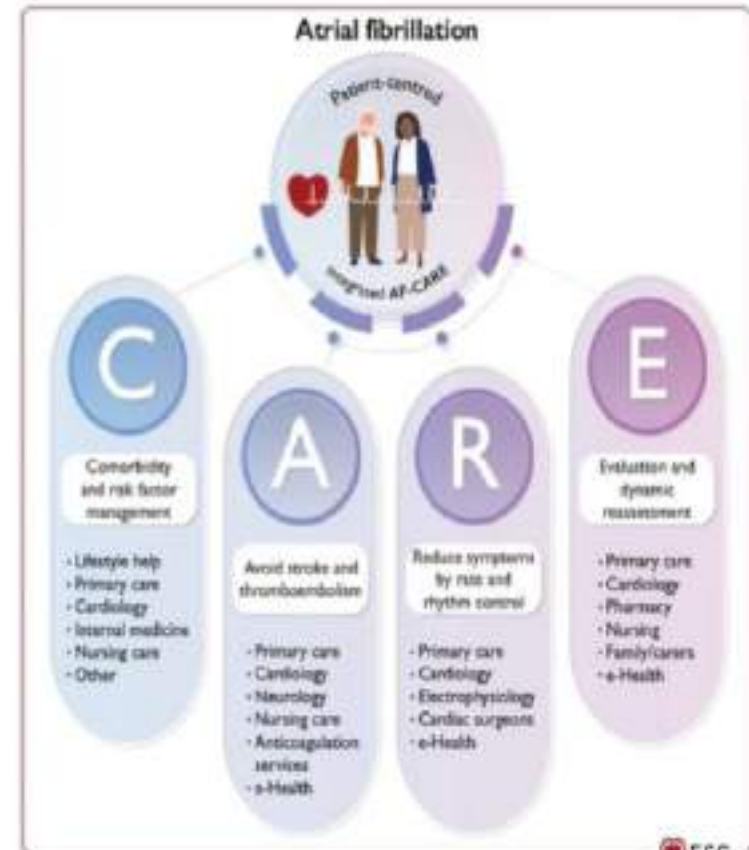
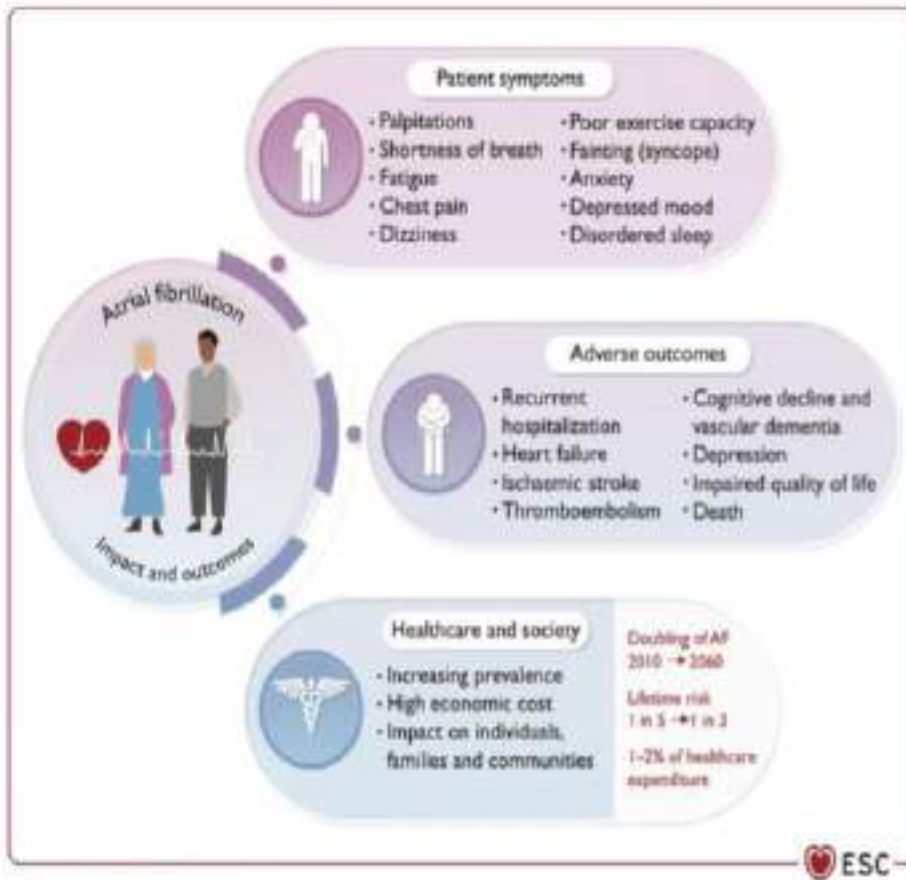
2. Ruddox V, et al. Eur J Prev Cardiol 2017; 24: 1555–66.

3. Koh YH, et al. Europace 2022; 24: 1229–39.

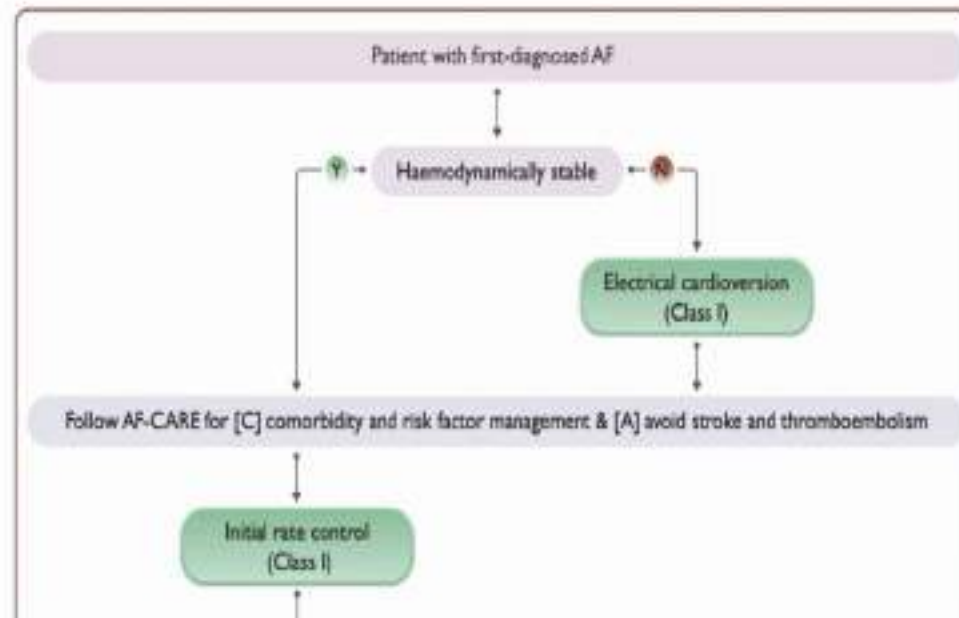
4. Papanastasiou CA, et al. J Gen Intern Med 2021; 36: 3122–35.

5. Van Gelder IC, et al. Eur Heart J 2024; 45: 3314–414.

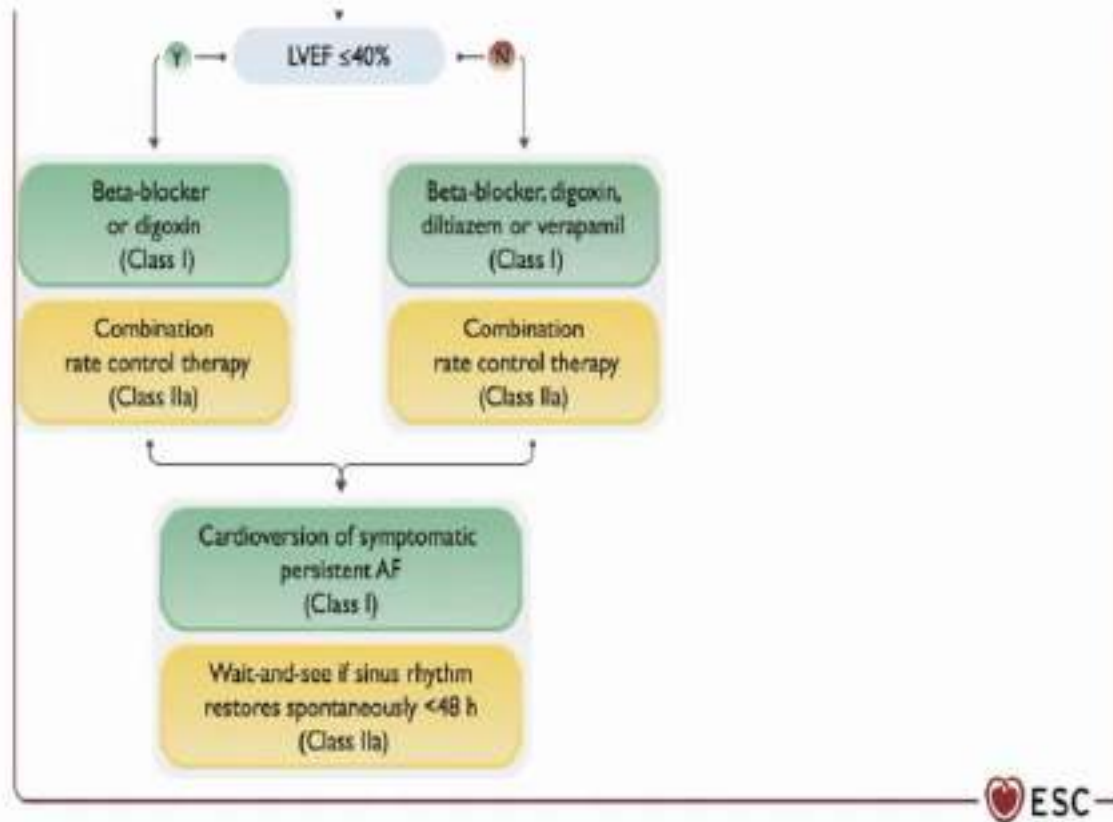
2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – Episodio 1

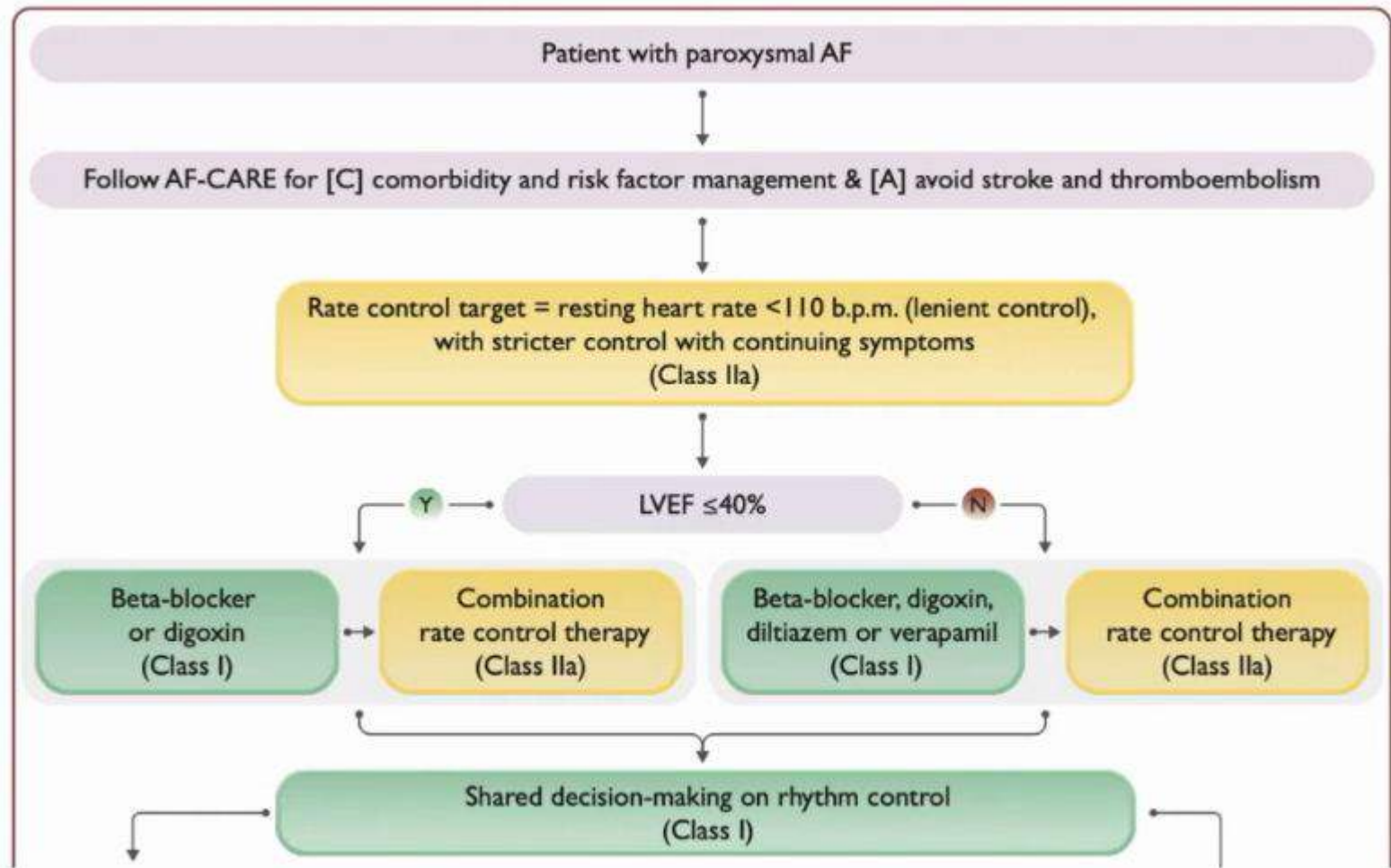


2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – Episodio 3



2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – Episodio 3





The Ascent of Evidence (and the exhaustion of Man)



fig.1



fig.2



fig.3



fig.4

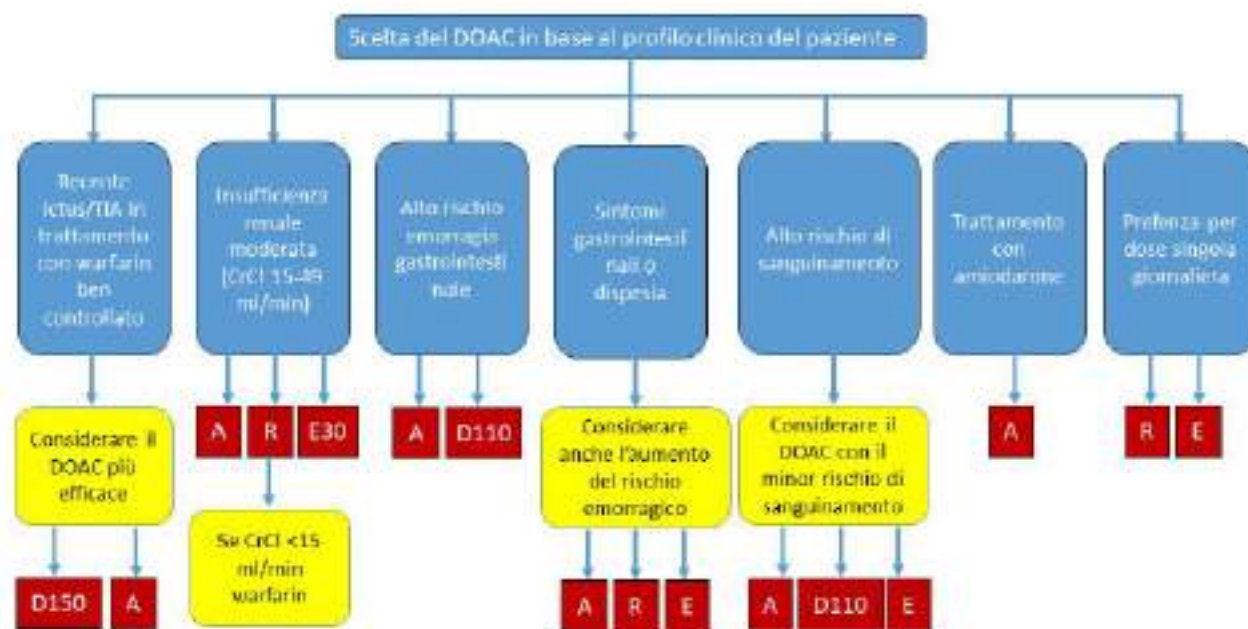
hivett

On PubMed > 38 million
citations currently available !!

	Definizione	Espressione consigliata
Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace.	È raccomandato/indicato
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento.	
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia.	Dovrebbe essere preso in considerazione
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione.	Può essere preso in considerazione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso.	Non è raccomandato

. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi.
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati.
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi, registri.



ESC Levels of evidence



Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

What's
NEW?



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehz279

EHJ 2010

ESC GUIDELINES

Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Definition of «Clinical AF»:

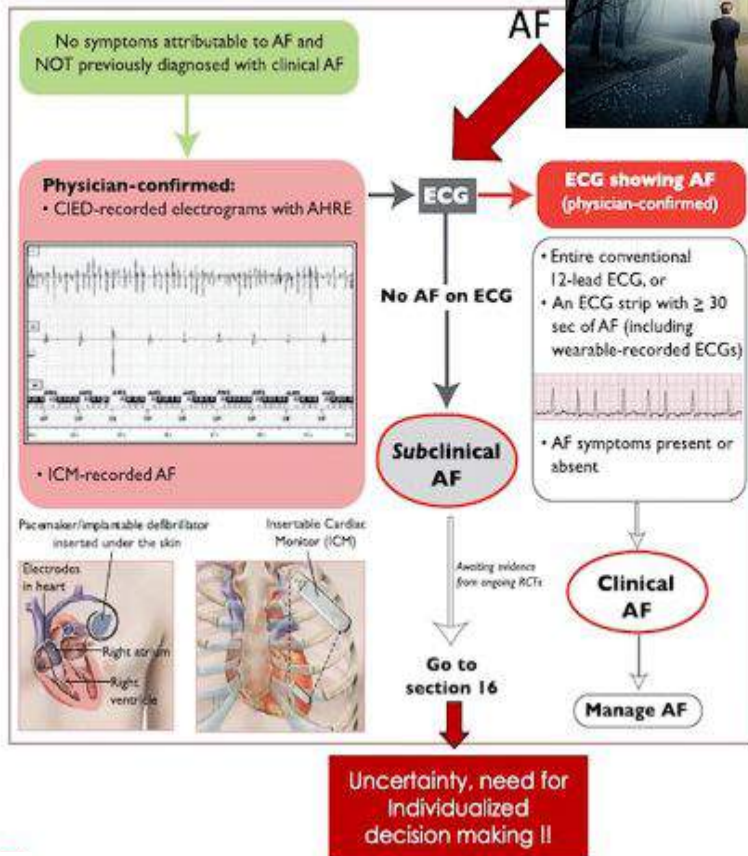
Any arrhythmia that has the ECG characteristics of AF and lasts sufficiently long for a **12-lead ECG** to be recorded, or **at least 30 s on a rhythm strip** should be considered as **Atrial Fibrillation**

Clinical AF in 2024 AF GL:

- ✶ Symptomatic or asymptomatic AF that is clearly documented by an ECG (12-lead ECG or other ECG devices).
- ✶ The minimum duration to establish the diagnosis of clinical AF for ambulatory ECG is not clear and depends on the clinical context.
- ✶ Periods of 30 s or more may indicate clinical concern, and trigger further monitoring or risk stratification for thromboembolism.

2020 ESC Guidelines AHRE

Diagnosis of AHRE/subclinical



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Original article

EJIM 2022

Epidemiology of subclinical atrial fibrillation in patients with cardiac implantable electronic devices: A systematic review and meta-regression

Marco Proietti^{a,b,c,1}, Giulio Francesco Roniti^{c,d,1}, Marco Vitolo^{c,f}, Marco Borgi^g, Arianna Di Rocco^h, Alessio Farcomeniⁱ, Kazuo Miyazawa^j, Jeff S Healey^{k,1}, Desirée A Lane^{c,m}, Giuseppe Borianiⁿ, Stefania Basili^o, Gregory Y.H. Lip^{c,m,1}

Device-detected subclinical AF

2024 ESC Guidelines

Device-detected subclinical AF refers to asymptomatic episodes of AF detected on continuous monitoring devices. These devices include implanted cardiac electronic devices, for which most atrial high-rate episodes^a may be AF, as well as consumer-based wearable monitors.

Confirmation is needed by a competent professional reviewing intracardiac electrograms or an ECG-recorded rhythm.^{5,6} Device-detected subclinical AF is a predictor of future clinical AF.⁷



MEZZI DIAGNOSTICI ATTUALI PER RILEVARE LA FA

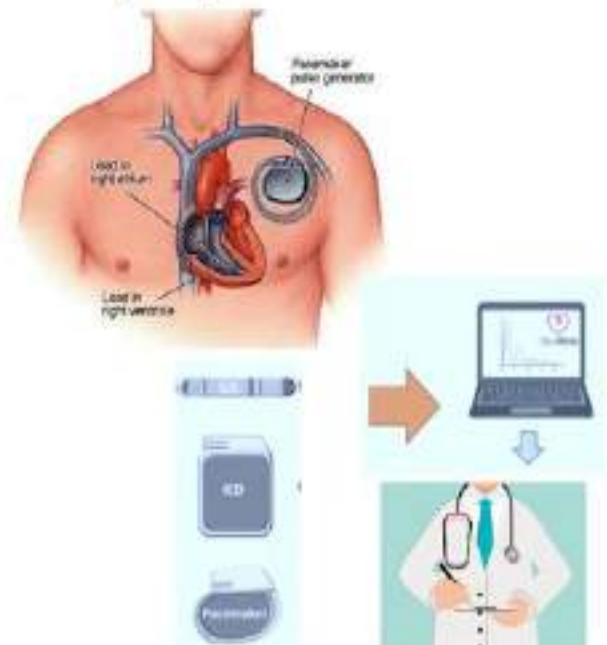
INDOSSABILI WEARABLES



Il termine **tecnologia indossabile** indica ogni accessorio o capo d'abbigliamento dotato di capacità di calcolo, sensori e/o trasmettitori.

DISPOSITIVI CARDIACI ELETTRONICI IMPIANTABILI (CIEDs)

PM, ICD, LOOP RECORDERS



Great debate: device-detected subclinical atrial fibrillation should be treated like clinical atrial fibrillation

European Heart Journal 2024

Prashanthan Sanders ^{1*}, Emma Svennberg ², Søren Z. Diederichsen ³,
Harry J. G. M. Crijns ⁴, Pier D. Lambiase ⁵, Giuseppe Boriani ^{6†},
and Isabelle C. Van Gelder ^{7†}

Summary of the factors
representing the equipoise (?)
associated with device-detected
subclinical AF to inform patient-
specific treatment



« MORE is MORE but
LESS
is NOT NOTHING !!! »

Device-detected subclinical AF should be treated like clinical AF



Pro

More is more, but less is not nothing

In patients with CIEDs, device-detected AF is common, affecting over one quarter. Patients with device-detected AF are prone to develop clinical AF. With CIEDs, AF patterns can be defined in greater detail.

Patients with device-detected AF have an increased risk of stroke. The threshold of AF burden required to initiate anticoagulant treatment is debated. However, it is clear there is an association between the duration of AF and stroke risk.

Device-detected AF evolves to a higher burden, as well as to clinical AF particularly in patients with a higher risk.

In patients with several risk factors, and a high stroke risk even a low AF burden constitutes an increased risk in stroke, whereas low risk patients might not have an increased risk until AF burden is higher.

AF is a progressive disease which increases the risk for stroke. However, several risk factors for stroke, such as age, increase over time adding to the risk of AF-related morbidity.



Contra

We may do more harm than good

Most studies indicating a relevant impact on clinical outcomes are observational, contain a mixture of subclinical and clinical AF, and lack adjudication of AF and sometimes stroke events.

Observational and trial data strongly suggest a lower risk of clinical outcomes associated with subclinical compared to clinical AF.

Phenotyping and deeper understanding of stroke risk is still under way. For instance, the high prevalence and the sometimes transient nature indicate that subclinical AF is physiologic rather than pathologic.

Other risk factors such as hypertension may be more important and more easily managed in patients with subclinical AF than the arrhythmia itself.

The risk of side effects including haemorrhagic stroke and gastrointestinal bleeds from aggressive treatment in the individual patient cannot be ignored. Potential loss of QoL.

Caution is needed before treating device-detected subclinical AF as clinical AF.



CIED



Atrial fibrillation



Stroke



Anticoagulation

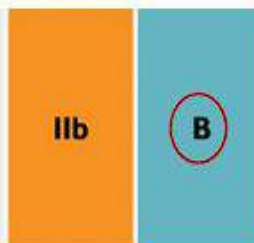
⚡ **ARTESiA (Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation)**

Apixaban resulted in a lower risk of stroke or systemic embolism than aspirin but a higher risk of major bleeding.

⚡ **NOAH-AFNET 6 (Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes)**

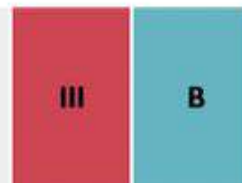
Anticoagulation with edoxaban did not significantly reduce the incidence of a composite of cardiovascular death, stroke, or systemic embolism as compared with placebo, but it led to a higher incidence of a composite of death or major bleeding. The incidence of stroke was low in both groups.

Direct oral anticoagulant therapy may be considered in patients with asymptomatic device-detected subclinical AF and elevated thromboembolic risk to prevent ischaemic stroke and thromboembolism, excluding patients at high risk of bleeding.^{281,282}



BUT ... →

Use of bleeding risk scores to decide on starting or withdrawing oral anticoagulation is not recommended in patients with AF to avoid under-use of anticoagulation.^{431,445,446}



Great debate: device-detected subclinical atrial fibrillation should be treated like clinical atrial fibrillation

European Heart Journal 2024

Prashanthan Sanders ^{1*}, Emma Svennberg ², Søren Z. Diederichsen ³,
Harry J. G. M. Crijns ⁴, Pier D. Lambiase ⁵, Giuseppe Boriani ^{6†},
and Isabelle C. Van Gelder ^{7†}

Summary of the factors
representing the equipoise (?)
associated with device-detected
subclinical AF to inform patient-
specific treatment



« MORE is MORE but
LESS
is NOT NOTHING !!! »

Device-detected subclinical AF should be treated like clinical AF



Pro

More is more, but less is not nothing

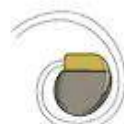
In patients with CIEDs, device-detected AF is common, affecting over one quarter. Patients with device-detected AF are prone to develop clinical AF. With CIEDs, AF patterns can be defined in greater detail.

Patients with device-detected AF have an increased risk of stroke. The threshold of AF burden required to initiate anticoagulant treatment is debated. However, it is clear there is an association between the duration of AF and stroke risk.

Device-detected AF evolves to a higher burden, as well as to clinical AF particularly in patients with a higher risk.

In patients with several risk factors, and a high stroke risk even a low AF burden constitutes an increased risk in stroke, whereas low risk patients might not have an increased risk until AF burden is higher.

AF is a progressive disease which increases the risk for stroke. However, several risk factors for stroke, such as age, increase over time adding to the risk of AF-related morbidity.



CIED



Atrial fibrillation



Stroke



OAC
Anticoagulation



Contra

We may do more harm than good

Most studies indicating a relevant impact on clinical outcomes are observational, contain a mixture of subclinical and clinical AF, and lack adjudication of AF and sometimes stroke events.

Observational and trial data strongly suggest a lower risk of clinical outcomes associated with subclinical AF compared to clinical AF.

Phenotyping and deeper understanding of stroke risk is still under way. For instance, the high prevalence and the sometimes transient nature indicate that subclinical AF is physiologic rather than pathologic.

Other risk factors such as hypertension may be more important and more easily managed in patients with subclinical AF than the arrhythmia itself.

The risk of side effects including haemorrhagic stroke and gastrointestinal bleeds from aggressive treatment in the individual patient cannot be ignored. Potential loss of QoL.

Caution is needed before treating device-detected subclinical AF as clinical AF.



Specific clinical settings

Atrial flutter

LG SVT 2019

Patients with atrial flutter without AF should be considered for anticoagulation, but the threshold for initiation has not been established.^{241–247}

IIa

C

Trigger-induced AF

Long-term oral anticoagulation should be considered in suitable patients with trigger-induced AF at elevated thromboembolic risk to prevent ischaemic stroke and systemic thromboembolism.^{13,800,806,807,815}

IIa

C

Post-operative AF

ESC LG 2020

Long-term OAC therapy to prevent thromboembolic events should be considered in patients at risk for stroke with postoperative AF after non-cardiac surgery, considering the anticipated net clinical benefit of OAC therapy and informed patient preferences.^{1404,1405,1408,1409}

IIa

B

Long-term OAC therapy to prevent thromboembolic events may be considered in patients at risk for stroke with postoperative AF after cardiac surgery, considering the anticipated net clinical benefit of OAC therapy and informed patient preferences.^{1404,1405,1408,1409}

IIb

B



ESC LG 2024

Long-term oral anticoagulation should be considered in patients with post-operative AF after cardiac and non-cardiac surgery at elevated thromboembolic risk, to prevent ischaemic stroke and thromboembolism.^{811,852–854}

IIa

B



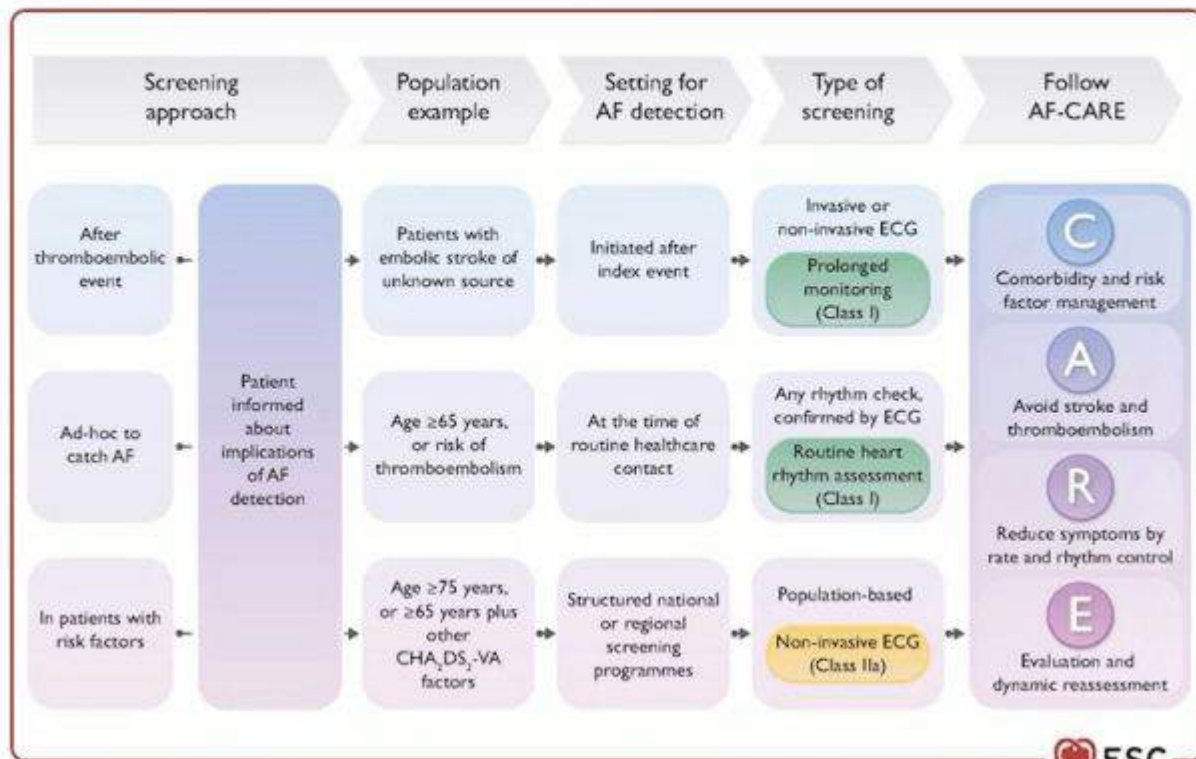
LG AF 2024

Oral anticoagulation is recommended in patients with atrial flutter at elevated thromboembolic risk to prevent ischaemic stroke and thromboembolism.^{86,1032}

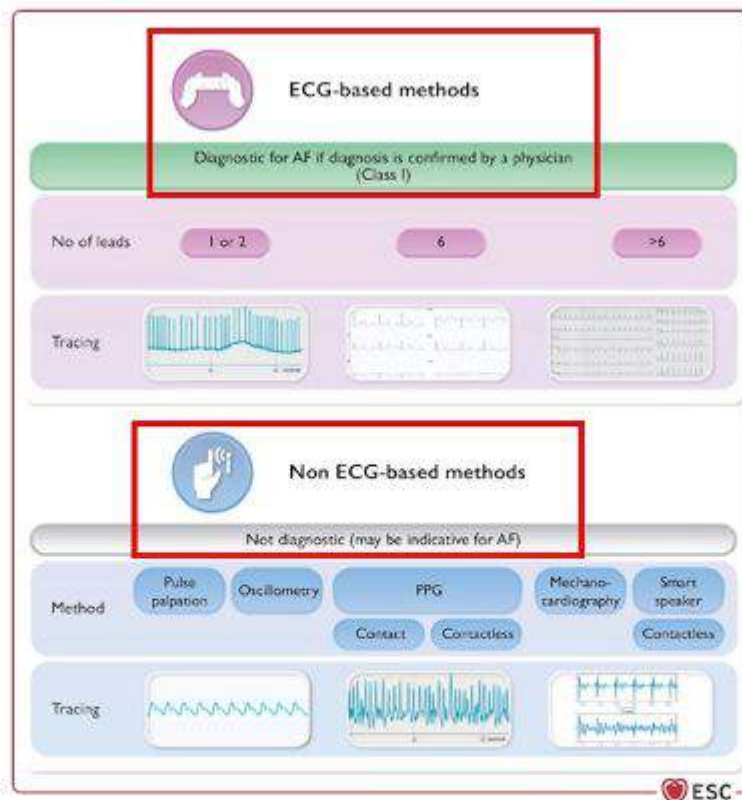
I

B

Screening for Atrial Fibrillation



Non-invasive diagnostic methods for atrial fibrillation screening



2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation
(European Heart Journal; 2024 – doi: 10.1093/eurheartj/ehae176)

Recommendations

Review of an ECG (12-lead, single, or multiple leads) by a physician is recommended to provide a definite diagnosis of AF and commence appropriate management.

Class	Level
I	B

- Si pone l'attenzione in forma molto marcata sulla gestione delle comorbidità alla pari della gestione del ritmo.
- Le comorbidità sono alla base dell'insorgenza e della recidiva della fibrillazione atriale e un approccio dinamico alle comorbidità è "fondamentale per il successo della gestione della FA".

Raccomandazione di classe I

- gestione delle comorbidità e dei fattori di rischio della fibrillazione atriale, tra cui quelli per l'ipertensione, le componenti dello scompenso cardiaco, l'obesità

- | Classi delle raccomandazioni | | | |
|------------------------------|--|--|---|
| | | o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace. | |
| Classe II | | Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento. | |
| Classe IIa | | Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia. | Dovrebbe essere preso in considerazione |
| Classe IIb | | L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione. | Può essere preso in considerazione |
| Classe III | | Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso. | Non è raccomandato |

- Anche il controllo dell'apnea del sonno è considerato un obiettivo chiave, anche se Van Gelder ha riconosciuto che le prove di supporto consentono solo una raccomandazione di classe IIb.

- È sempre più chiaro che la FA in molti casi è la conseguenza di fattori di rischio e comorbidità sottostanti, che non possono essere separati dalla sola FA“
- Si va a sottolineare l'importanza di considerare la fibrillazione atriale come una malattia complessa che richiede un approccio olistico e multidisciplinare alla cura, invece di essere vista solo come un'anomalia del ritmo

- Il controllo delle comorbidità non è un'idea nuova. Nella linea guida congiunta 2023, guidata da un consorzio di gruppi professionali, tra cui l'American Heart Association (AHA) e l'American College of Cardiology (ACC), il controllo delle comorbidità, tra cui la maggior parte di quelle identificate nelle nuove linee guida ESC, era al secondo posto in un elenco di 10 messaggi chiave.
- Tuttavia, le nuove linee guida ESC hanno dato priorità alla gestione delle comorbidità, inserendola al primo posto in ciascuno degli specifici percorsi di cura del paziente sviluppati per definire l'assistenza ottimizzata.

- *Questi percorsi, definiti in algoritmi per la **FA di nuova diagnosi**, la **FA parossistica** e la **FA persistente**, iniziano sempre con la valutazione delle comorbidità, seguita dalla fase A - **evitare l'ictus** - in gran parte con l'anticoagulazione.*
- *È necessario utilizzare anticoagulanti orali diretti, "tranne che nei pazienti con valvola meccanica o stenosi mitralica", ha affermato Van Gelder. Questo include, essenzialmente, tutti i pazienti con un punteggio **CHA2DS2-VASc** pari o superiore a 2, e dovrebbe essere "preso in considerazione" in quelli con un punteggio pari a 1.*

Acronimo AF-CARE

- Per la riduzione dei sintomi della FA e il controllo del ritmo, i percorsi specifici divergono per la FA di nuova diagnosi, la FA parossistica e la FA persistente. Come in tutte le linee guida, le opzioni specifiche per la gestione dei sintomi e l'ablazione della FA sono codificate tramite colori, con il verde che indica il livello 1 di evidenza.
- La fase di valutazione e rivalutazione dinamica si riferisce alla necessità di valutare periodicamente i pazienti per individuare nuovi fattori di rischio modificabili relativi a comorbidità, rischio di ictus, rischio di emorragia e rischio di FA

- La gestione dei fattori di rischio per la fibrillazione atriale è stata a lungo enfatizzata nelle linee guida, ma la precedente attenzione alla fibrillazione atriale con attenzione alle comorbidità è stata sostituita da un'attenzione alle comorbidità con l'aspettativa di un controllo più duraturo della fibrillazione atriale. Il successo di questa svolta si basa su un'assistenza multidisciplinare, scelta in collaborazione con il paziente, per ridurre o eliminare i fattori scatenanti della FA e i rischi delle sue complicanze

Fibrillazione atriale

- Condizione in continua crescita per:
- Aumento dell'età media (patologia dell'anziano ..ma non solo)
- Aumento delle comorbidità come fattori trigger
- Aumento delle tecniche di diagnosi (nuove tecnologie vedi smartwatch- holter dinamici senza fili – loop recorder
- Maggiori conoscenze e consapevolezza della patologia

AF-CARE

- Percorsi di cura individualizzati
- Classificazione incentrata sui tempi di insorgenza della FA (di prima diagnosi, parossistica, persistente, permanente ...)
- Raccomandazioni basate sulla gestione della FA che fossero : più facili da leggere, seguire ed implementare,

Raccomandazioni 2020	Classe ^a	Livello ^b	Raccomandazioni 2024	Classe ^a	Livello ^b
Sezione 3.2 – Criteri diagnostici per FA					
Per stabilire la diagnosi di FA è necessaria la documentazione ECG. Un tracciato ECG standard a 12 derivazioni o a derivazione singola della durata ≥ 30 s che mostri un ritmo cardiaco caratterizzato dall'assenza di onde P distinte e dall'irregolarità degli intervalli RR (in presenza di normale conduzione atrioventricolare) è diagnostico per FA clinica.	I	B	Per stabilire la diagnosi di FA clinica ed avviare la stratificazione del rischio e il trattamento si raccomanda che questa sia confermata all'elettrocardiogramma (a 12 derivazioni, a più derivazioni o a derivazione singola).	I	A
Nei pazienti con FA si raccomanda di:					
Valutare i sintomi correlati alla FA (come affaticamento, stanchezza, dispnea da sforzo, palpitazioni e dolore toracico) e quantificare la severità dei sintomi mediante la scala EHRA modificata prima e dopo l'inizio del trattamento.	I	C	Si raccomanda di valutare l'impatto dei sintomi correlati alla FA prima e dopo ogni sostanziale modifica del trattamento ai fini del processo decisionale condiviso e per orientare le scelte terapeutiche.	I	B
Valutare i sintomi correlati alla FA prima e dopo la cardioversione della FA persistente per orientare le decisioni sul trattamento per il controllo del ritmo.					
Indipendentemente dal CHA ₂ DS ₂ -VA score, per la prevenzione dell'ictus ischemico e di eventi tromboembolici.					
Nei pazienti con FA si raccomanda di rivalutare periodicamente a livello individuale il rischio tromboembolico per assicurarsi che la terapia anticoagulante venga instaurata quando effettivamente necessaria.				I	B
Un CHA ₂ DS ₂ -VA score =1 dovrebbe essere preso in considerazione quale indicatore di elevato rischio tromboembolico ai fini decisionali della terapia anticoagulante orale.				IIa	C
La terapia con anticoagulanti orali diretti può essere presa in considerazione nei pazienti con FA subclinica asintomatica rilevata da dispositivo e ad elevato rischio tromboembolico per la prevenzione dell'ictus ischemico e di eventi tromboembolici, fatta eccezione dei pazienti ad elevato rischio emorragico.				IIb	B

Incidenza della FA

La Fibrillazione atriale è la malattia dell'anziano per definizione ma non solo

Riconosce una causa genetica : sì

Incremento nei prossimi decenni per i seguenti motivi

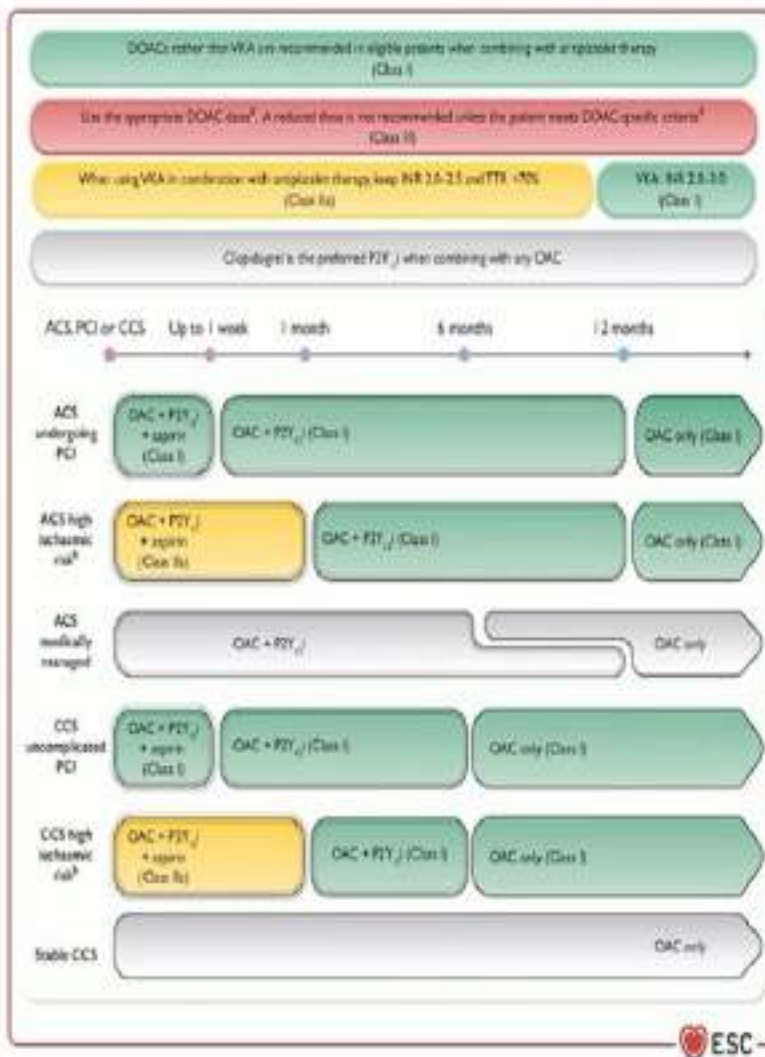
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Valutazione diagnostica della FA di nuova insorgenza – Sezione 3.4		
Nei pazienti con diagnosi di FA si raccomanda di eseguire un'ecocardiografia transtoracica per orientare le decisioni terapeutiche.	I	C
Principi di AF-CARE – Sezione 4.2		
L'educazione del paziente, dei suoi familiari, dei caregiver e degli operatori sanitari è raccomandata per ottimizzare il processo decisionale condiviso, facilitando una discussione aperta sui benefici e sui rischi associati a ciascuna opzione terapeutica.	I	C
L'accesso alla gestione incentrata sul paziente secondo i principi AF-CARE è raccomandato per tutti i pazienti con FA, indipendentemente da sesso, etnia e stato socioeconomico, allo scopo di garantire un'equa erogazione dell'assistenza sanitaria e di migliorare l'outcome.	I	C

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La gestione della FA incentrata sul paziente mediante approccio multidisciplinare dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti con FA allo scopo di ottimizzare il trattamento e migliorare l'outcome.	IIa	B
[C] Gestione delle comorbidità e dei fattori di rischio – Sezione 5		
Nei pazienti con FA, SC e congestione è raccomandata la terapia diuretica per migliorare la sintomatologia e facilitare una gestione ottimale della FA.	I	C
Nei pazienti con FA affetti da SC con FEVS ridotta è raccomandata la terapia medica appropriata per lo SC per migliorare la sintomatologia e/o ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e prevenire le recidive di FA.	I	B
Nei pazienti con SC e FA, indipendentemente dai valori di FEVS, è raccomandato il trattamento con inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità per cause cardiovascolari.	I	A
Nei pazienti diabetici con FA, quale parte integrante della gestione completa dei fattori di rischio, è raccomandato un efficace controllo glicemico per ridurre il burden, le recidive e la progressione della FA.	I	C
Nei soggetti con FA e un indice di massa corporea $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ può essere presa in considerazione la chirurgia bariatrica unitamente alle modifiche dello stile di vita e alla terapia medica qualora sia stata prevista una strategia di controllo del ritmo, allo scopo di ridurre le recidive e la progressione della FA.	IIb	C
Nei soggetti con FA, quale parte integrante della gestione completa dei fattori di rischio, può essere preso in considerazione il trattamento delle apnee ostruttive notturne per ridurre le recidive e la progressione della FA.	IIb	B
Nei soggetti con FA non è raccomandato l'utilizzo dei soli questionari basati sui sintomi per lo screening delle apnee ostruttive notturne.	III	B

”*“I pazienti con cardiomiopatie genetiche e sindromi aritmiche necessitano di test genetici come parte integrante delle loro cure. Le linee guida, che per la prima volta dedicano una sezione ai test genetici e l'importanza di avere a disposizione team multidisciplinari esperti”*
([Linee Guida ESC 2022](#)).

The AF-CARE Pathway in Specific Clinical Settings

**Acute or chronic
coronary syndrome**
Antithrombotic therapy
**in patients with atrial
fibrillation and A/CCS**



FA nella gravidanza

- La cardioversione elettrica può essere eseguita in modo sicuro senza compromettere il flusso sanguigno fetale e il conseguente rischio di aritmie fetali o travaglio pretermine è basso;¹
- La frequenza cardiaca fetale deve essere attentamente monitorata durante e dopo la cardioversione, che in genere deve essere preceduta da anticoagulazione;²
- Nelle donne emodinamicamente stabili senza cardiopatia strutturale, l'ibutilide o la flecainide per via endovenosa possono essere prese in considerazione per l'interruzione della FA, ma l'esperienza è limitata;³
- L'ablazione transcatetere viene normalmente evitata durante la gravidanza, ma è tecnicamente fattibile nei casi sintomatici refrattari con un approccio di fluoroscopia minima.⁴

FA nella gravidanza

- La fibrillazione atriale è una delle aritmie più comuni durante la gravidanza, con una prevalenza in aumento a causa dell'età materna più avanzata e dei cambiamenti nello stile di vita, e perché più donne con cardiopatia congenita sopravvivono fino all'età fertile;¹
- La FA durante la gravidanza è associata a un rischio aumentato di morte;²
- Gli agenti preferiti per l'anticoagulazione della FA durante la gravidanza sono le eparine non frazionate o a basso peso molecolare (LMWH), che non attraversano la placenta;
- I bloccanti selettivi del recettore beta-1 per via endovenosa sono raccomandati come prima scelta per il controllo acuto della frequenza cardiaca della FA, tranne l'atenololo, che può portare a ritardo della crescita intrauterina.^{3,4}

NOACs nella FA *“indotta”*

- Come comportarsi nella FA scatenata/indotta da eventi trigger (...traumi-stati settici-polmoniti-scompenso cardiaco-perioperatori)
- Pazienti a maggior rischio
- AF-CARE – Rischio complessivo

NOACs post chiusura di auricola



Europace (2014) **16**, 1397–1416
doi:10.1093/europace/euu174

EHRA/EAPCI CONSENSUS STATEMENT

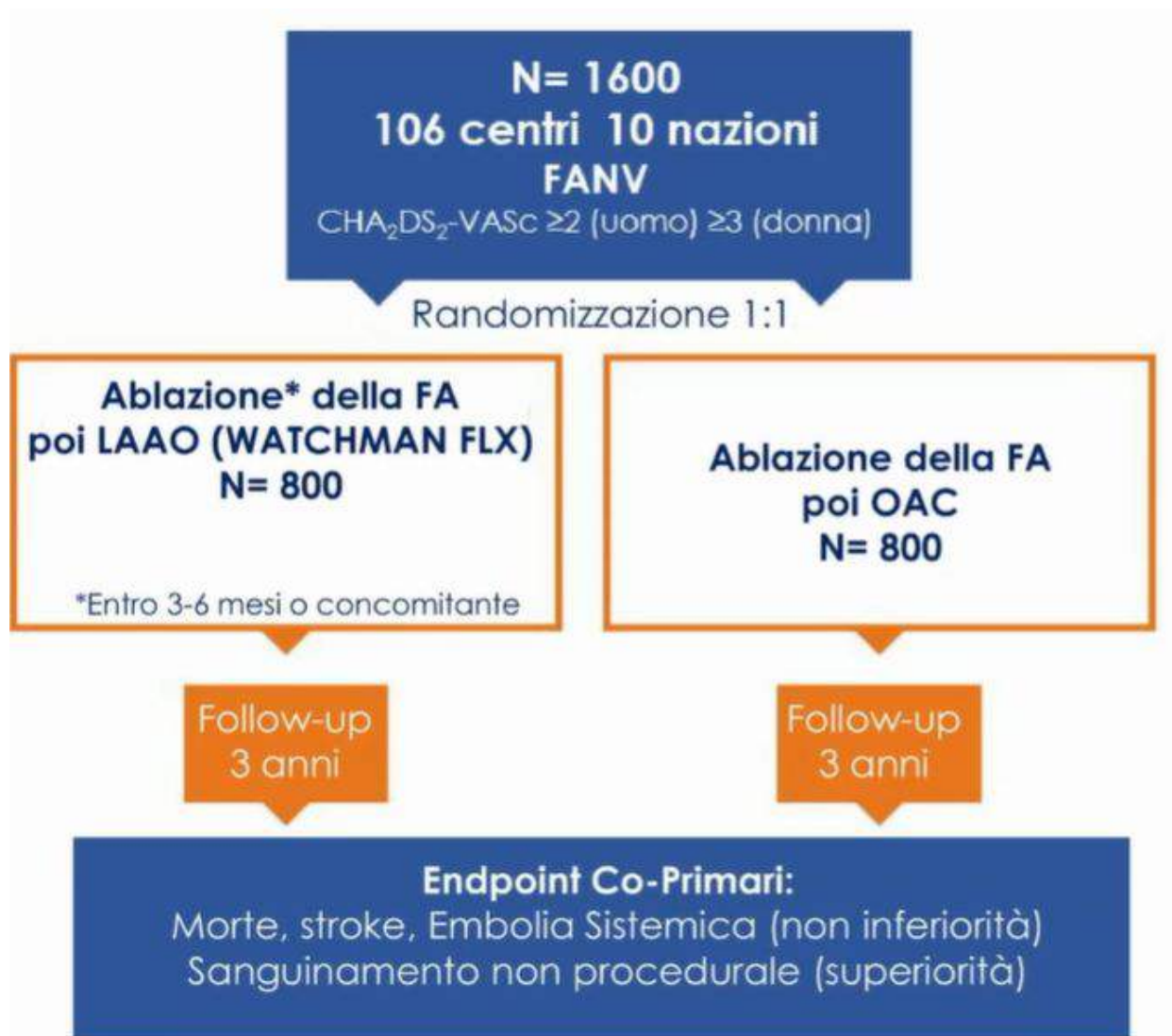
EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion

Bernhard Meier (EAPCI Chairperson) (Switzerland)¹, Yuri Blaauw (The Netherlands)², Ahmed A. Khattab (Switzerland)¹, Torsten Lewalter (Germany)³, Horst Sievert (Germany)⁴, Claudio Tondo (Italy)⁵, Michael Glikson (EHRA Chairperson) (Israel)^{6*}

Document Reviewers: Gregory Y. H. Lip (UK), Jose Lopez-Mingueuez (Spain), Marco Roffi (Switzerland), Carsten Israel (Germany), Dariusz Dudek (Poland), Irene Savelieva (on behalf of EP-Europace, UK)

¹Cardiology, Bern University Hospital, 3010 Bern, Switzerland; ²Department of Cardiology, Maastricht University Medical Center, 6281 Maastricht, The Netherlands; ³Isar Medical Centre, 80331 Munich, Germany; ⁴Cardiovascular Center Frankfurt, 60389 Frankfurt, Germany; ⁵Cardiac Arrhythmia Research Center, Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, 20138 Milan, Italy; and ⁶Davidai Arrhythmia Center, Sheba Medical Center, 52621 Tel Hashomer, Israel

NOACs post ablazione di FA e LAAC ?



Si può fare a meno dell'anticoagulante dopo Ablazione? Cosa dicono le LLGG



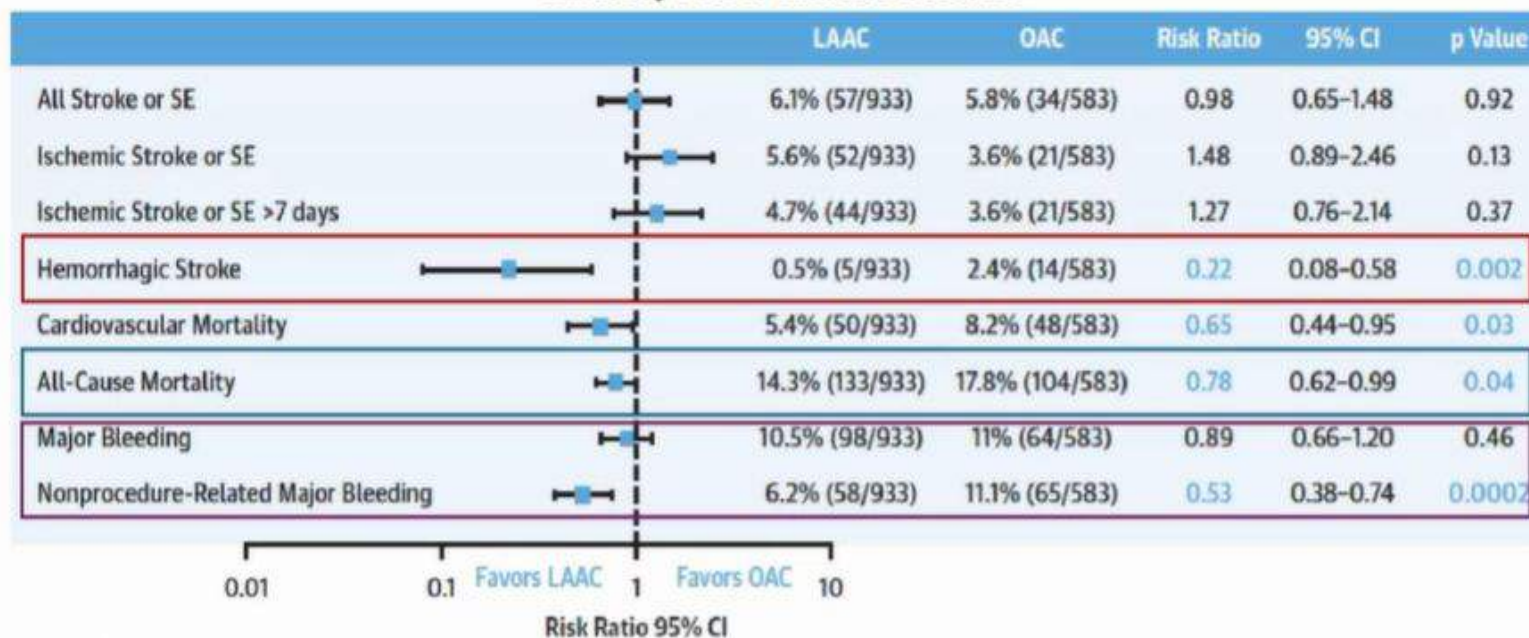
2024 ESC Guidelines for the
management of atrial fibrillation

Raccomandazione	Classe	Livello
Si raccomanda di continuare l'anticoagulazione orale dopo l'ablazione della FA in base al punteggio CHA2DS2-VA del paziente e non in base al successo percepito della procedura di ablazione, per prevenire l'ictus ischemico e il tromboembolismo	I	C

Perché fare a meno dell'anticoagulante dopo LAAO?

Metanalisi degli studi PROTECT AF (N =707, warfarin),
PREVAIL (N = 407, warfarin) e PRAGUE-17 (N= 402, DOAC)

Summary Plot of Clinical Outcomes



N= 1600
106 centri 10 nazioni
FANV
CHA₂DS₂-VASc ≥2 (uomo) ≥3 (donna)

Randomizzazione 1:1

Ablazione* della FA
poi LAAO (WATCHMAN FLX)

N= 800

OAC + ASA per 90 gg
poi ASA fino a 12 mesi

*Entro 3-6 mesi o concomitante

Ablazione della FA
poi OAC
N= 800

Follow-up
3 anni

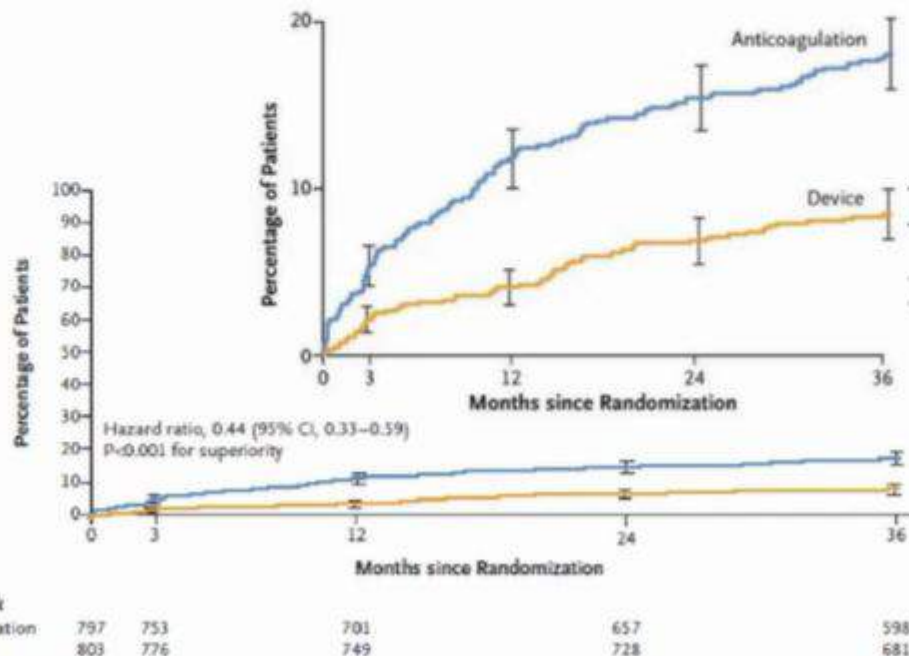
Follow-up
3 anni

95% DOAC
59.3% apixaban
27.2% rivaroxaban
4.3% edoxaban
3.9% dabigatran
0.3% altro

Endpoint Co-Primari:
Morte, stroke, Embolia Sistemica (non inferiorità)
Sanguinamento non procedurale (superiorità)

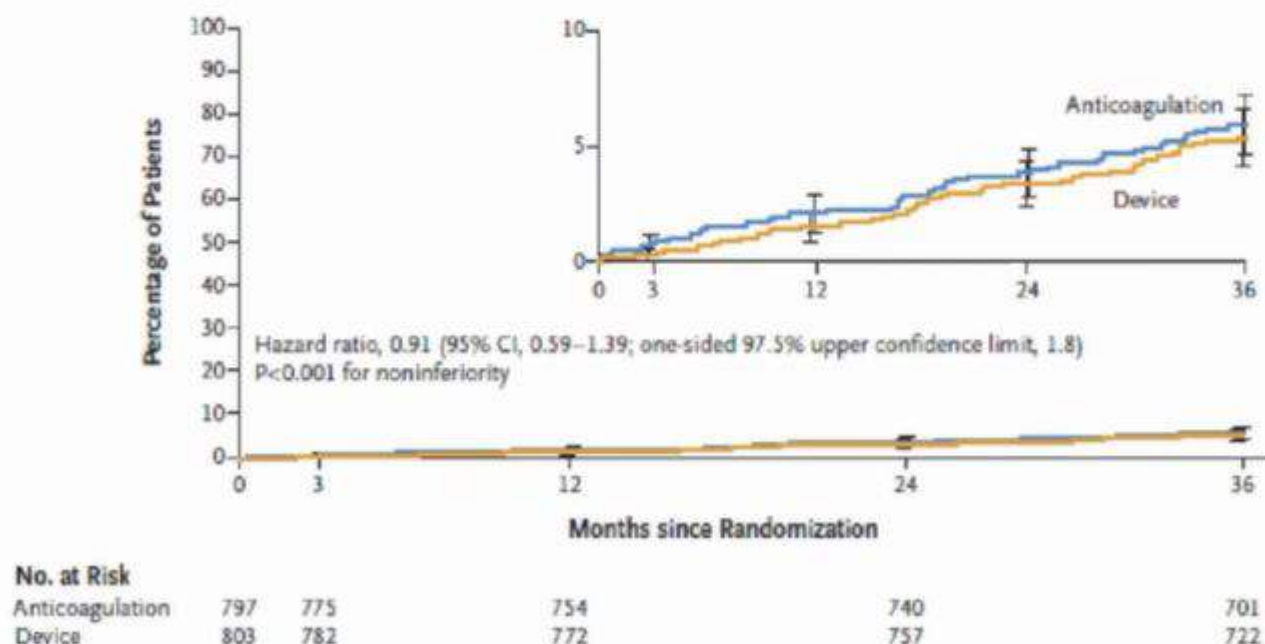
I risultati dello studio OPTION: Gli endpoint coprimari

End point coprimario di sicurezza: emorragie maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti non correlate alla procedura



I risultati dello studio OPTION: Gli endpoint coprimari

End point coprimario di efficacia: composito di mortalità totale, Stroke, Embolia Sistemica



CONCLUSIONI

NEW

Lo studio OPTION ha valutato una strategia basata sull'ablazione della FA seguita dalla chiusura percutanea dell'auricola **senza** ricorso alla terapia anticoagulante. Le attuali LLGG e i documenti di consenso non forniscono chiare indicazioni per uno scenario del genere.

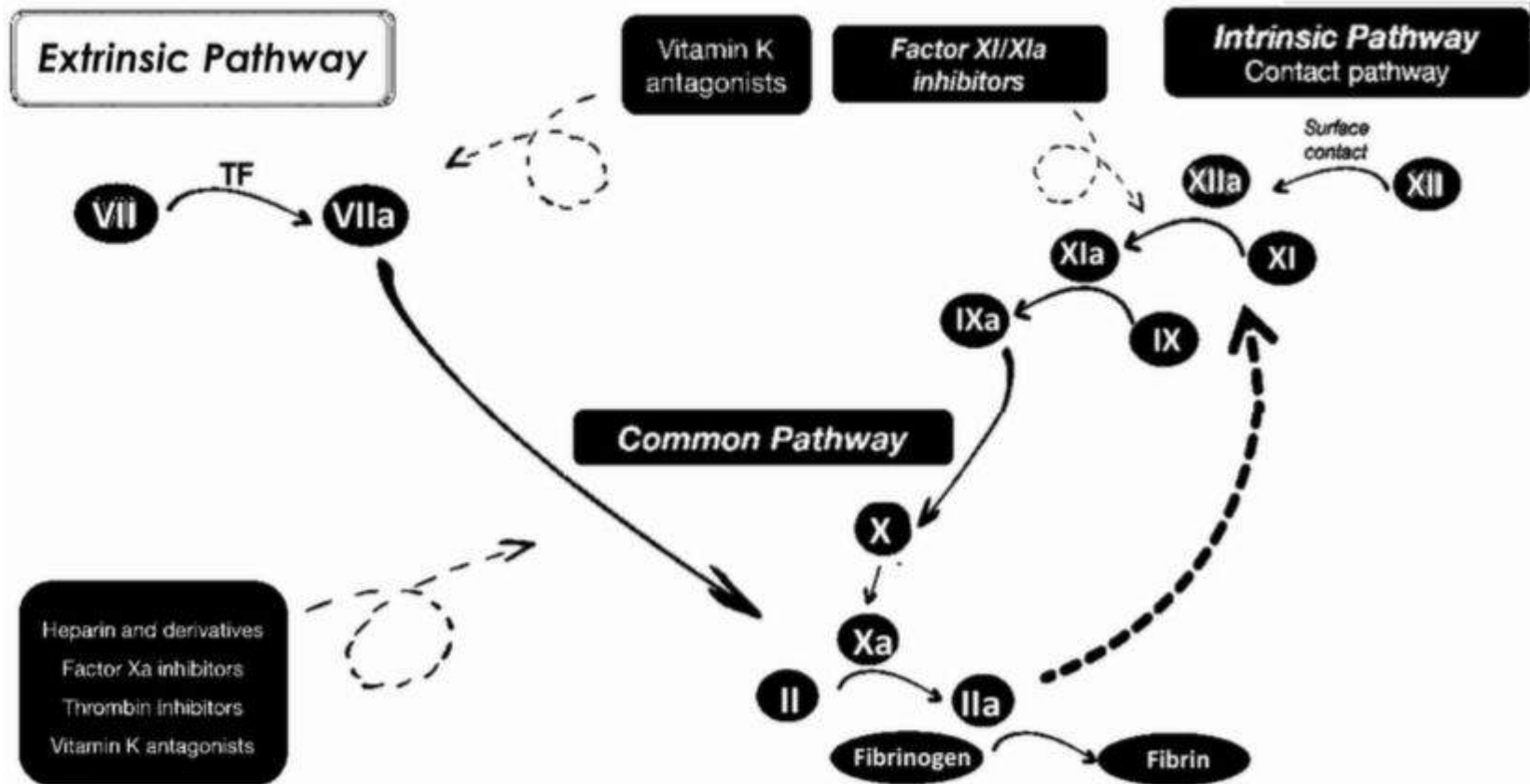


I risultati dello studio OPTION mostrano la maggior sicurezza e la pari efficacia della strategia «Ablazione + LAAO» rispetto alla strategia «Ablazione + OAC»

Limits

La ridotta numerosità dello studio, il basso *event rate* (efficacia), la mancata inclusione delle emorragie procedurali, sono limiti di questo trial che non permettono di definire superiore una strategia rispetto all'altra.

I anticoagulanti inibitori del Fattore XI/XIa



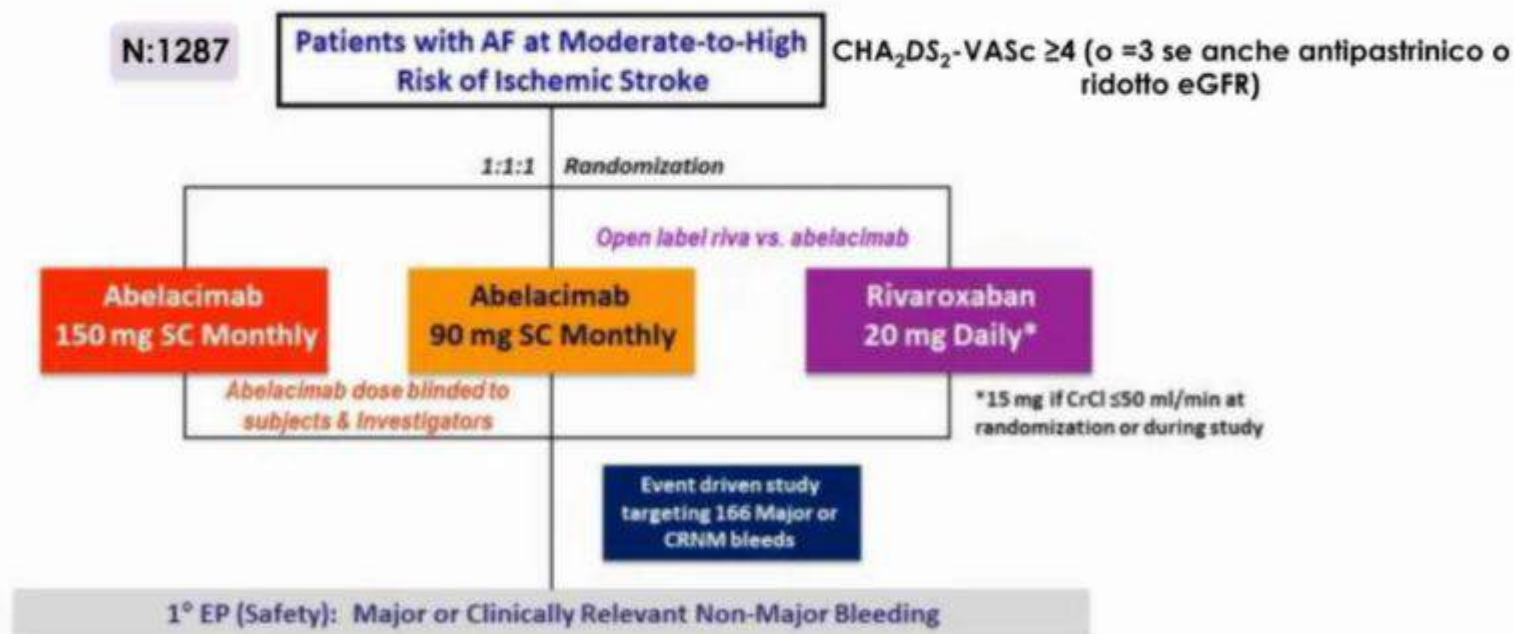
Gli inibitori del Fattore XI/Xia: una famiglia

Classe	Composti	Meccanismo d'azione	Via somministrazione	Inizio/termine azione
Nucleotidi antisenso	IONIS FXI , Fesomersen	Riduzione sintesi epatica di FXI , degradazione catalitica di FXI mRNA	Parenterale	Inizio e fine azione lenti
Anticorpi monoclonali	Osacimab Abelacimab Gruticibart (Xisomab/AB023)	Soppressione della generazione di FXIa, inibizione attività FXIa	Parenterale	Inizio azione rapido; fine azione lento
Piccole Molecole	Milvexian Asundexian	Blocco sito attivo FXIa	Orale	Inizio azione rapido; fine azione relativamente rapido

Abelacimab nella Fibrillazione Atriale nello studio di fase IIb AZALEA-TIMI 71



Trial Design

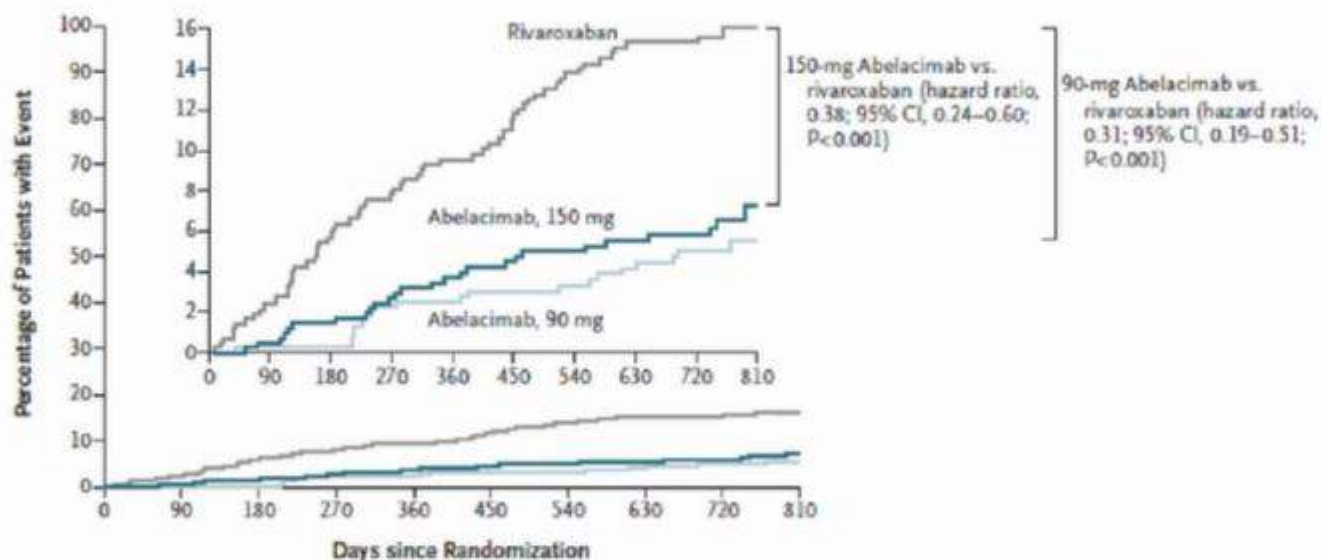


Abelacimab nella Fibrillazione Atriale nello studio di fase IIb AZALEA-TIMI 71

La raccomandazione del Comitato di Sicurezza del 14 settembre 2023

«I membri del IDMC raccomandano all'unanimità la conclusione dello studio AZALEA a causa della riduzione maggiore del previsto dei sanguinamenti maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti nei bracci abelacimab rispetto a rivaroxaban e di un rapporto beneficio/rischio a favore di abelacimab.»

Abelacimab nella Fibrillazione Atriale nello studio di fase IIb AZALEA-TIMI 71



No. at Risk

Rivaroxaban	428	415	392	375	365	352	339	328	310	121
Abelacimab, 150 mg	427	419	404	386	375	363	353	343	324	117
Abelacimab, 90 mg	425	413	398	378	372	357	349	338	308	117

AZALEA-TIMI 71 (abelacimab) e OCEANIC-AF (asundexian) a confronto

Meccanismo d'azione di abelacimab differente: abelacimab si lega alla forma inattiva del fattore XI e impedisce la generazione della forma attivata (fattore XIa), mentre asundexian inibisce solo l'attività del fattore XIa.

Differente percentuale di inibizione del FXI. 99% per abelacimab 150 mg; 94% (picco) 92% (valle) per asundexian 50 mg.

Sviluppo di abelacimab: confronto – favorevole – vs enoxaparina in protesica d'anca. Nessun trial del genere per asundexian.

Lo sviluppo di abelacimab. Il trial di fase III in corso

LILAC-TIMI 76

Phase 3 trial investigating the efficacy and safety of abelacimab in patients with AF deemed by their responsible physicians or by their own decision unsuitable for OAC

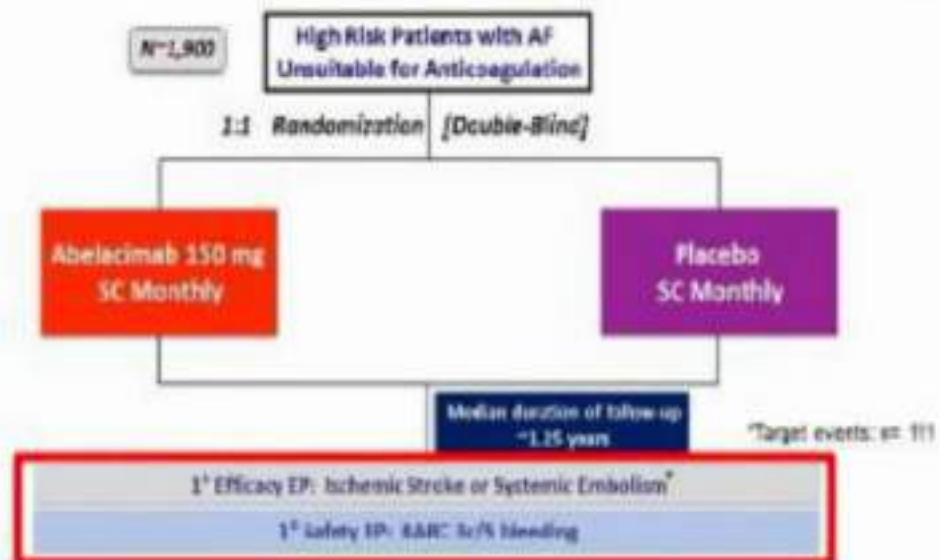
Main inclusion criteria

- Age 65 to 74 and CHA2DS2VASc of 5 or greater

OR

- Age 75 and older and a CHA2DS2VASc of 4 or greater
- Unsuitable for oral anticoagulation
- At least 1 bleeding risk factor e.g. severe renal insufficiency, use of antiplatelet medication, history of bleeding from a critical area, frailty or multiple falls

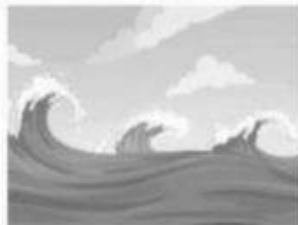
Trial Design





Il recente studio AZALEA-TIMI 71, condotto con l'anticorpo monoclonale abelacimab, ha confermato la maggior sicurezza sul versante emorragico degli anticoagulanti anti Fattore XI

CONCLUSIONI



Tuttavia nel precedente studio OCEANIC-AF, asundexian, un inibitore del FXIa, si era mostrato molto meno efficace di apixaban nei pazienti con FA, anche se più sicuro



Abelacimab potrebbe essere superiore ad asundexian in termini di meccanismo d'azione e percentuale di inibizione del FXI, ma il trial di fase III in corso è ragionevolmente più prudente dell'OCEANIC-AF

Aritmia cardiaca giovanile

Ma quali sono le **cause più comuni** di **aritmia cardiaca in età giovanile** ? Scoprire la causa primaria della FA nei giovani adulti tra i 25-55 anni può rappresentare una sfida notevole per il medico soprattutto se non si presta una maggiore attenzione a quelle *condizioni apparentemente quotidiane e per questo inosservabili*, quali **l'esercizio fisico estremo** e la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (**OSAS**) ne sono un esempio.

FIGURA 2

Punteggio CHADS₂ e distribuzione dell'età dei pazienti nei trial di fase III



Adattata da (8), (9), (10), (11)

La gestione della terapia degli anticoagulanti

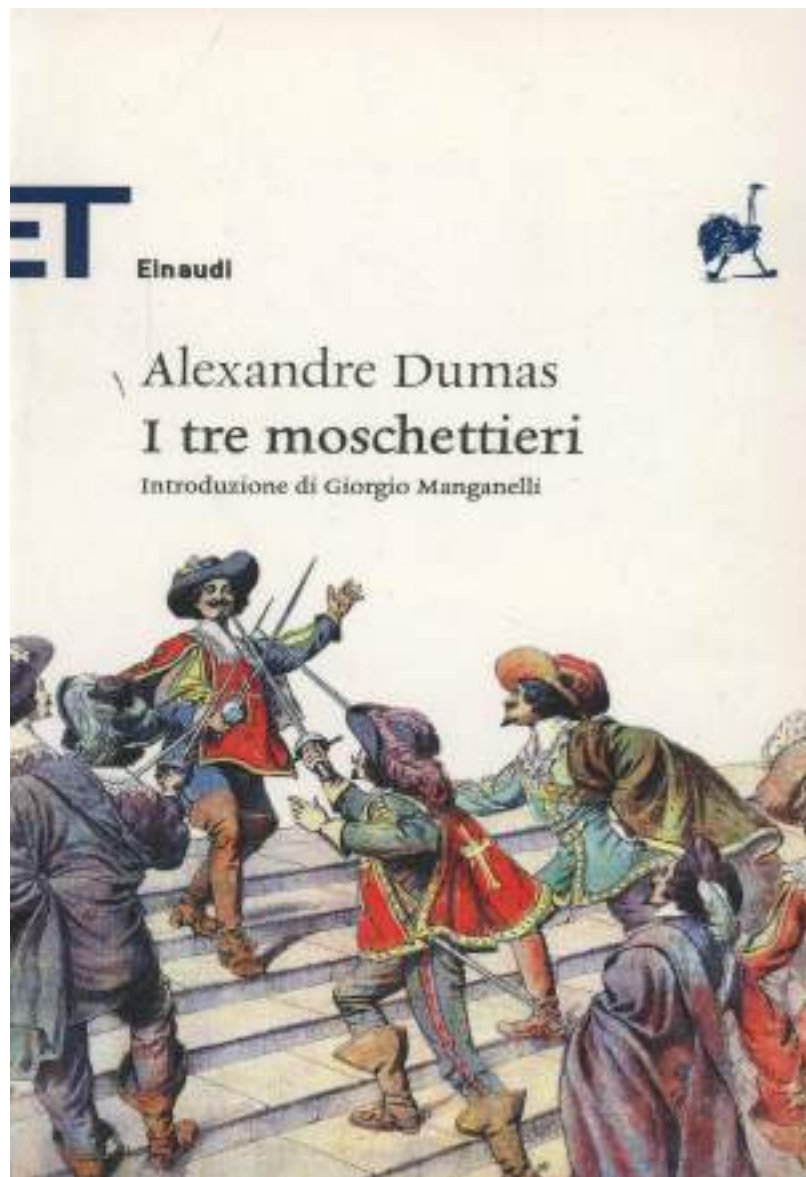
- La fibrillazione atriale è una delle patologie cardiache più comunemente riscontrate, con un ampio impatto su tutti i servizi sanitari di assistenza primaria e secondaria;
- Si prevede che la prevalenza della fibrillazione atriale raddoppierà nei prossimi decenni a causa dell'invecchiamento della popolazione, del crescente carico di comorbidità e delle nuove tecnologie di rilevamento;
- Le cause dell'insorgenza e della progressione della FA sono una serie di comorbidità e di fattori di rischio associati;
- Queste comorbidità e questi fattori di rischio devono essere gestiti precocemente e in modo dinamico.

	via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Other factors					
Age ≥ 80 years	Potential for increased plasma levels	110mg BID (SmPC)	b	c	
Age ≥ 75 years	Potential for increased plasma levels			c	
Weight ≤ 60 kg (see 'NOACs in high- and low body weights' section)	Potential for increased plasma levels		b	(dose reduction to 30mg according to label) b	
Weight ≥ 120 kg (see 'NOACs in high- and low body weights' section)	Potential for decreased plasma levels				
Chronic kidney disease	Potential for increased plasma levels				
Other factors with potentially increased bleeding risk		For example : • Concomitant antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants • Severe Frailty / falls risk • History of bleeding or predisposition (anemia, thrombocytopenia)			

Blitz Cancer

Interactions of commonly used anticancer drugs (1)

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antimitotic agents					
Paclitaxel	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
Vinblastine	Strong P-gp induction; CYP3A4/P-gp competition				
Docetaxel, Vincristine	Mild CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
Vinorelbine	CYP3A4/P-gp competition				
Antimetabolites					
Methotrexate	P-gp competition; no relevant interaction anticipated				
Pemetrexed, Purine ana-logs, Pyrimidine analogs	No relevant interaction anticipated				



Athos
Porthos
Aramitz

Dabigatran
Rivaroxaban

D'Artagnan Apixaban
Edoxaba

n



Antagonista della vit k



Ministro Richelieu

EHRA 2021

Condition	Eligibility for NOAC	Comment
Mechanical prosthetic valve	Contraindicated	Excluded from pivotal RCTs Data indicating worse outcome ^{15,16}
Moderate to severe mitral stenosis (usually rheumatic)	Contraindicated	Excluded from pivotal RCTs Little rationale for less efficacy and safety vs. VKA
Other mild to moderate valvular disease (e.g. degenerative aortic stenosis, mitral regurgitation etc.) Bioprosthetic valve/valve repair (after >3 months postoperative)	Included in NOAC trials Acceptable	Data regarding efficacy and safety overall consistent with patients without valvular heart disease ^{12,17-22} Some data from NOAC RCTs Single RCT indicating non-inferiority to VKA ²⁴ Patients without AF usually on ASA after 3-6 months post-surgery, hence NOAC therapy acceptable for stroke prevention if diagnosed with AF
Severe aortic stenosis	Limited data (excluded in RE-LY)	No pathophysiological rationale for less efficacy and safety Most will undergo intervention
Transcatheter aortic valve implantation	Acceptable	Single RCT + observational data May require combination with APT ^{25,26}
Percutaneous transluminal aortic valvuloplasty	With caution	No prospective data May require combination with APT
Hypertrophic cardiomyopathy	Acceptable	No rationale for less efficacy and safety vs. VKA Observational data positive for NOACs ³³⁻³⁶



Oral anticoagulation following atrial fibrillation ablation

Continuation of oral anticoagulation is recommended after AF ablation according to the patient's CHA₂DS₂-VA score, and not the perceived success of the ablation procedure, to prevent ischaemic stroke and thromboembolism.

I**C**

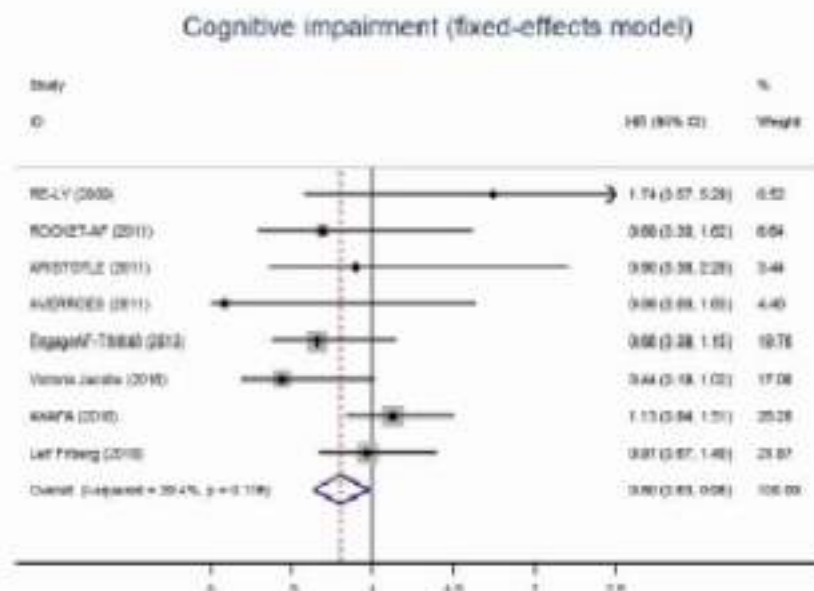
Continuation of oral anticoagulation is recommended in patients with AF at elevated thromboembolic risk after concomitant, endoscopic, or hybrid AF ablation, independent of rhythm outcome or left atrial appendage exclusion, to prevent ischaemic stroke and thromboembolism.

I**C**

I DOAC nella prevenzione del deterioramento cognitivo nei pazienti FA: una metanalisi

Inclusi 8 studi per complessivi 97595 pazienti: 6 RCT (77643 pazienti) e due studi osservazionali (19952 pazienti)

Confronto DOAC vs warfarin/ASA



Chi Zhang et al. Front Aging Neurosci. 2018;10:258.

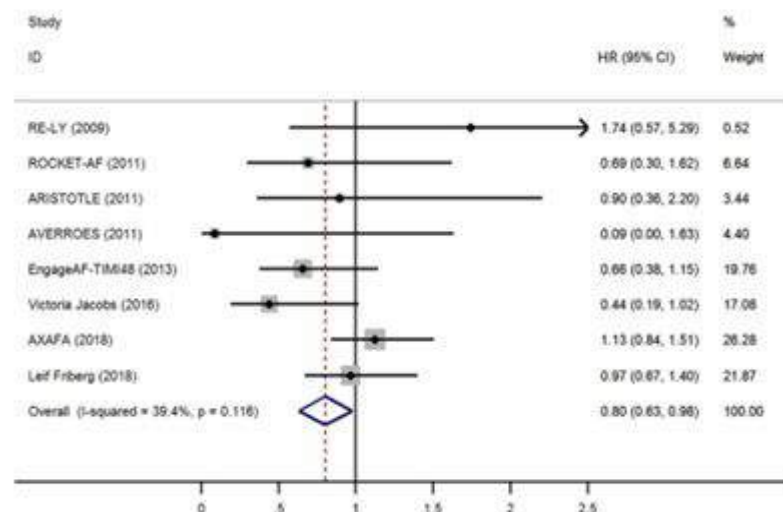
I DOAC nella prevenzione del deterioramento cognitivo nei pazienti FA: una metanalisi

Inclusi 8 studi per complessivi 97595 pazienti: 6 RCT (77643 pazienti) e due studi osservazionali (19952 pazienti)

Confronto DOAC vs warfarin/ASA

Cognitive impairment (fixed-effects model)

A Cognitive impairment (fixed-effects model)



B Cognitive impairment (random-effects model)

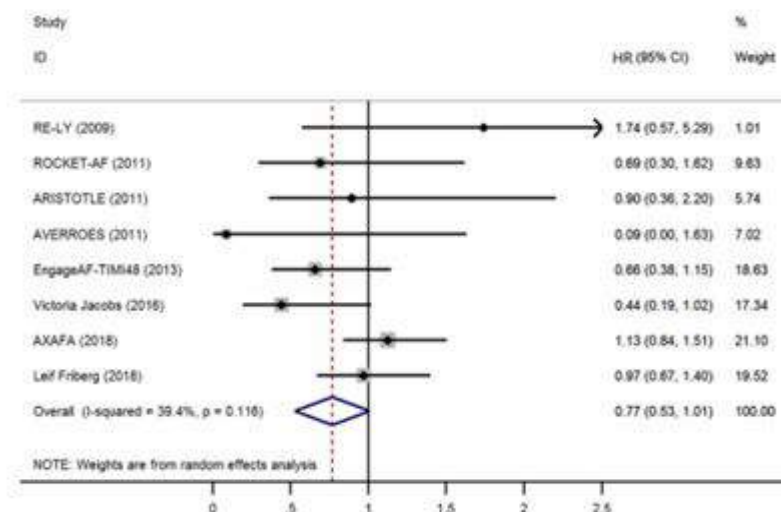


FIGURE 1 | Risk of cognitive impairment of patients receiving NOACs and vitamin K Antagonists (VKAs) or acetylsalicylic acid using fixed-effects model **(A)** or random-effects model **(B)**. HR indicates Hazard ratio; 95%CI indicates 95% confidence interval.

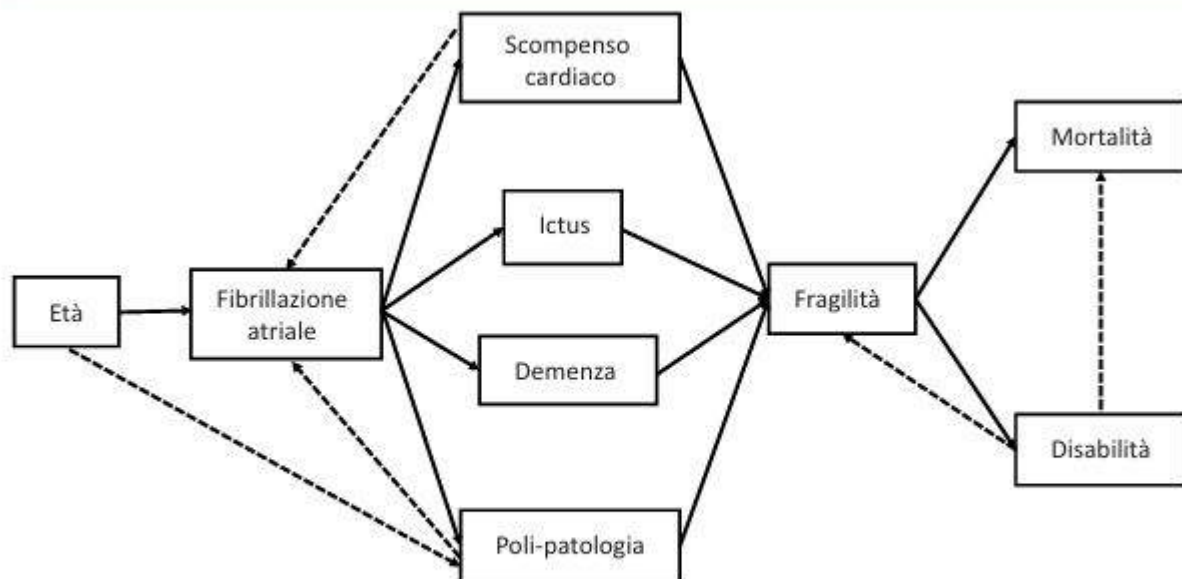


Figura 3. Correlazione fisiopatologica fra età, fibrillazione atriale, fragilità e mortalità.
Frecce continue: rapporto diretto; frecce tratteggiate: rapporto indiretto.

Test dell'equilibrio



Posizione piedi uniti
per 10 sec → 1 punto

No

tempo: ____ sec
< 10 sec → 0 punti

Sì



Posizione semitandem
per 10 sec → 1 punto

No

tempo: ____ sec
< 10 sec → 0 punti

Sì



Posizione tandem
tempo: ____ sec
per 10 sec → 2 punti
3-9.9 sec → 1 punto
< 3 sec → 0 punti

Punteggio totale: 0-12

Test della marcia

Tempo per percorrere 4 metri di
passo normale: ____ sec
< 4.8 sec → 4 punti
4.8-6.2 sec → 3 punti
6.3-8.7 sec → 2 punti
> 8.7 sec → 1 punto
Incapace → 0 punti

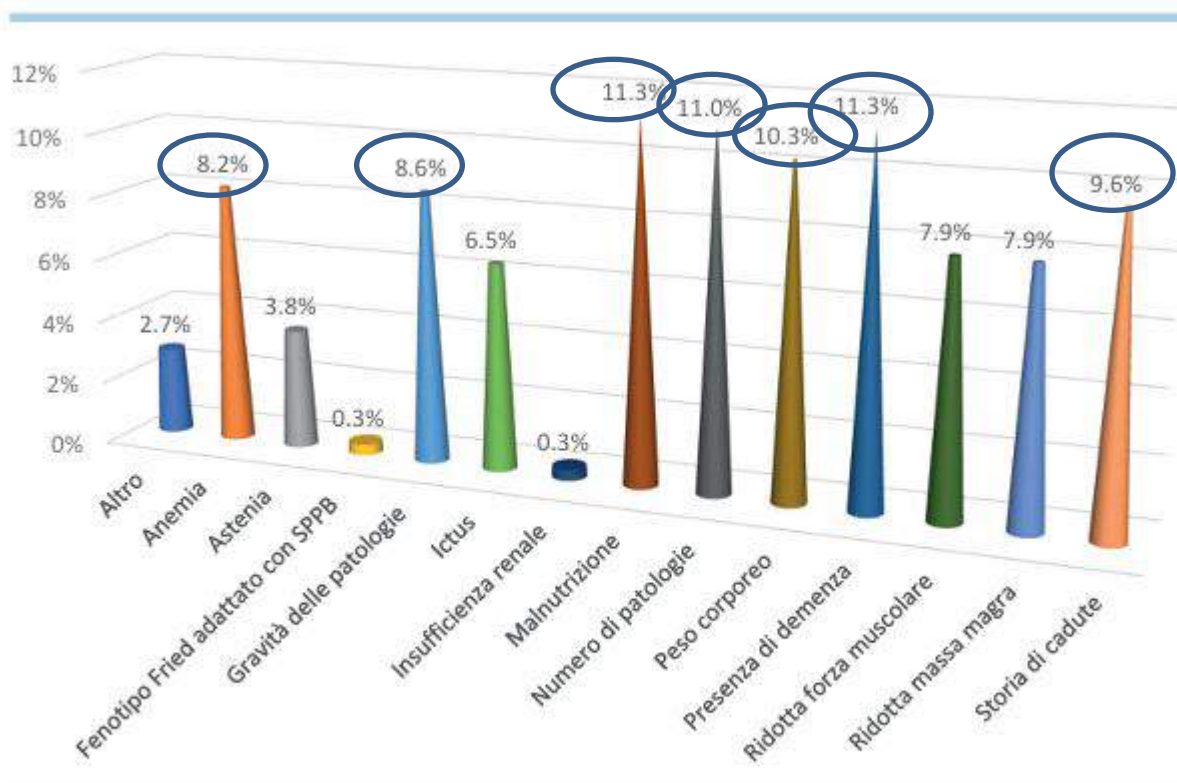


Test della sedia

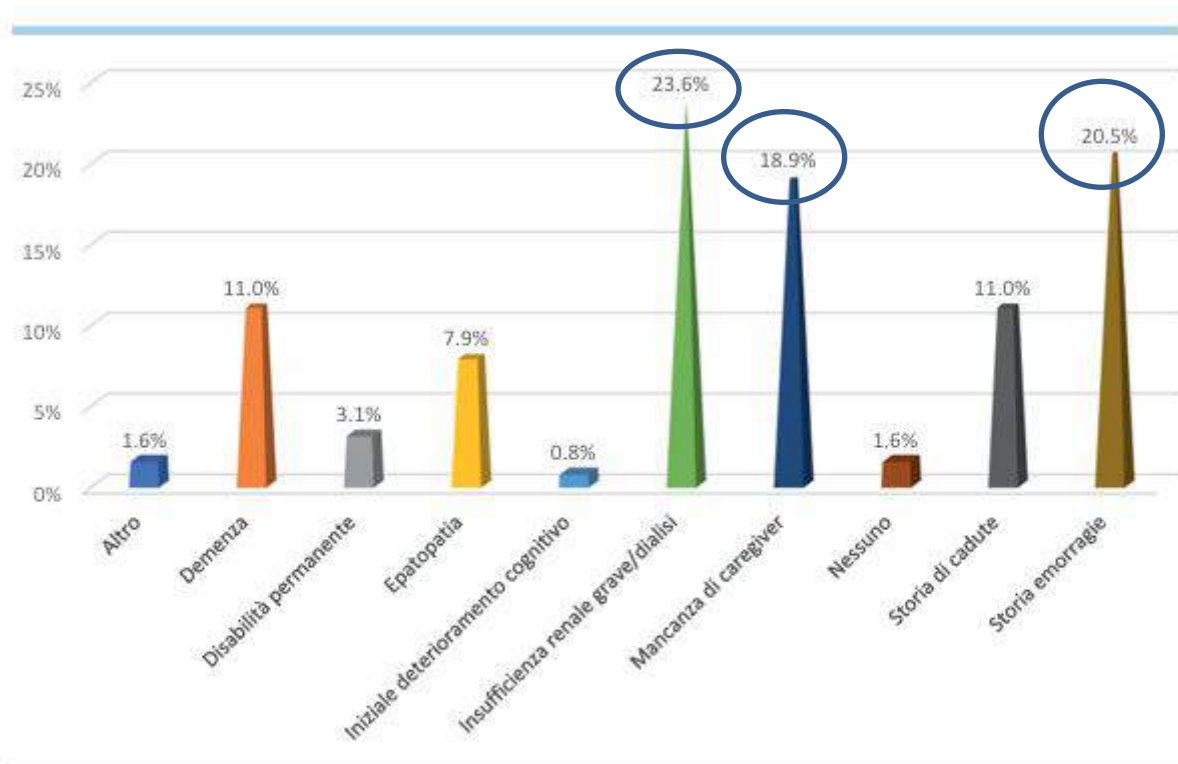


Capace

Alzarsi e sedersi per 5 volte più
velocemente possibile a braccia incrociate
< 11.2 sec → 4 punti
11.2-13.7 sec → 3 punti
13.8-16.7 sec → 2 punti
16.8 - 60 sec → 1 punto
> 60 sec o incapace → 0 punti



Proporzione di risposte alla domanda "Quali parametri utilizzi, principalmente, per indicare la fragilità?".
SPPB, Short Physical Performance Battery.



Proportione di risposte alla domanda "In un paziente con fibrillazione atriale, quale di queste condizioni rappresenta per te, principalmente, una potenziale controindicazione all'uso degli anticoagulanti?".

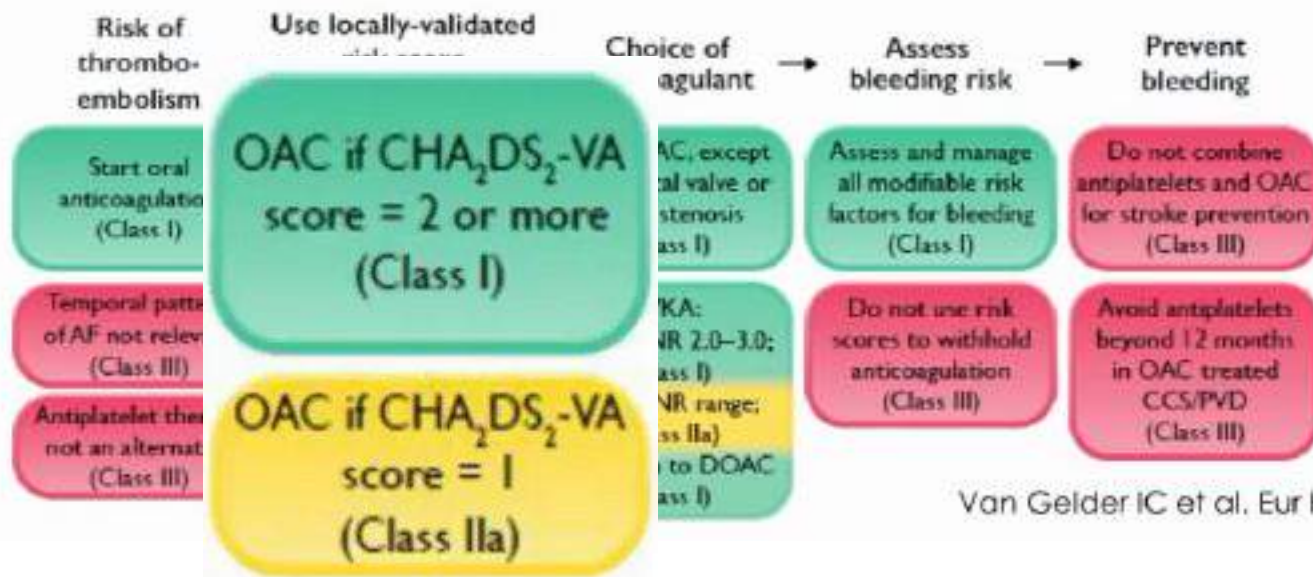
La terapia anticoagulante orale nei pazienti con FA a basso rischio



2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Avoid stroke and thromboembolism

A



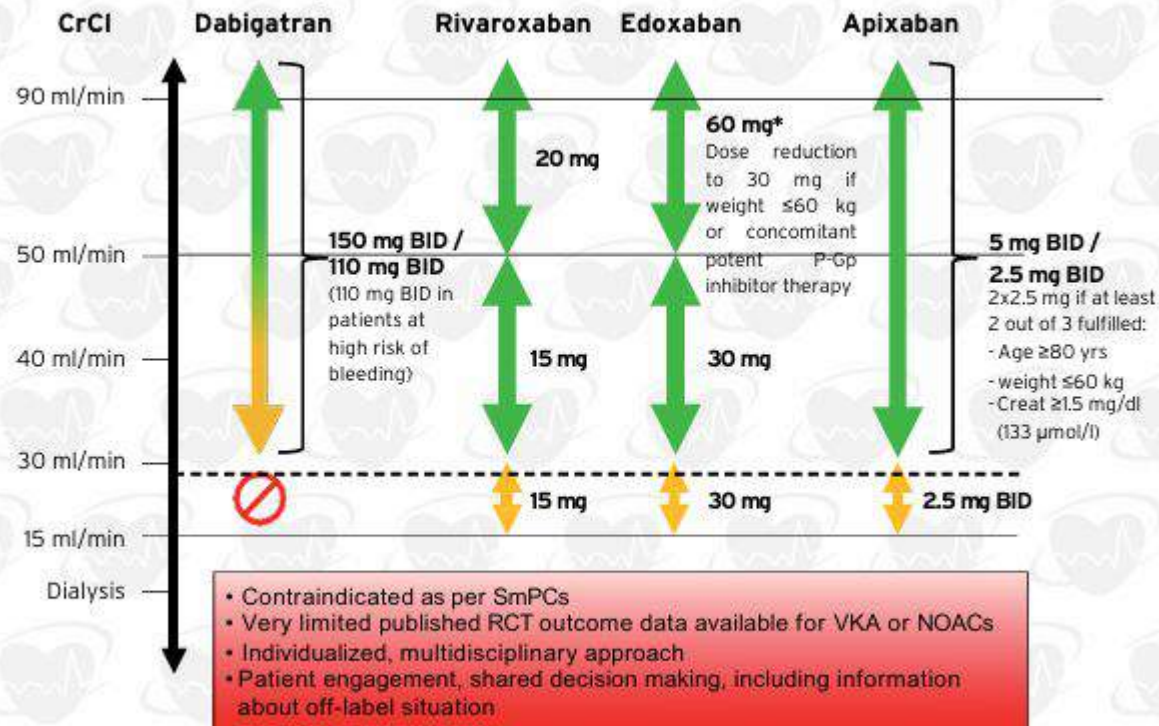
Van Gelder IC et al. Eur Heart J. 2024;45:3314-3414.

Solo anziani ??

.... questo disturbo cardiaco può in realtà presentarsi in qualsiasi momento della vita –anche adolescenti e ventenni possono soffrirne in *forma congenita o acquisita*

NOACs in patients with CKD or advanced liver disease

NOACs in Chronic Kidney Disease (CKD)



*According to EMA SmPC edoxaban should be used in "high CrCl only after a careful evaluation of the individual thromboembolic and bleeding risk".