

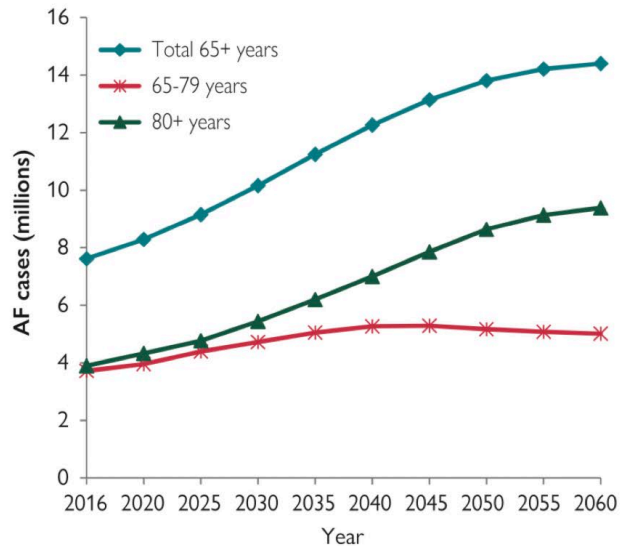


La valutazione del rischio e l'approccio diagnostico-terapeutico nel setting della medicina generale

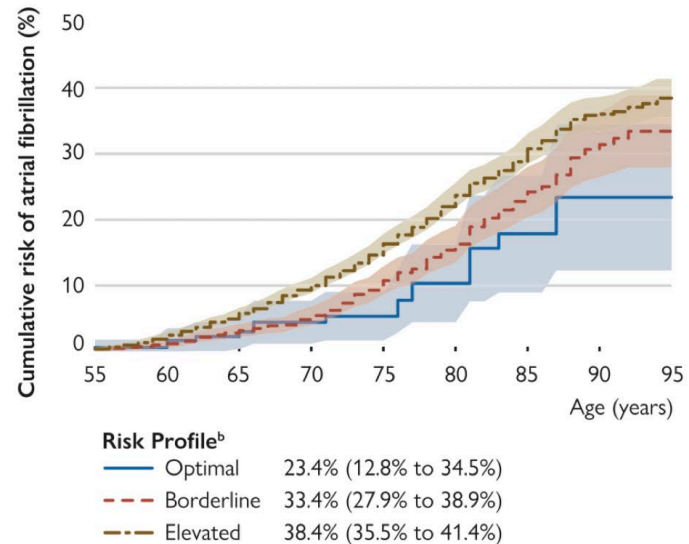
Ivan Carrara

Epidemiologia

Projected increase in AF prevalence among elderly in EU 2016-2060



Lifetime risk of AF increases with increasing risk factor burden^a



Forma più comune di aritmia cardiaca
prevalenza: 2-4 % (in incremento)

MMG: 30-60 pz + 4/5 nuove dg/y

La prevalenza cresce con l'aumentare dell'età e con l'aumento del numero dei fattori di rischio → over 85: >10%

Spesso asintomatica: 1/3



Screening

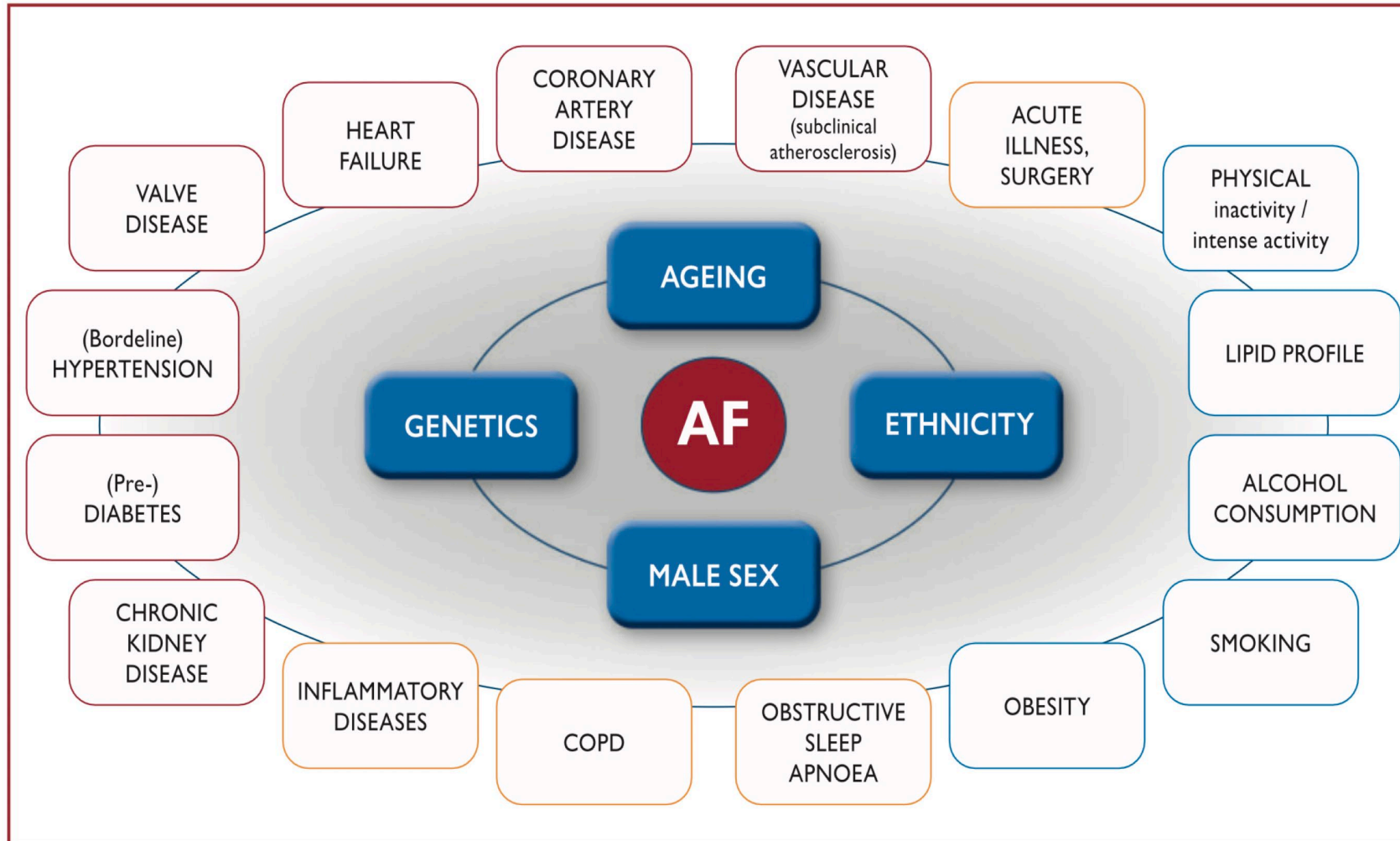
Riconoscere tempestivamente la FA è fondamentale per ridurre il rischio delle **complicanze** tromboemboliche correlate (es. FA causa il 20-30% di tutti gli ictus ischemici).

Il rischio di FA, che spesso si presenta in forma asintomatica, aumenta con l'età e questo giustifica programmi di screening mirati sulla popolazione di età superiore a 65 anni, soprattutto se a rischio. La palpazione del polso e l'esecuzione di ECG (short-term) si è dimostrata, in questa popolazione, capace di individuare una prevalenza di FA del 4.4%, con una quota del 1.4% di diagnosi superiore al campione di controllo. (Tung P et al JAMA 2017).

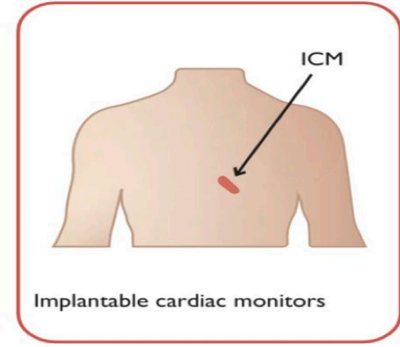
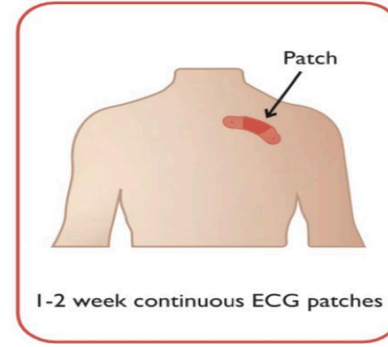
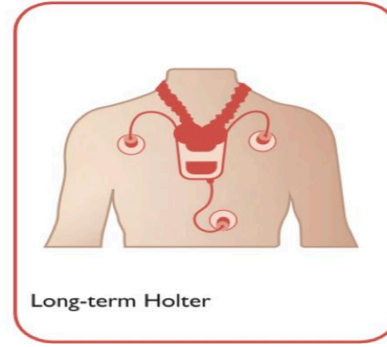
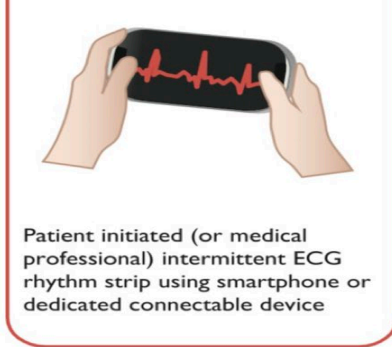
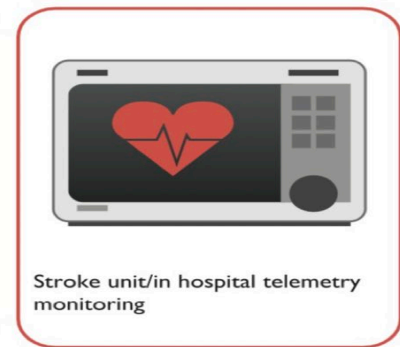
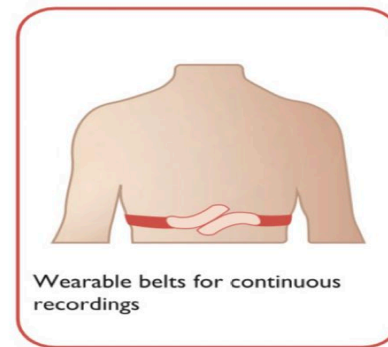
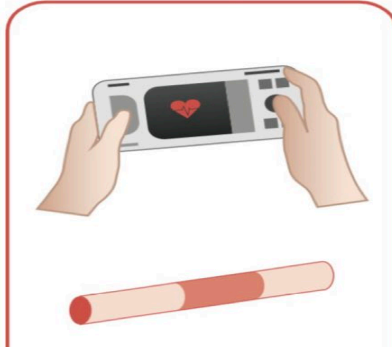
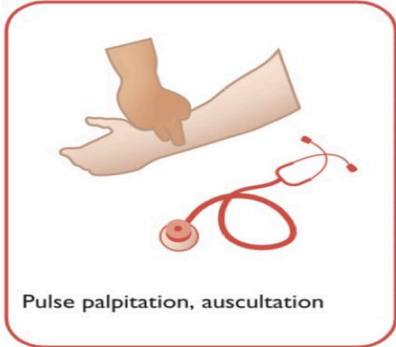
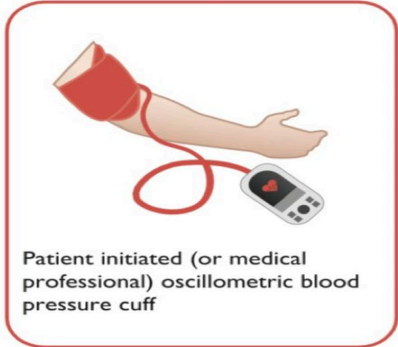
Sono stati proposti molti **score predittivi**, ma al momento nessuno di questi risulta essere usato nella pratica clinica su larga scala



Screening: popolazione target



Strumenti



	Sensitivity	Specificity
Pulse taking ²⁰³	87-97%	70-81%
Automated BP monitors ²⁰⁴⁻²⁰⁷	93-100%	86-92%
Single lead ECG ²⁰⁸⁻²¹¹	94-98%	76-95%
Smartphone apps ^{188,189,191,195,212,213}	91.5-98.5%	91.4-100%
Watches ^{196,198,213,214}	97-99%	83-94%



AF SCREENING

RISKS

- Abnormal results may cause anxiety
- ECG misinterpretation results may lead to overdiagnosis and overtreatment
- ECG may detect other abnormalities (true or false positives) that may lead to invasive tests and treatments that have the potential for serious harm (e.g., angiography / revascularisation with bleeding, contrast-induced nephropathy and allergic reactions to the contrast)

BENEFITS

Prevention of:

- Stroke/SE using OAC in patients at risk
- Subsequent onset of symptoms

Prevention/reversal of:

- Electrical/mechanical atrial remodelling
- AF-related haemodynamic derangements
- Atrial and ventricular tachycardia-induced cardiomyopathy

Prevention/reduction of:

- AF-related morbidity; hospitalization; mortality

Reduction of:

- The outcomes associated with conditions / diseases associated with AF that are discovered and treated as a consequence of the examinations prompted by AF detection

Strategia

Ottimi risultati in termini di costo-efficacia sono stati ottenuti con campagne di screening basate sulla palpazione del polso, utilizzo di dispositivi da polso e app per smartphone, dimostrandosi superiori alla pratica routinaria

L'impatto, in termini clinici e di costi sociali, della FA giustifica la messa in atto di strategie volte ad identificare e trattare le forme asintomatiche.

E' fondamentale una scelta appropriata degli strumenti da utilizzare e del setting in cui implementare le procedure di screening → MG.

Recommendations for screening to detect AF

Recommendation	Class ^a	Level ^b
Opportunistic screening for AF by pulse taking or ECG rhythm strip is recommended in patients ≥ 65 years of age. ^{188,211,223,225}	I	B
It is recommended to interrogate pacemakers and implantable cardioverter defibrillators on a regular basis for AHRE. ^{c224,226}	I	B
When screening for AF it is recommended that: ^{217,218} <ul style="list-style-type: none"> The individuals undergoing screening are informed about the significance and treatment implications of detecting AF. A structured referral platform is organized for screen-positive cases for further physician-led clinical evaluation to confirm the diagnosis of AF and provide optimal management of patients with confirmed AF. Definite diagnosis of AF in screen-positive cases is established only after physician reviews the single-lead ECG recording of ≥ 30 s or 12-lead ECG and confirms that it shows AF. 	I	B
Systematic ECG screening should be considered to detect AF in individuals aged ≥ 75 years, or those at high risk of stroke. ^{212,224,227}	IIa	B

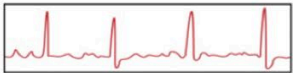


Cosa fare dopo la diagnosi?



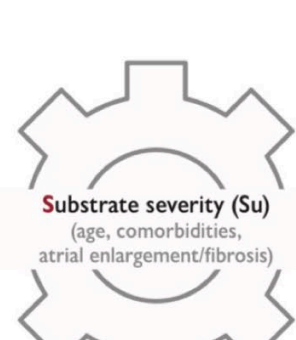
CC To ABC

Confirm AF

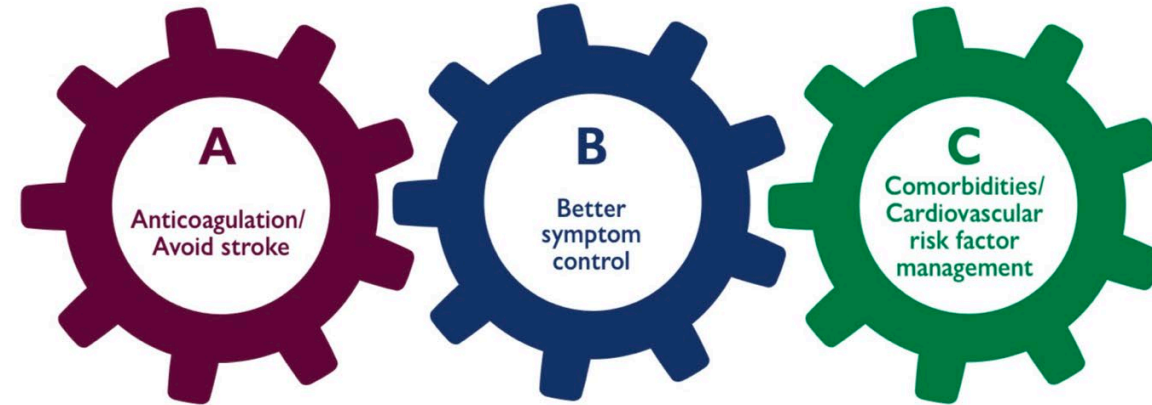


A 12-lead ECG or a rhythm strip showing AF pattern for ≥ 30 s

Characterise AF (the 4S-AF scheme)



Treat AF: The ABC pathway



1. Identify low-risk patients
CHA₂DS₂-VASc 0(m), 1(f)
2. Offer stroke prevention if
CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 (m), 2(f)
Assess bleeding risk, address
modifiable bleeding risk factors
3. Choose OAC (NOAC or VKA
with well-managed TTR)

- Assess symptoms, QoL and patient's preferences
- Optimize rate control
- Consider a rhythm control strategy (CV, AADs, ablation)

- Comorbidities and cardiovascular risk factors
- Lifestyle changes (obesity reduction, regular exercise, reduction of alcohol use, etc.)



Inquadramento

Medical history:

- AF-related symptoms
- AF pattern
- Concomitant conditions
- CHA₂DS₂-VASc score

12-lead ECG

Thyroid and kidney function,
electrolytes and full blood
count

Transthoracic
echocardiography



1. Anamnesi dettagliata (comorbidità + fattori di rischio) + applicazione score (CHA₂DS₂-VASc - EHRA - HAS-BLED)
2. ECG: conferma diagnostica + FC + difetti di conduzione + ischemia + deviazione asse cardiaco
3. Esami di laboratorio: emocromo, funzione renale, TSH, elettroliti (+altri)
4. Ecocardiografia → funzione e dimensioni LV + LA + cuore dx + patologia valvolare



Indagini di secondo livello

Ambulatory ECG monitoring:

- Adequacy of rate control
- Relate symptoms to AF recurrences

Transoesophageal echocardiography:

- Valvular heart disease
- LAA thrombus

cTnT-hs, CRP, BNP/NT-ProBNP Cognitive function assessment

Coronary CTA or ischaemia imaging:

- Patients with suspected CAD

Brain CT and MRI:

- Patients with suspected stroke

LGE-CMR of the LA:

- To help decision-making in AF treatment

1. Monitoraggio ECG ambulatoriale / holter 24h
2. Ecocardiografia transesofagea
3. Troponine alta sensibilità, PCR, BNP/NT-ProBNP
4. Valutazione delle funzioni cognitive
5. Coronarografia (o imaging)
6. TC/RMN encefalo
7. RMN con mdc LA



La valutazione iniziale del paziente con FA di nuova diagnosi deve mirare ad **indagare** i seguenti cinque aspetti principali:

- stabilità/instabilità emodinamica
- condizioni sottostanti ed eventuali fattori precipitanti
- rischio tromboembolico
- frequenza
- ritmo

Generalmente è raccomandabile che il paziente venga esaminato presso un centro specializzato al quale, in alcuni casi, deve essere indirizzato con urgenza. Un **approccio strutturato integrato** alla cura della FA contribuirà ad una gestione coerente e conforme alle linee guida di tutti i pazienti con FA, determinando un miglioramento dell'outcome.

Nei pazienti idonei, la terapia anticoagulante deve essere iniziata tempestivamente e, di routine, non richiede necessariamente l'indicazione da parte dello specialista (o una sua valutazione urgente).

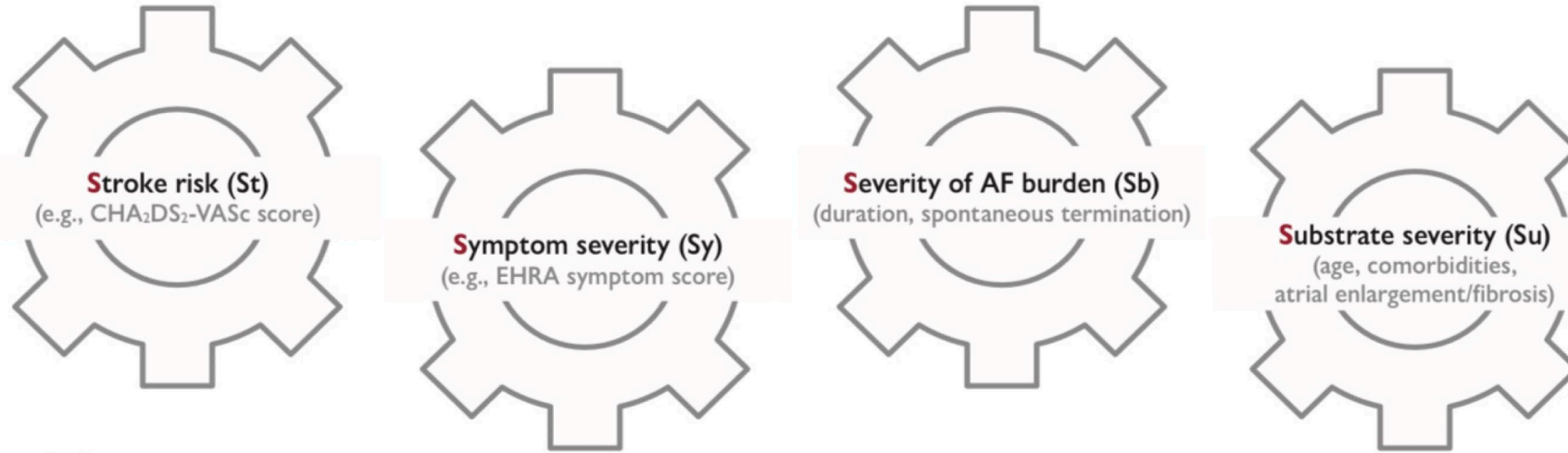


Condizioni per invio urgente del pz

1. Instabilità emodinamica
2. FC non controllabile farmacologicamente
3. Bradicardia severa sintomatica
4. Angina severa o segni di peggioramento della funzione VS
5. TIA o ictus



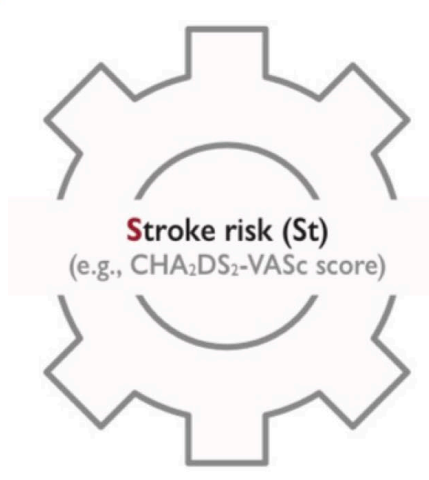
Characterise AF (the 4S-AF scheme)



Raccomandazioni per la stima del rischio di ictus ed emorragico

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con FA si raccomanda di usare lo score CHA ₂ DS ₂ -VASc per la stima del rischio di ictus.	I	A
Nei pazienti con FA in terapia anticoagulante orale devono essere presi in considerazione gli score per la stima del rischio emorragico allo scopo di identificare i fattori di rischio modificabili.	IIa	B
Ai fini di una più accurata stima del rischio di ictus ed emorragico, nei pazienti con FA possono essere presi in considerazione i biomarcatori, come la troponina ad alta sensibilità ed i peptidi natriuretici.	IIb	B





Tab. 1 Calcolo del punteggio CHA₂DS₂-VASc

Scompenso cardiaco congestizio Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione	+1
Ipertensione arteriosa PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso	+1
Età ≥75 anni	+2
Età 65-74 anni	+1
Diabete mellito Glicemia a digiuno >126 mg/dL o trattamento con antidiabetici	+1
Pregresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso	+2
Vasculopatia Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica	+1
Sesso femminile	+1
Nessuno dei precedenti	0

Tab. 2 Rischio cardio-embolico⁴ per punteggio totale CHA₂DS₂-VASc

Punteggio CHA₂DS₂ VASc totale	Eventi cardioembolici per 100 paz./anno (IC)
0	0.78 (0.58-1.04)
1	2.01 (1.70-2.36)
2	3.71 (3.36-4.09)
3	5.92 (5.53-6.34)
4	9.27 (8.71-9.86)
5	15.26 (14.35-16.24)
6	19.74 (18.21-21.41)
7	21,50 (18,75-24.64)
8	22,38 (16,29-30.76)
9	23.64 (10.62-52.61)

Punteggio CHA₂DS₂ VASc ≤ 4: Basso/moderato rischio trombo embolico (TE); **>4:** Alto rischio TE



Limiti e prospettive future

CHA₂DS₂-VASc è molto poco performante nel prevedere il reale rischio di eventi nei pazienti ad alto rischio, ma molto **affidabile nel definire quelli a rischio basso**, che hanno un rischio ischemico e una mortalità molto bassi a un anno e non necessitano di alcun trattamento farmacologico.

Alcuni fattori di rischio tromboembolici (es. IRC, OSAS, obesità, fumo, etc) non sono tra i componenti della scala CHA₂DS₂-VASc, ma diversi studi hanno dimostrato che il fatto di considerare anche questi fattori non incrementa la **predittività** dello score.

Molti **biomarker** (es troponina, peptidi natriuretici, fatt VW, GDF-15) hanno dimostrato in alcuni studi un importante valore predittivo. Tuttavia molti di questi biomarcatori sono predittivi sia di rischio di stroke che di sanguinamento, possono essere elevati anche in pazienti non fibrillanti e in patologie non cardiovascolari, per cui al momento il loro dosaggio è limitato a casi particolari.

E' ipotizzabile che in futuro l'utilizzo di specifici biomarker consentirà una stratificazione ancora più sensibile del rischio tromboembolico





**European
Heart Rhythm
Association**

EHRA score modificato	Sintomi	Descrizione
1	Nessuno	La FA non determina alcun sintomo
2a	Lievi	I sintomi correlati alla FA non determinano alcuna difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane
2b	Moderati	I sintomi correlati alla FA non determinano alcuna difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane, ma sono fonte di preoccupazione per il paziente
3	Severi	I sintomi correlati alla FA determinano difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane
4	Invalidanti	Incapacità a svolgere le usuali attività quotidiane

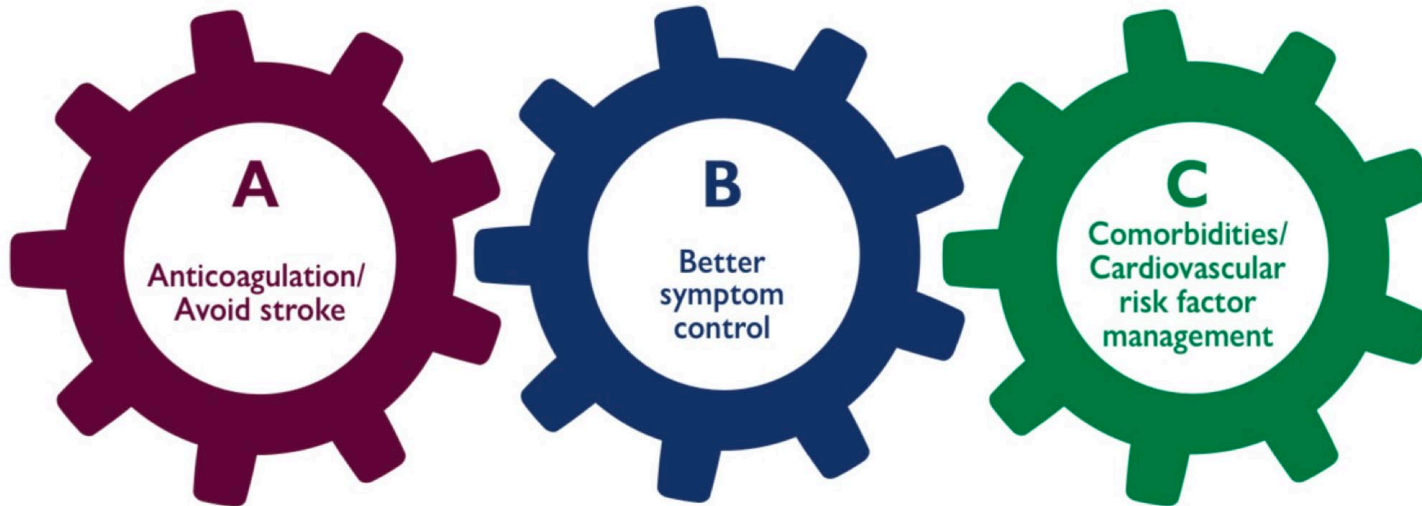
Sintomi considerati (6): cardiopalmo, facile affaticamento, vertigini, dispnea, dolore toracico e ansia durante FA
Considerati nella misura in cui impattano sulle attività quotidiane del paziente

La scala EHRA si è dimostrata correlata ad **outcome** peggiori per i pazienti con punteggio maggiore (maggiormente sintomatici)

Necessità di elaborare score che vada ad indagare anche altre percezioni del paziente che si sono dimostrate altrettanto impattanti sulla prognosi (es. preoccupazioni circa il trattamento, ansia non correlata agli episodi di FA, QoL globale)



Treat AF: The ABC pathway



1. Identify low-risk patients
CHA₂DS₂-VASc 0(m), 1(f)
2. Offer stroke prevention if
CHA₂DS₂-VASc ≥1(m), 2(f)
Assess bleeding risk, address
modifiable bleeding risk factors
3. Choose OAC (NOAC or VKA
with well-managed TTR)

Assess symptoms,
QoL and patient's
preferences

Optimize rate
control

Consider a rhythm
control strategy
(CV, AADs, ablation)

Comorbidities and
cardiovascular risk
factors

Lifestyle changes
(obesity reduction,
regular exercise,
reduction of alcohol use,
etc.)

tentativo di definire un percorso di gestione integrata dei pazienti affetti da FA attraverso i vari livelli di assistenza sanitaria e tra i vari specialisti che insistono su questi soggetti.

L'applicazione di questo semplice algoritmo si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di morte, di ospedalizzazione e di eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da FA (**ATHERO-AF study**, Mayo Clinic)

mAFA-II trial: studio randomizzato che ha dimostrato un outcome composito migliore per i pazienti a cui è stato applicato l'algoritmo rispetto a quelli seguiti nella modalità classica



“Assess bleeding risk”

Quando si decide di intraprendere una terapia anticoagulante è fondamentale definire il rischio di sanguinamento in quanto l'individuazione e la gestione dei fattori di rischio di sanguinamento incide in modo determinante sul rischio di eventi emorragici.

E' importante ricordare che avere una storia di **cadute** non rappresenta un predittore indipendente di sanguinamento in corso di TAO/NAO: uno studio ha individuato in 295 il numero di cadute all'anno perché il rischio di assumere terapia anticoagulante sorpassi il beneficio in termini di prevenzione di eventi tromboembolici (Man-Son-Hing, Arch Intern Med 1999).

A fronte di un elevato rischio emorragico, in genere la OAC non deve essere evitata o sospesa ma, piuttosto, occorre identificare i fattori di rischio emorragico modificabili e, dove possibile, correggerli

Fattori di rischio emorragico modificabili

Iperensione arteriosa (specie in presenza di pressione arteriosa sistolica > 160 mmHg)^{a,b,c}

INR labile o tempo in range terapeutico <60%^a nei pazienti trattati con AVK

Terapie che predispongono a manifestazioni emorragiche, come il trattamento con farmaci antiaggreganti piastrinici o antinfiammatori non steroidei^{a,d}

Abuso di alcool (≥8 drink alla settimana)^{a,b}

Fattori di rischio emorragico potenzialmente modificabili

Anemia^{b,c,d}

Insufficienza renale^{a,b,c,d}

Insufficienza epatica^{a,b}

Ridotta conta o funzione piastrinica^b

Fattori di rischio emorragico non modificabili

Età^e (>65 anni)^a (≥75 anni)^{b,c,d}

Storia di sanguinamento maggiore^{a,b,c,d}

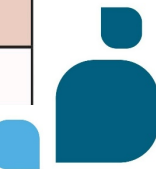
Pregresso ictus^{a,b}

Insufficienza renale dialisi-dipendente o trapianto renale^{a,c}

Cirrosi epatica^a

Neoplasia^b

Fattori genetici^b



HAS-BLED score

Risk factors and definitions		Points awarded
H	Uncontrolled hypertension SBP >160 mmHg	1
A	Abnormal renal and/or hepatic function Dialysis, transplant, serum creatinine >200 µmol/L, cirrhosis, bilirubin > × 2 upper limit of normal, AST/ALT/ALP >3 × upper limit of normal	1 point for each
S	Stroke Previous ischaemic or haemorrhagic ^a stroke	1
B	Bleeding history or predisposition Previous major haemorrhage or anaemia or severe thrombocytopenia	1
L	Labile INR^b TTR <60% in patient receiving VKA	1
E	Elderly Aged >65 years or extreme frailty	1
D	Drugs or excessive alcohol drinking Concomitant use of antiplatelet or NSAID; and/or excessive ^c alcohol per week	1 point for each
Maximum score		9

Limiti e prospettive future

Negli anni sono stati proposti numerosi score di stima del rischio di sanguinamento, ma la capacità di prevedere eventi si è sempre mantenuta su livelli non soddisfacenti.

Molti biomarker sono stati proposti ma senza risultati universalmente accettati.

La **scala ABC-bleeding risk**, che considera età, storia di sanguinamento e una serie di biomarkers (GDF-15, troponina e Hb) ha avuto risultati contrastanti in studi diversi in cui è stata considerata. HAS-BLED si è dimostrata migliore nell'identificare pazienti a basso rischio di sanguinamento (PCORI-commissioned systematic review: HAS-BLED si è dimostrata superiore nel predire il rischio di sanguinamento)



Controindicazioni assolute a terapia con OAC

- Sanguinamento attivo di entità importante
si rimanda l'inizio della terapia alla fase successiva
all'identificazione dell'origine e al trattamento del
sanguinamento
- Trombocitopenia severa o anemia grave
- Recente sanguinamento importante
es. emorragia intracranica



Quale molecola scegliere?

DABIGATRAN

APIXABAN

EDOXYBAN

RIVAROXABAN

Numerosi studi dimostrano che i quattro DOAC utilizzati nella FANV possono essere considerati globalmente sovrapponibili in termine di efficacia^{1,2}

1. Tutti sono «non inferiori» al Warfarin
2. Tutti riducono l'incidenza di emorragie intracraniche e fatali rispetto al Warfarin.
3. Tutti hanno maggiore praticità d'uso (no controlli INR, non interazioni di rilievo con il cibo)³

1 - Almutairi et Al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses Clinical Therapeutics 2017; 39(7):1456-78.e36 . doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.358

2 - Lip G et Al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. Int J Cardiol. 2016 Feb 1;204:88-94.

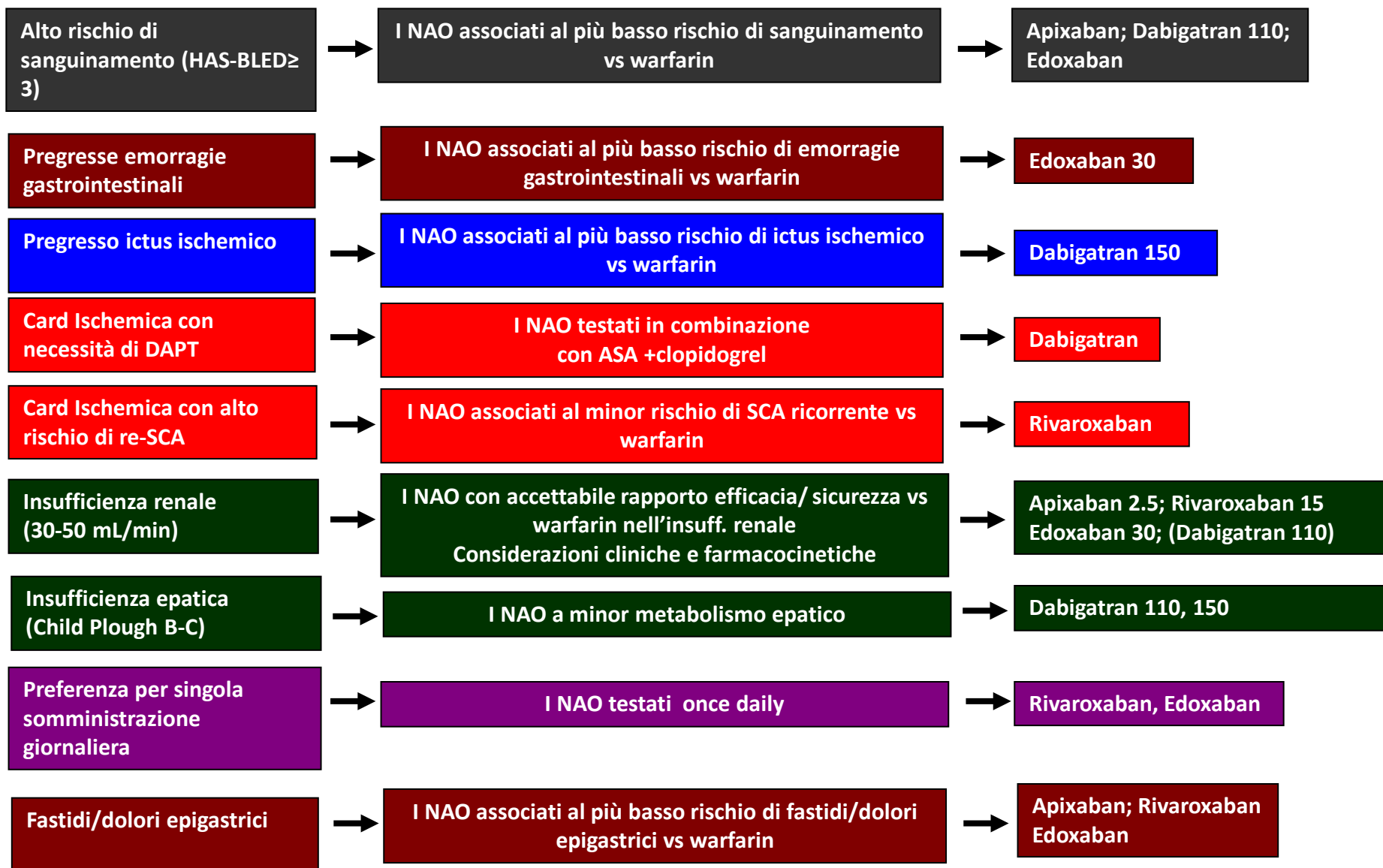
3 - Terapia anticoagulante orale: vecchi e nuovi farmaci a confronto nei grandi trial (Maurizio Lunati MD, Direttore SC Cardiologia 3 Elettrofisiologia Dipartimento Cardiologico "De Gasperis" AO Niguarda Cà Granda-Milano)



	DABIGATRAN cp da 110 e 150 mg	APIXABAN cp da 2,5 e 5 mg	EDOXABAN cp da 30 e 60 mg	RIVAROXABAN cp da 15 e 20 mg
Posologia standard	150 mg x 2/die	5 mg x 2/die	60 mg/die monosomministrazione	20 mg/die monosomministrazione
Posologia in popolazioni particolari	<ul style="list-style-type: none"> età >80 anni oppure, se associato a verapamil: ➤ 110 mg x 2/die fra i 75 e gli 80 aa - in presenza di insuff. renale moderata (VFG* 30-50 ml/min) oppure - aumentato rischio di sanguinamento ➤ decidere caso per caso fra i due dosaggi (300 o 220 mg/die) <p>controindicato se: VFG* <30 ml/min</p>	<ul style="list-style-type: none"> In presenza di almeno 2 delle seguenti caratteristiche: - età >80 aa, - peso < 60 Kg, - creatinina >1,5 mg/dl ➤ 2,5 mg x 2/die VFG 15 - 29 ml/min: ➤ 2,5 mg x 2/die <p>non raccomandato se: VFG* < 15 ml/min</p>	<p>In caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> insuff. renale moderata o grave (VFG* 15 - 50ml/min) peso < 60 Kg associato con inibitori della P-glicoproteina (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo) <p>➤ 30 mg/die</p> <p>non raccomandato se: VFG* <15ml/min o in dialisi</p>	<p>In caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> insuff. renale moderata (VFG* 30 - 49 ml/min) oppure insuff. renale grave (VFG*15 - 29 ml/min) <p>➤ 15 mg/die</p> <p>usare con cautela se: VFG* 15 - 29 ml/min non raccomandato se VFG*<15ml/min.</p>
Assorbimento. Assunzione	NON è influenzata dal cibo (non aprire e non masticare le capsule, porre attenzione a non schiacciarle estraendole dal blister)	NON è influenzata dal cibo, né dall'integrità della cpr	NON è influenzata dal cibo né dall'integrità della cpr	È INFLUENZATO dal cibo, ma non dipende dall' integrità della cpr. ASSUMERE IL FARMACO COL CIBO.
Antidoto	sì: idarucizumab	no	no	no

* calcolata con la formula di Cockcroft-Gault, come da studi clinici







GRAZIE
PER L'ATTENZIONE

