

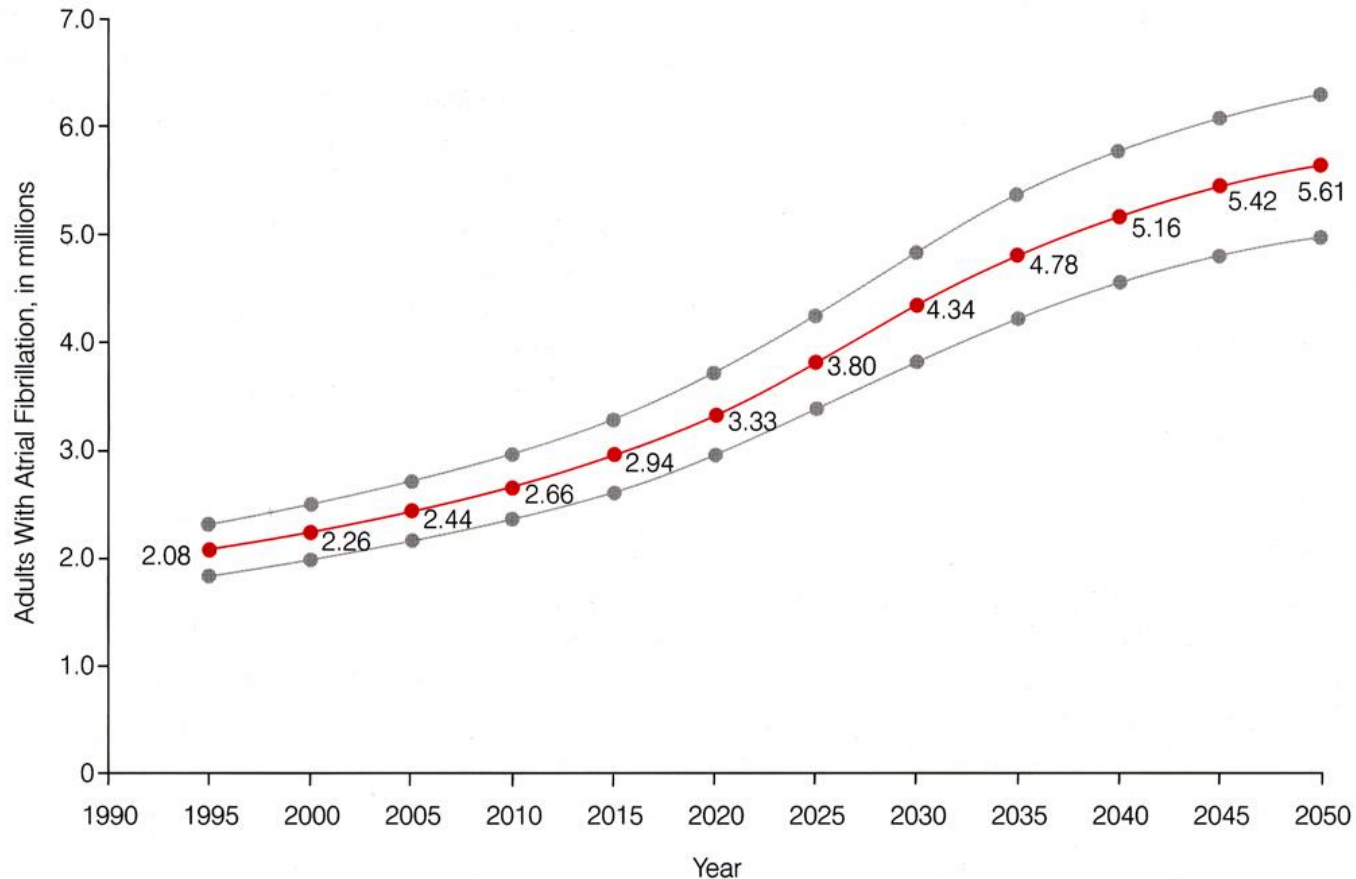
ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

ANNA Π. ΑΝΤΩΝΙΟΥ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

Κολπική Μαρμαρυγή



Projected Number of Adults With Atrial Fibrillation
in the US: 1995 -2050

Go A et al., JAMA 2001

Patterns of atrial fibrillation

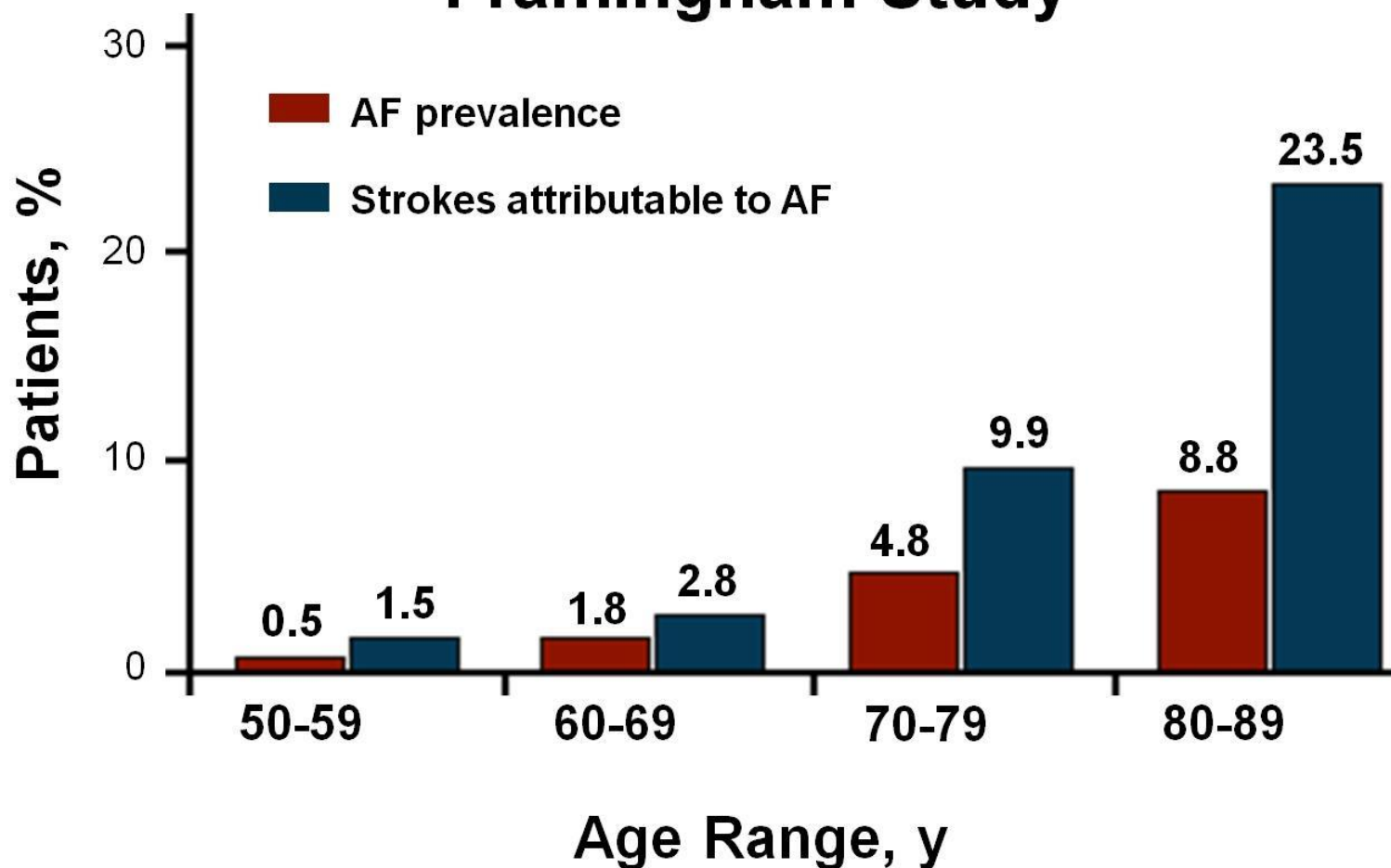
AF pattern	Definition
First diagnosed AF	AF that has not been diagnosed before, irrespective of the duration of the arrhythmia or the presence and severity of AF-related symptoms.
Paroxysmal AF	Self-terminating, in most cases within 48 hours. Some AF paroxysms may continue for up to 7 days. AF episodes that are cardioverted within 7 days should be considered paroxysmal.
Persistent AF	AF that lasts longer than 7 days, including episodes that are terminated by cardioversion, either with drugs or by direct current cardioversion, after 7 days or more.
Long-standing persistent AF	Continuous AF lasting for ≥ 1 year when it is decided to adopt a rhythm control strategy.
Permanent AF	AF that is accepted by the patient (and physician). Hence, rhythm control interventions are, by definition, not pursued in patients with permanent AF. Should a rhythm control strategy be adopted, the arrhythmia would be re-classified as 'long-standing persistent AF'.

Cardiovascular morbidity and mortality associated with atrial fibrillation

Event	Association with AF
Death	Increased mortality, especially cardiovascular mortality due to sudden death, heart failure or stroke.
Stroke	20–30% of all strokes are due to AF. A growing number of patients with stroke are diagnosed with 'silent', paroxysmal AF.
Hospitalizations	10–40% of AF patients are hospitalized every year.
Quality of life	Quality of life is impaired in AF patients independent of other cardiovascular conditions.
Left ventricular dysfunction and heart failure	Left ventricular dysfunction is found in 20–30% of all AF patients. AF causes or aggravates LV dysfunction in many AF patients, while others have completely preserved LV function despite long-standing AF.
Cognitive decline and vascular dementia	Cognitive decline and vascular dementia can develop even in anticoagulated AF patients. Brain white matter lesions are more common in AF patients than in patients without AF.

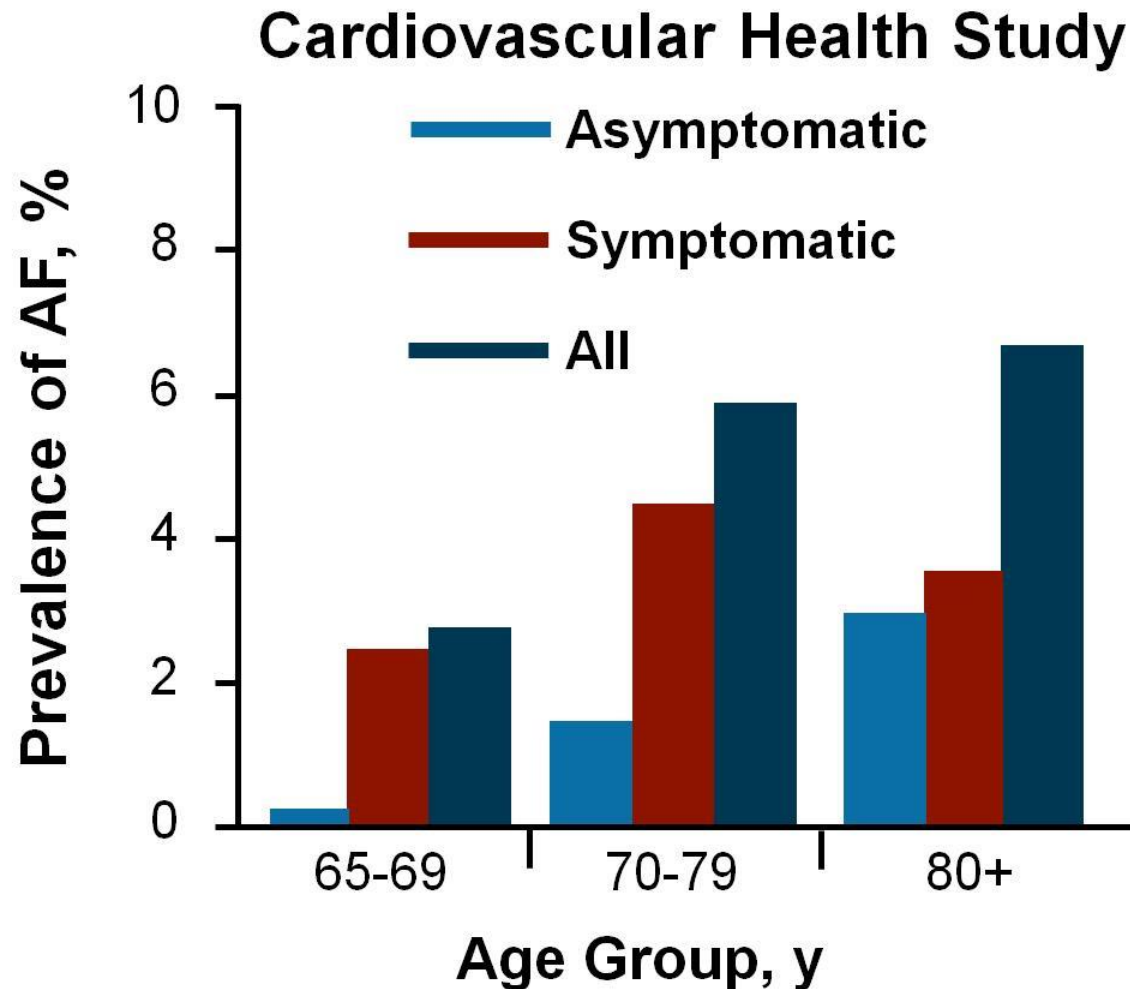
The Percentage of Strokes Attributable to AF Increases With Age

Framingham Study



Atrial Fibrillation

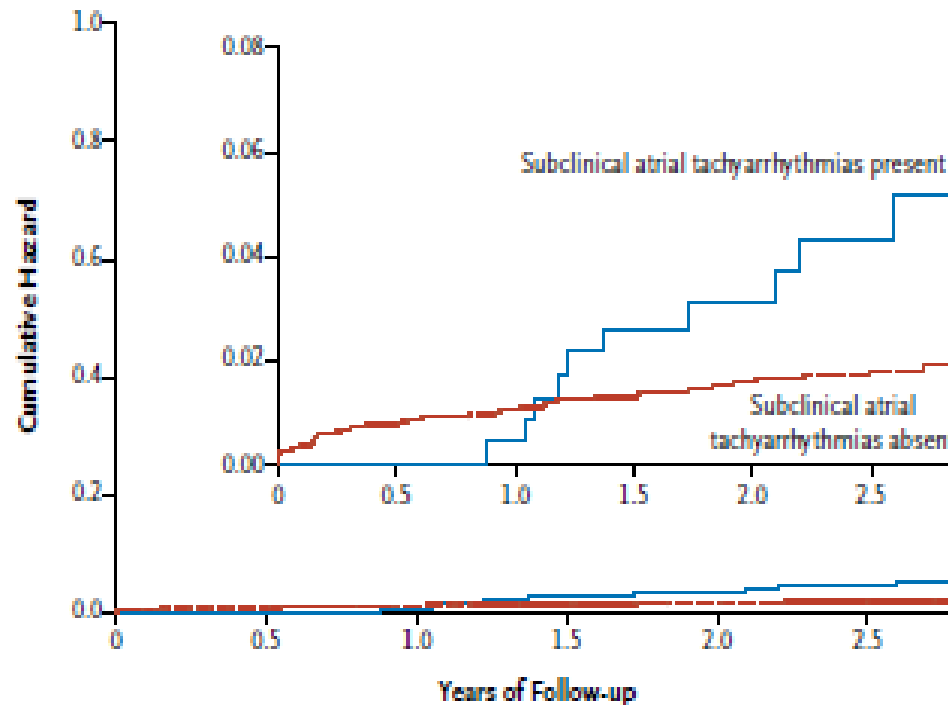
Symptomatic vs Asymptomatic



Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke

Jeff S. Healey, M.D., Stuart J. Connolly, M.D., Michael R. Gold, M.D., Carsten W. Israel, M.D., Isabelle C. Van Gelder, M.D., Alessandro Capucci, M.D., C.P. Lau, M.D., Eric Fain, M.D., Sean Yang, M.Sc., Christophe Bailleul, M.D., Carlos A. Morillo, M.D., Mark Carlson, M.D., Ellison Themeles, M.Sc., Elizabeth S. Kaufman, M.D., and Stefan H. Hohnloser, M.D., for the ASSERT Investigators*

B Risk of Ischemic Stroke or Systemic Embolism



n=2580

age ≥ 65

Risk factor: hypertension

No. at Risk

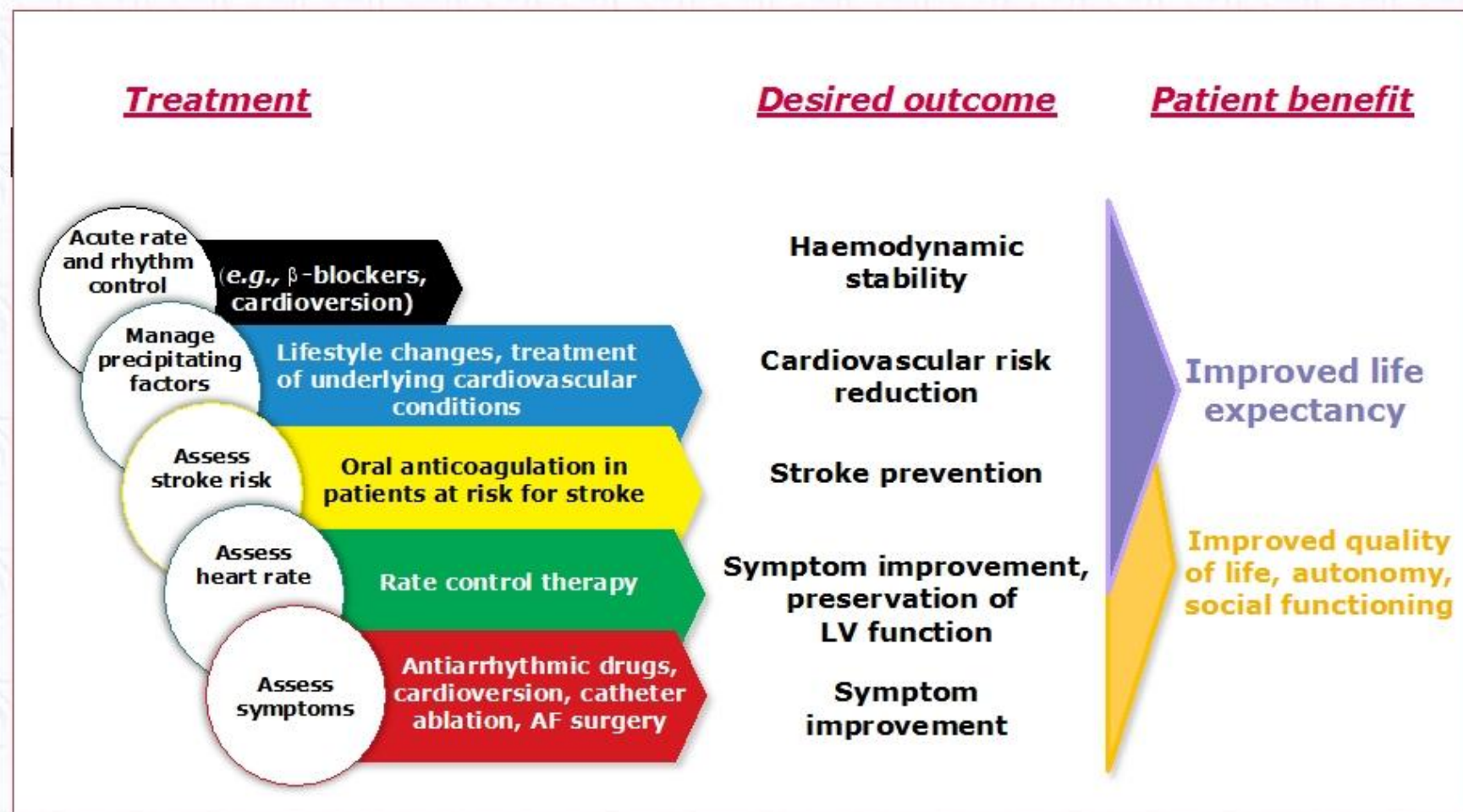
Subclinical atrial tachyarrhythmias present	261	249	238	218	178	122
Subclinical atrial tachyarrhythmias absent	2319	2145	2070	1922	1556	1197

Ασθενείς >65ετών με υπέρταση και υποκλινικά επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής >6min, έχουν αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμικά ΑΕΕ

Screening for atrial fibrillation

Recommendations	Class	Level
Opportunistic screening for AF is recommended by pulse taking or ECG rhythm strip in patients >65 years of age.	I	B
In patients with TIA or ischaemic stroke, screening for AF is recommended by short-term ECG recording followed by continuous ECG monitoring for at least 72 hours.	I	B
It is recommended to interrogate pacemakers and ICDs on a regular basis for atrial high rate episodes (AHRE). Patients with AHRE should undergo further ECG monitoring to document AF before initiating AF therapy.	I	B
In stroke patients, additional ECG monitoring by long-term non-invasive ECG monitors or implanted loop recorders should be considered to document silent atrial fibrillation.	IIa	B
Systematic ECG screening may be considered to detect AF in patients aged >75 years, or those at high stroke risk.	IIb	B

The Five Domains of Integrated AF Management



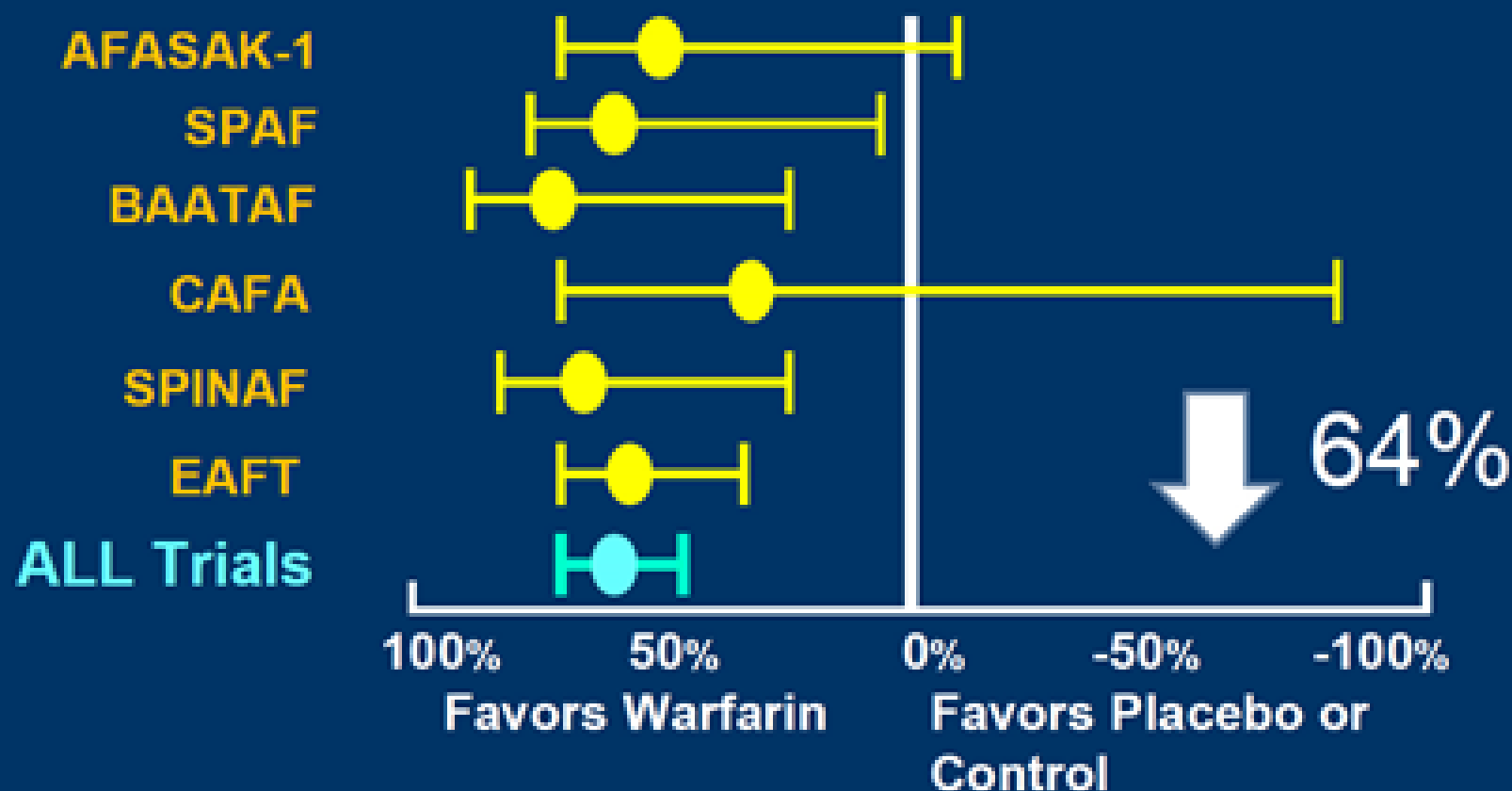
Stroke in Europe



- 2 million strokes each year
- € 38 billion per annum
 - will double by 2050
- 20% of all strokes attributable to AF
- 6 million Europeans have AF
 - will double by 2050
- AF increases the risk of stroke five fold
- Stroke with AF is 50% fatal within one year
 - others remain severely disabled

Stroke Prevention in AF

Warfarin vs Placebo



CHA₂DS₂-VASc: Risk Factors for Stroke

CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Risk factors	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥75 years	2
Diabetes	1
Stroke/TIA/TE	2
Vascular disease	1
Age 65-74 years	1
Sex category (ie, female sex)	1
Maximum score	9

HAS-BLED Bleeding Risk Score

- Hypertension
 - SBP >160 mm Hg
- Abnormal renal function
 - Chronic dialysis/renal transplantation
- Abnormal liver function
 - Chronic hepatic disease/biochemical evidence of significant hepatic derangement
- Bleeding tendency or predisposition
 - History of bleeding and/or predisposition to bleeding (eg, bleeding diathesis, anemia, etc)
- Labile INRs
 - Unstable/high INRs or TTR <60%
- Age
 - >65 years
- Drugs/alcohol
 - + oral anticoagulants, antiplatelet agents, etc

Modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation

Modifiable bleeding risk factors:

Hypertension (especially when systolic blood pressure is >160 mmHg)

Labile INR or time in therapeutic range $<60\%$ in patients on vitamin K antagonists

Medication predisposing to bleeding, such as antiplatelet drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs

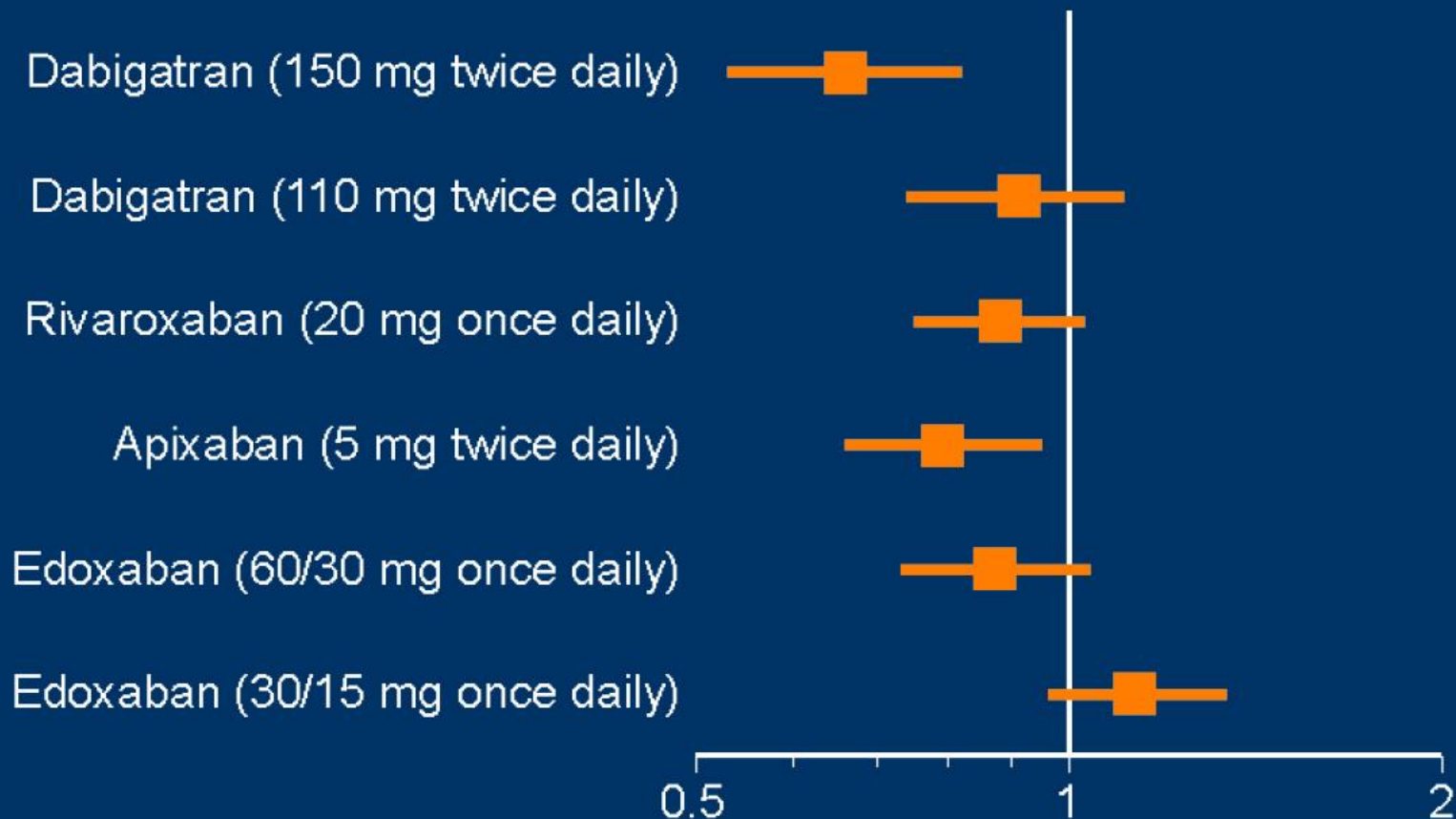
Excess alcohol (≥ 8 drinks/week)

Νεώτερα αντιπηκτικά

- Αναστολείς της θρομβίνης
Νταμπιγκατράνη
- Αναστολείς του παράγοντα Χα
Ριβαροξαμπάνη
Απιξαμπάνη
Εντοξαμπάνη

New Anticoagulants vs. Warfarin

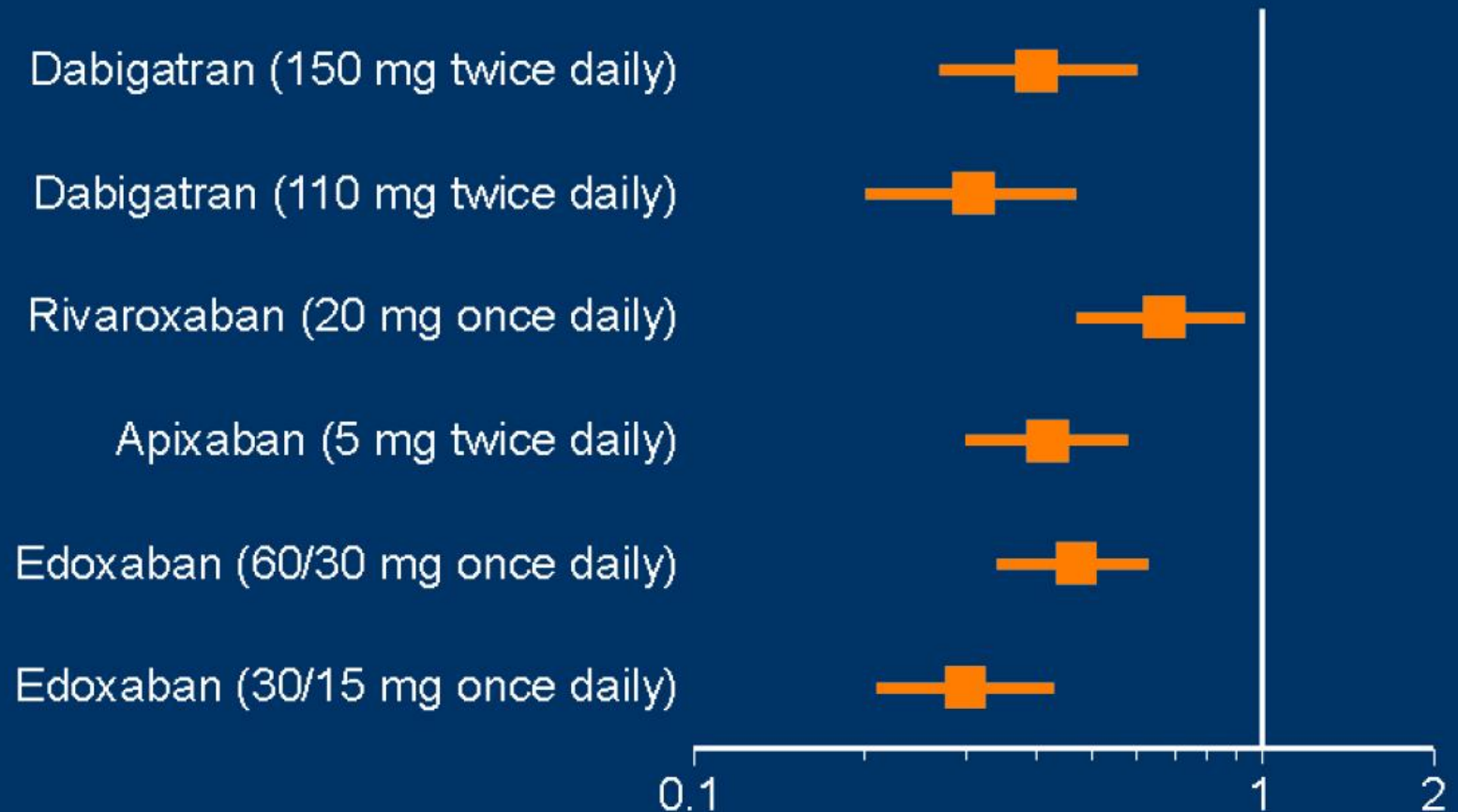
Stroke (ischemic or hemorrhagic) or Systemic Embolism



Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
Patel MR, et al. N Engl J Med 2011;365:883-91.
Granger CB, et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.
Giugliano RP, et al. N Engl J Med 2013;369:2093-104.

New Anticoagulants vs. Warfarin

Intracranial Hemorrhage



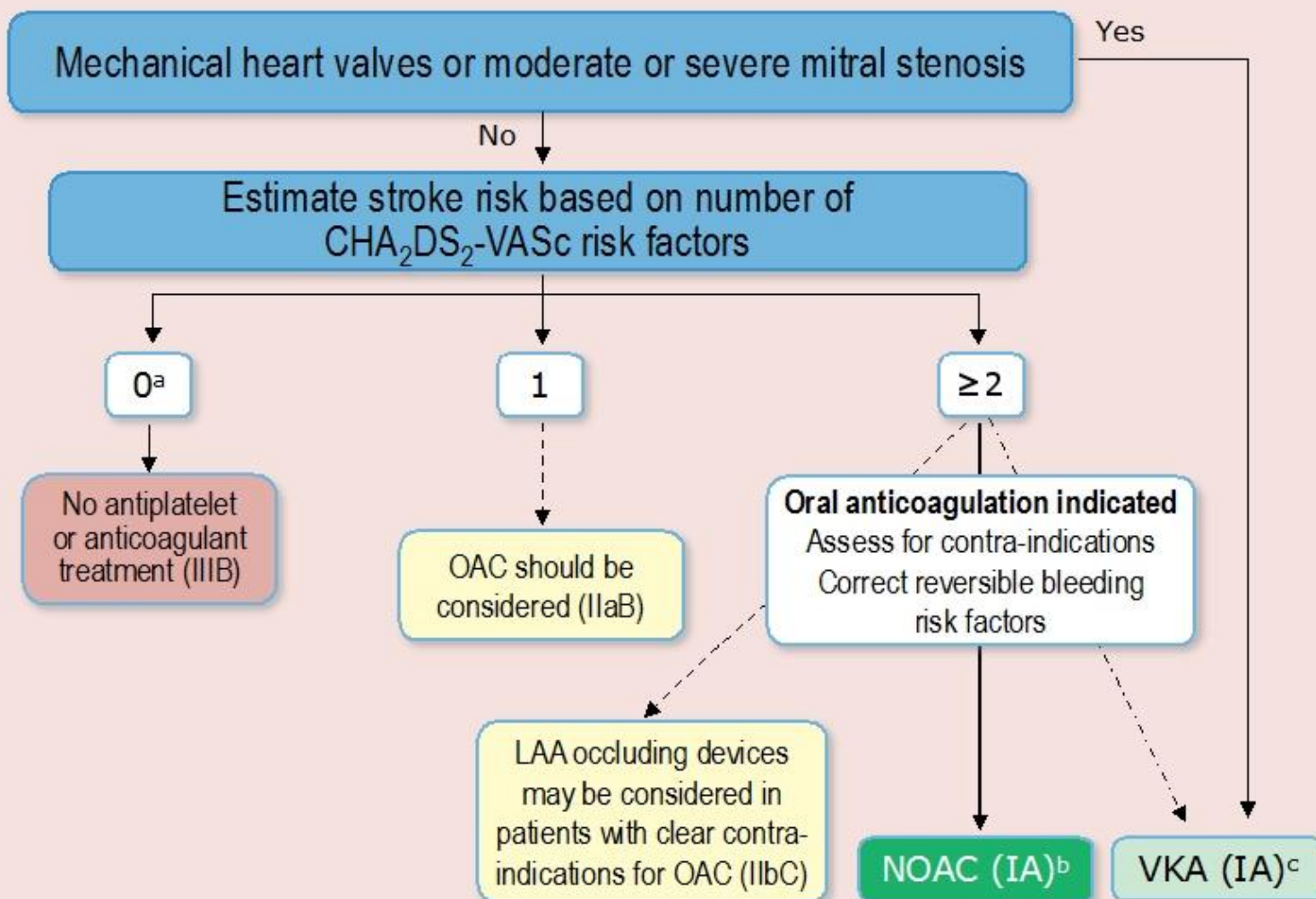
Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
Patel MR, et al. N Engl J Med 2011;365:883-91.
Granger CB, et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.
Giugliano RP, et al. N Engl J Med 2013;369:2093-104.

Novel Anticoagulants (“NOACs”)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanism of action	Selective direct FIIa inhibitor	Selective direct FXa inhibitor	Selective direct FXa inhibitor	Selective direct FXa inhibitor
Bioavailability	Oral prodrug with poor oral bioavailability (6.5%)	Good oral bioavailability	Good oral bioavailability	Good oral bioavailability
T_{1/2}	12 - 17 hours	6 - 9 hours	12 hours	9 - 11 hours
Dosing	Twice daily	Once or twice daily	Twice daily	Once or twice daily
Time action	1 - 4 hrs post-dose for max. inhibition	1 - 4 hrs post-dose for max. inhibition	1 - 4 hrs post-dose for max. inhibition	1 - 4 hrs post-dose for max. inhibition
Platelet aggregation	No direct effect	No direct effect	No direct effect	No direct effect
Elimination	80% renal	35% renal	25% renal	35% renal

Eriksson BI, et al. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:1-22.

Stroke prevention in atrial fibrillation



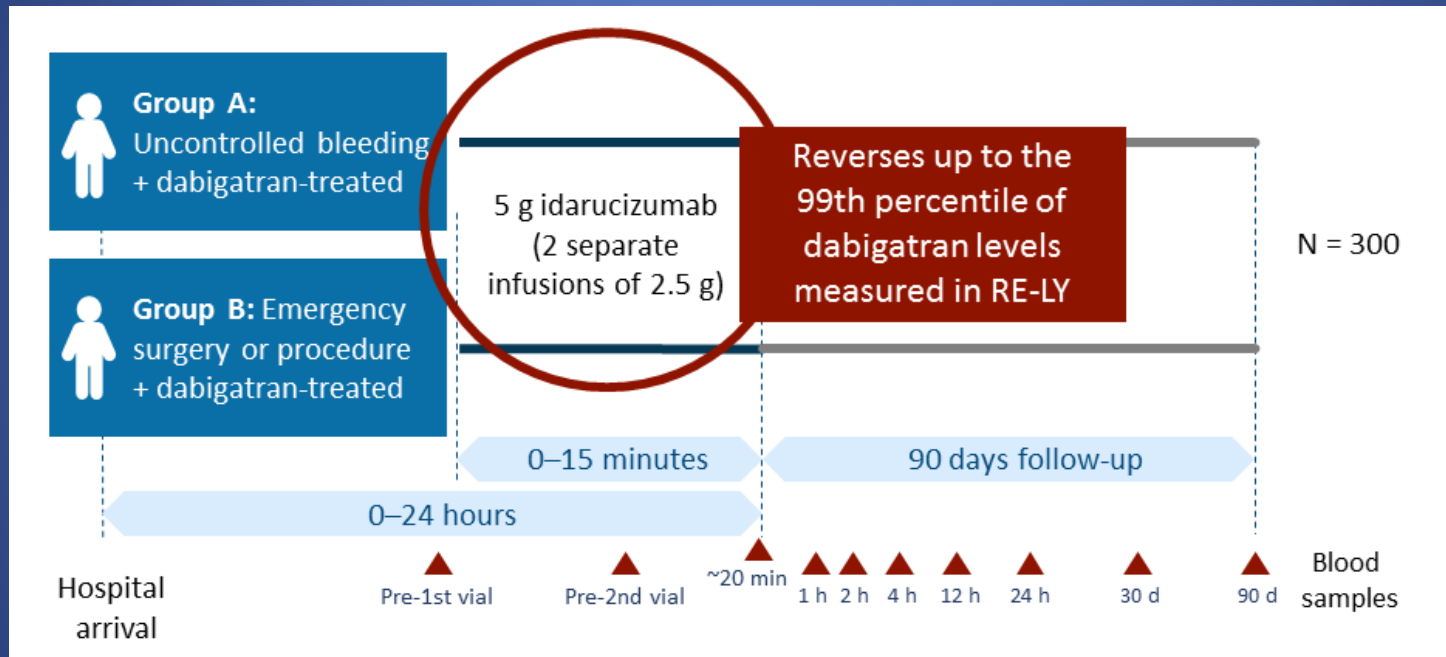
^a Includes women without other stroke risk factors

^b IIaB for women with only one additional stroke risk factor

^c IB for patients with mechanical heart valves or mitral stenosis

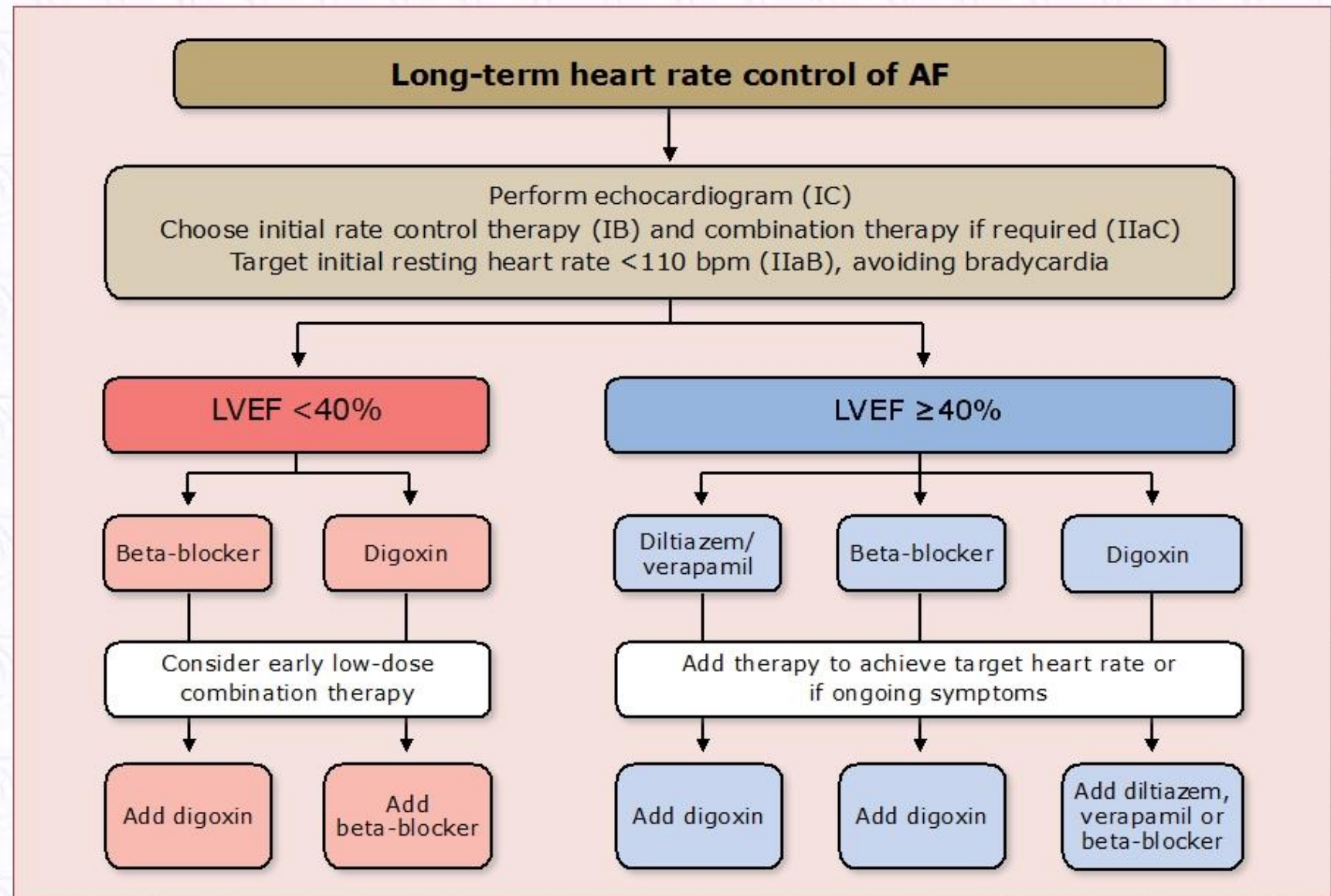
Idarucizumab for Dabigatran Reversal

REVERSE-AD: Idarucizumab Binds Dabigatran



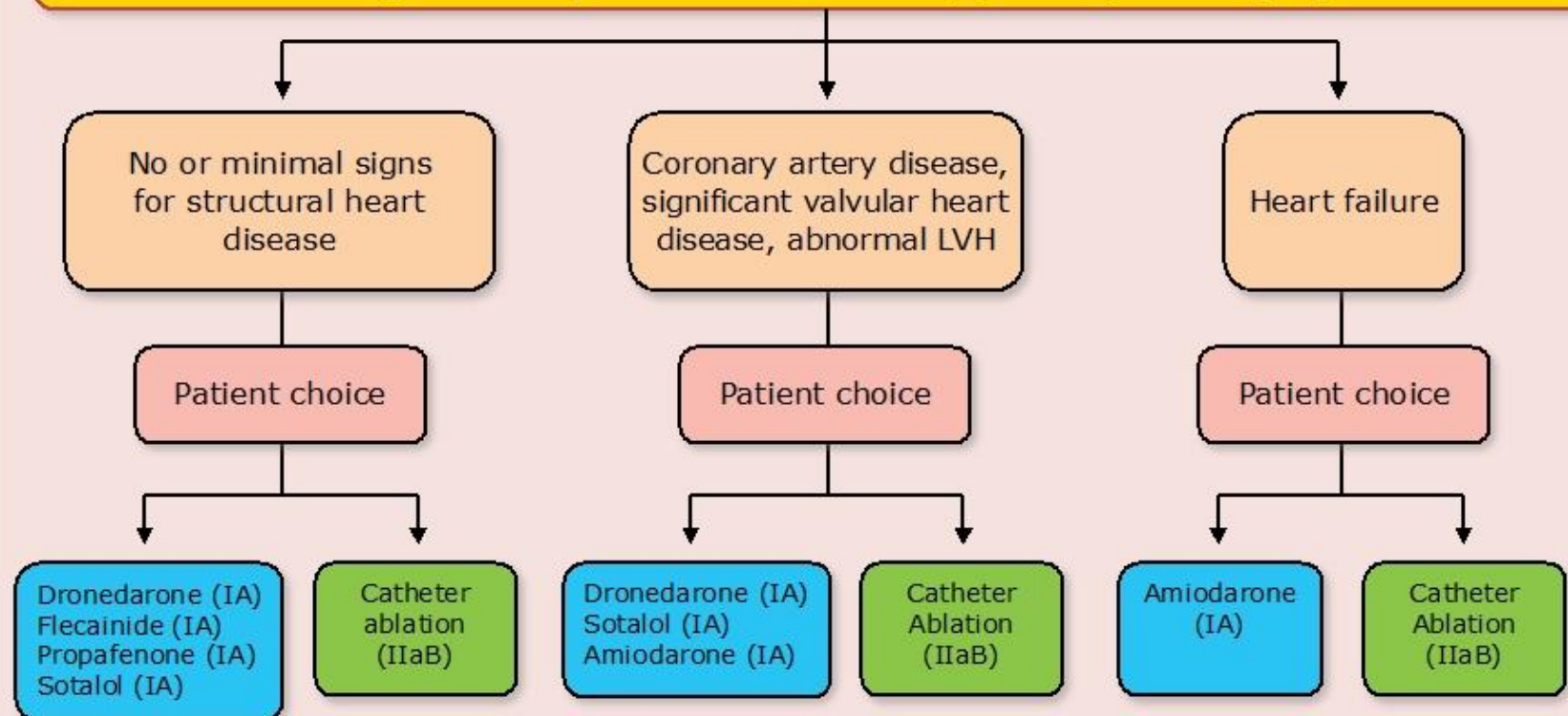
✓ Η ιδαρουσιζουμάμπη αντιστρέφει απόλυτα εντός ολίγων λεπτών την αντιπηκτική δράση της νταμπιγκατράνης, σε ασθενείς που υπέστησαν μείζονα αιμορραγία ή πρόκειται να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Long-term heart rate control in patients with atrial fibrillation

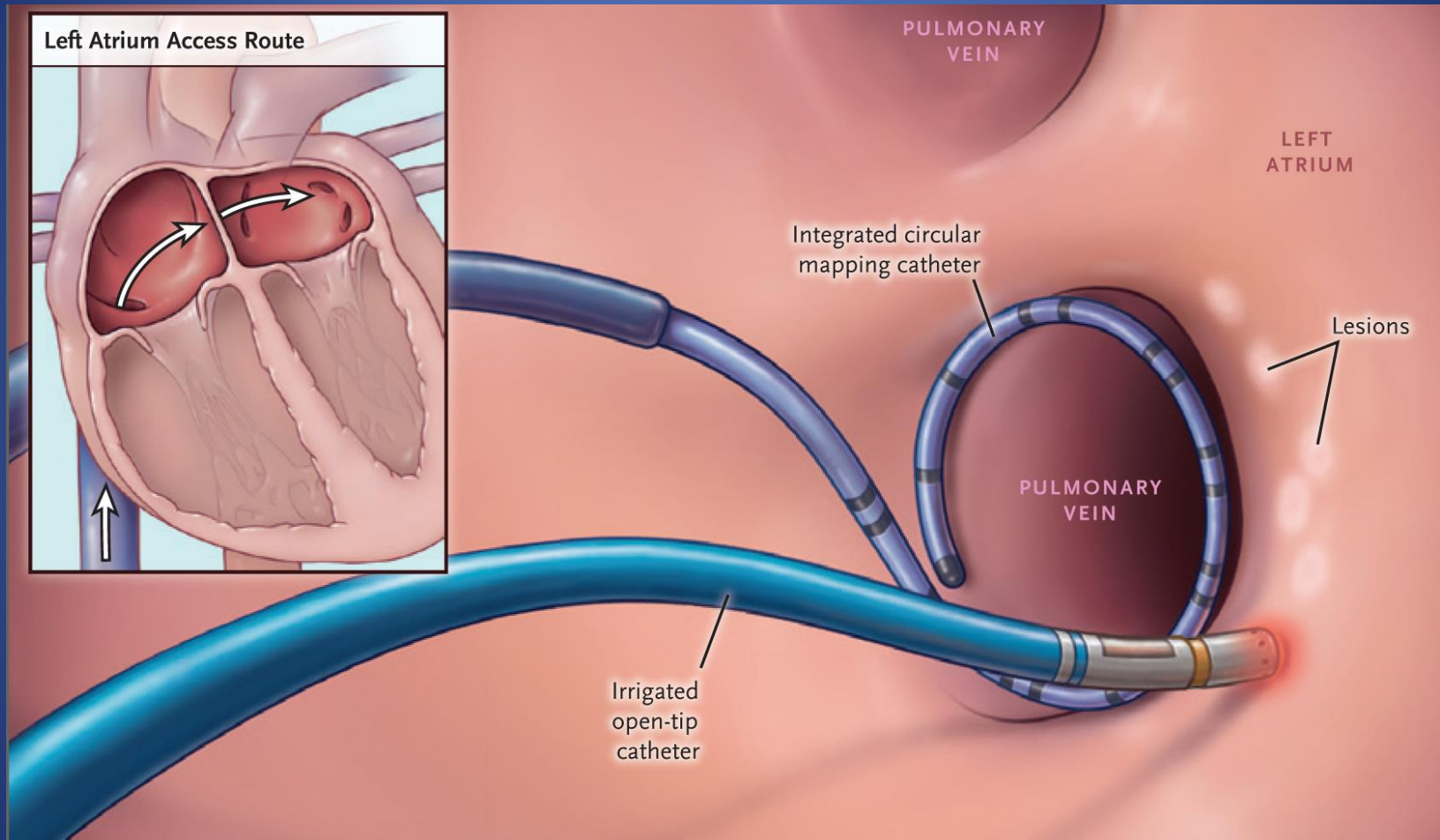


Initiation of long term rhythm control therapy in symptomatic patients with atrial fibrillation

Initiation of long term rhythm control therapy to improve symptoms in AF



Catheter AF radiofrequency ablation



Complications related to catheter ablation of atrial fibrillation

Complication severity	Complication type	Rate
Life-threatening complications	Periprocedural death	<0.2%
	Oesophageal injury (perforation/fistula)	<0.5%
	Periprocedural stroke (including TIA/air embolism)	<1%
	Cardiac tamponade	1–2%
Severe complications	Pulmonary vein stenosis	<1%
	Persistent phrenic nerve palsy	1–2%
	Vascular complications	2–4%
	Other severe complications	≈1%
Other moderate or minor complications		1–2%
Unknown significance	Asymptomatic cerebral embolism (silent stroke)	5–20%
	Radiation exposure	

Μηνύματα

- Έλεγχος (screening) με ψηλάφηση του σφυγμού ή ΗΚΓ για την ανίχνευση κΜ σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, κυρίως ηλικιωμένους (> 65 ετών)
- Διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με το CHA₂DS₂-VASc score. Χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς υψηλού κινδύνου με score ≥ 2.
- Δεν συνιστάται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών (ασπιρίνη) σε ασθενείς με κΜ για την πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων

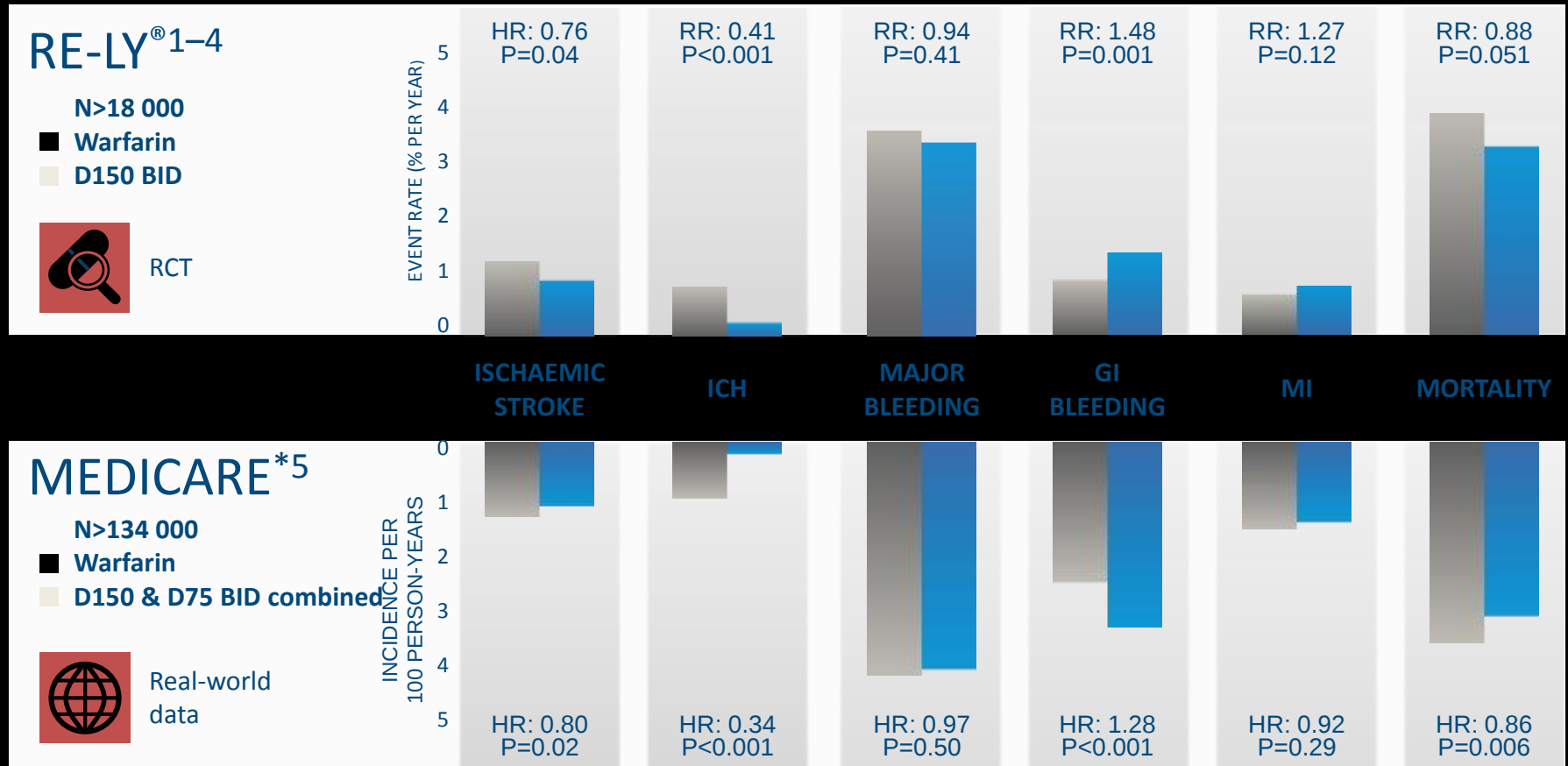
Μηνύματα

- Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου για ΑΕΕ (CHA₂DS₂VASc score =0) δεν έχουν ένδειξη για αντιθρομβωτική αγωγή. Σε ασθενείς με score ≥ 1 συνιστάται αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά ή νεώτερα αντιπηκτικά.
- Αν και τα νεώτερα αντιπηκτικά δεν απαιτούν έλεγχο πηκτικότητας, τα επίπεδά τους στο πλάσμα επηρεάζονται από την νεφρική και ηπατική λειτουργία, καθώς και από την συγχορήγηση ορισμένων φαρμάκων. Συνιστάται περιοδικός έλεγχος νεφρικής / ηπατικής λειτουργίας ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με συννοσηρότητες.

Μηνύματα

- Έλεγχος καρδιακής συχνότητας με φαρμακευτική αγωγή και στόχο συχνότητα σε ηρεμία $< 110\text{bpm}$.
- Αντιαρρυθμικά φάρμακα για τον έλεγχο του ρυθμού μόνο σε συμπτωματικούς ασθενείς με παροξυσμική ή επίμονη κΜ. Τα αντιαρρυθμικά έχουν μέτρια αποτελεσματικότητα και κίνδυνο προαρρυθμίας. Η επιλογή του κατάλληλου αντιαρρυθμικού γίνεται με γνώμονα την ασφάλεια.
- Επί αποτυχίας των αντιαρρυθμικών σε συμπτωματικούς ασθενείς, συνιστάται κατάλυση με καθετήρα ή χειρουργική κατάλυση της αρρυθμίας.

Independent FDA study of Medicare patients **mirrors** the favourable benefit–risk profile of dabigatran established in RE-LY®



In the USA, the licensed doses for Pradaxa® are: 150 mg BID and 75 mg BID for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with NVAF

*Primary findings for dabigatran are based on analysis of both 75 mg & 150 mg together without stratification by dose

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010; 3. Pradaxa®: EU SPC, January 2015
 4. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2014; 5. Graham DJ et al. Circulation 2015

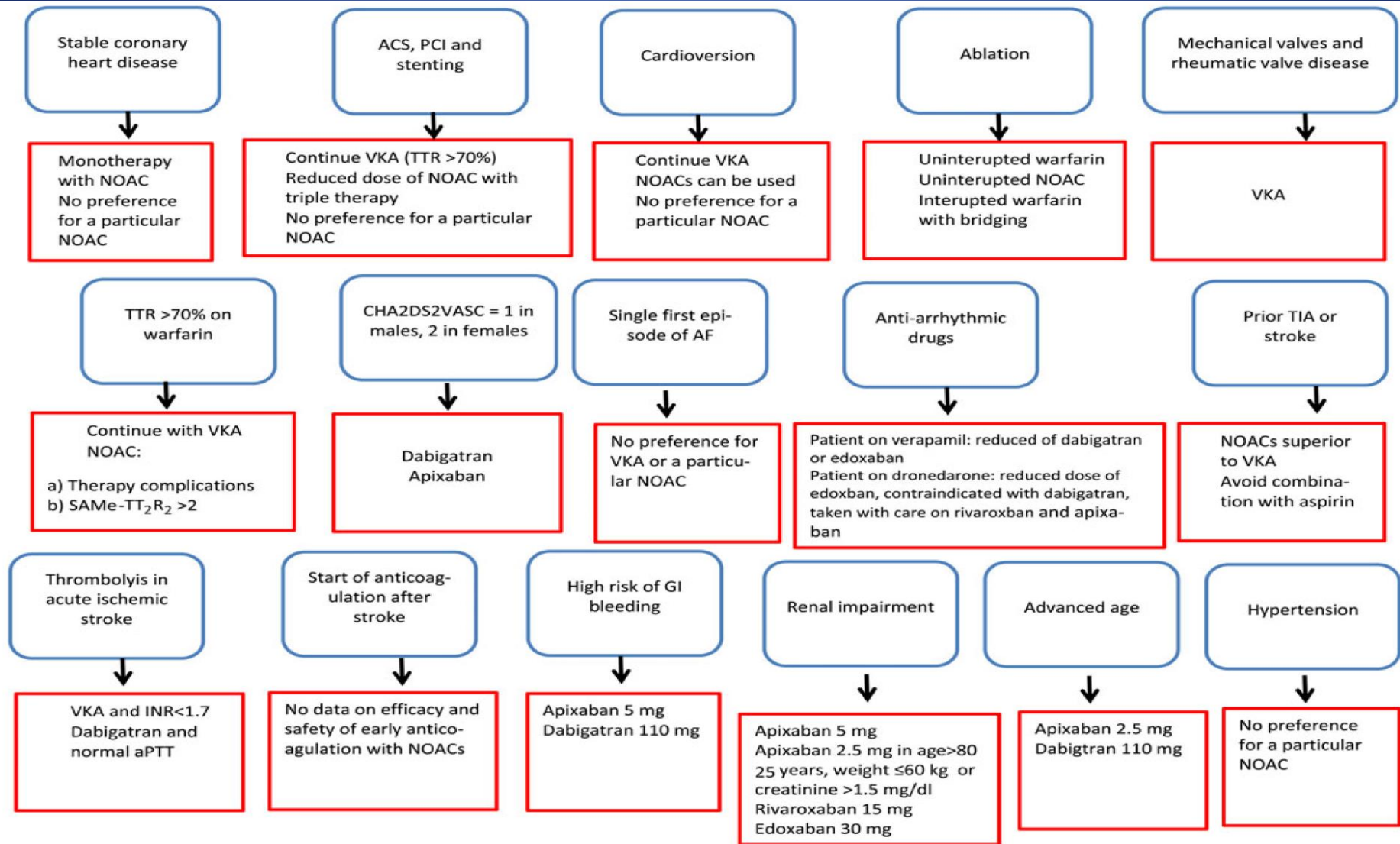
Δόσεις NOACs ανάλογα με την ηλικία, νεφρική λειτουργία και βάρος σώματος

Φαρμακευτική ουσία	Ηλικία	Νεφρική λειτουργία	Βάρος σώματος
Νταμπιγκατράνη	<75 ετών: 150mgx2. 75-80 ετών:150mgx2 (110mgx2 όταν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι υψηλός). ≥80 ετών: 110mgx2.	CrCl≥50ml/min: 150mg x2. CrCl:30-50ml/min:110mgx2. CrCl<30ml/min:αντενδείκνυται.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης ανάλογα με το ΣΒ.
Ριβαροξαμπάνη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.	CrCl≥50ml/min: 20mg x1. CrCl:15-49ml/min: 15mg x1. CrCl<15ml/min: αντενδείκνυται	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης ανάλογα με το ΣΒ.
Απιξαμπάνη	Συνιστώμενη δόση: 5mgx2. 2.5mgx2 όταν συνυπάρχουν δυο από τα ακόλουθα: Ηλικία ≥ 80 ετών ΣΒ≤60kg Κρεατινίνη ορού ≥1.5mg/dl.	Συνιστώμενη δόση: 5mgx2. 2.5mgx2 όταν συνυπάρχουν δυο από τα ακόλουθα: Ηλικία ≥80 ετών ΣΒ≤60kg Κρεατινίνη ορού ≥1.5mg/dl. CrCl:15-29ml/min: 2.5mg x2. CrCl<15ml/min ή αιμοδιάλυση: αντενδείκνυται.	Συνιστώμενη δόση: 5mgx2. 2.5mgx2 όταν συνυπάρχουν δυο από τα ακόλουθα: Ηλικία ≥80 ετών ΣΒ≤60kg Κρεατινίνη ορού ≥1.5mg/dl.
Εντοξαμπάνη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.	CrCl≥50ml/min: 60mg x1. CrCl:15-49ml/min:30mg x1. CrCl<15ml/min:αντενδείκνυται.	ΣΒ>60kg: 60mgx1. ΣΒ≤60kg: 30mgx1.

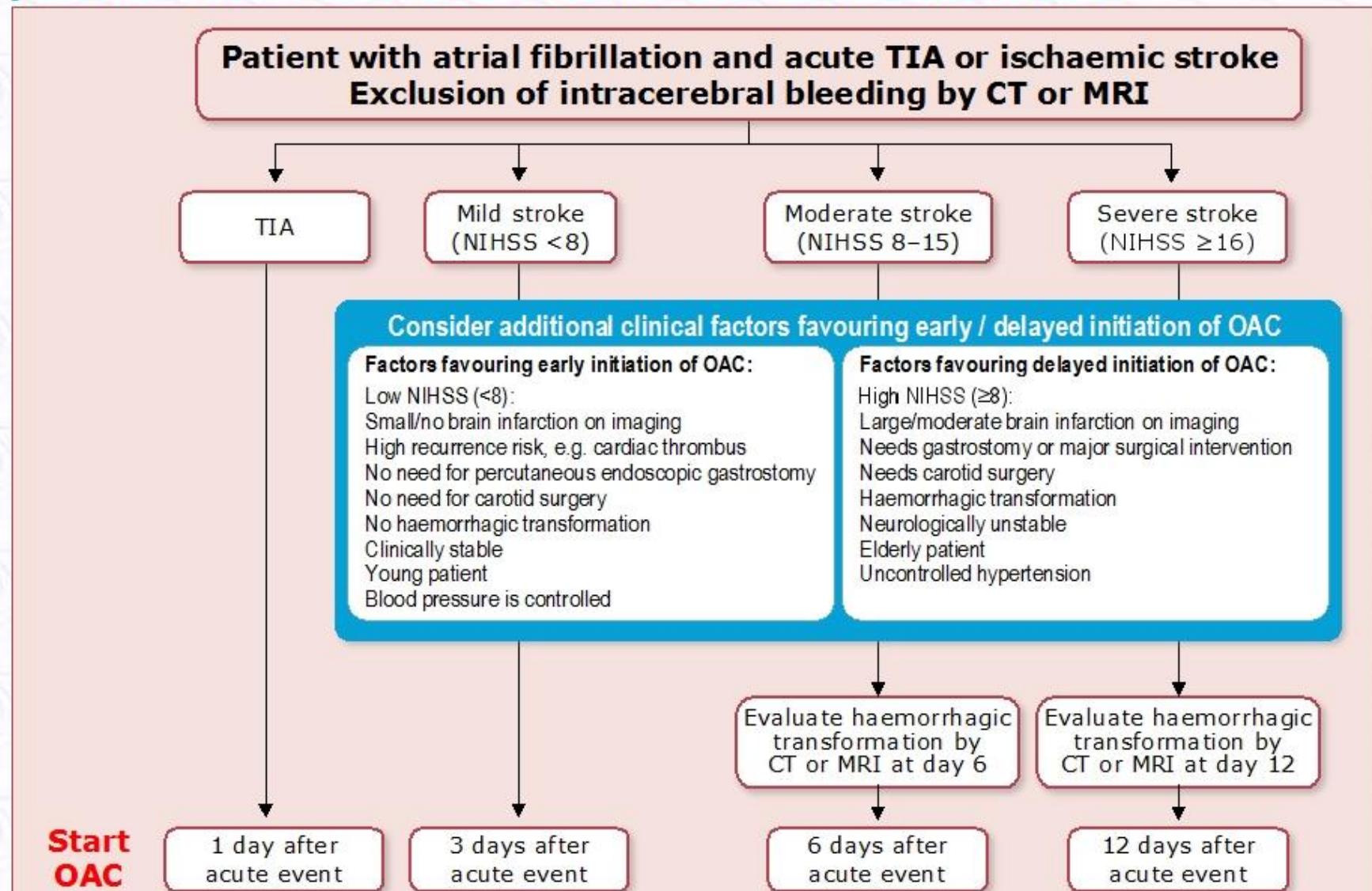
NOACs και αιμορραγία από το πεπτικό

- Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας από το πεπτικό σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών κατά τη χορήγηση νταμπιγκατράνης και ριβαροξαμπάνης
- Οι αιμορραγίες από το πεπτικό αυξάνουν με τη συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων
- Έλεγχος του πεπτικού (κολονοσκόπηση) αυξάνει τη πρώιμη διάγνωση Ca του παχέος εντέρου και μπορεί να μειώσει τις αιμορραγίες που σχετίζονται με κακοήθειες
- Επανέναρξη των NOACs μόλις έχει ελεγχθεί η αιμορραγία σε ασθενείς υψηλού θρομβομβολικού κινδύνου

Αλγόριθμοι αντιπηκτικής αγωγής σε μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή - NOACs



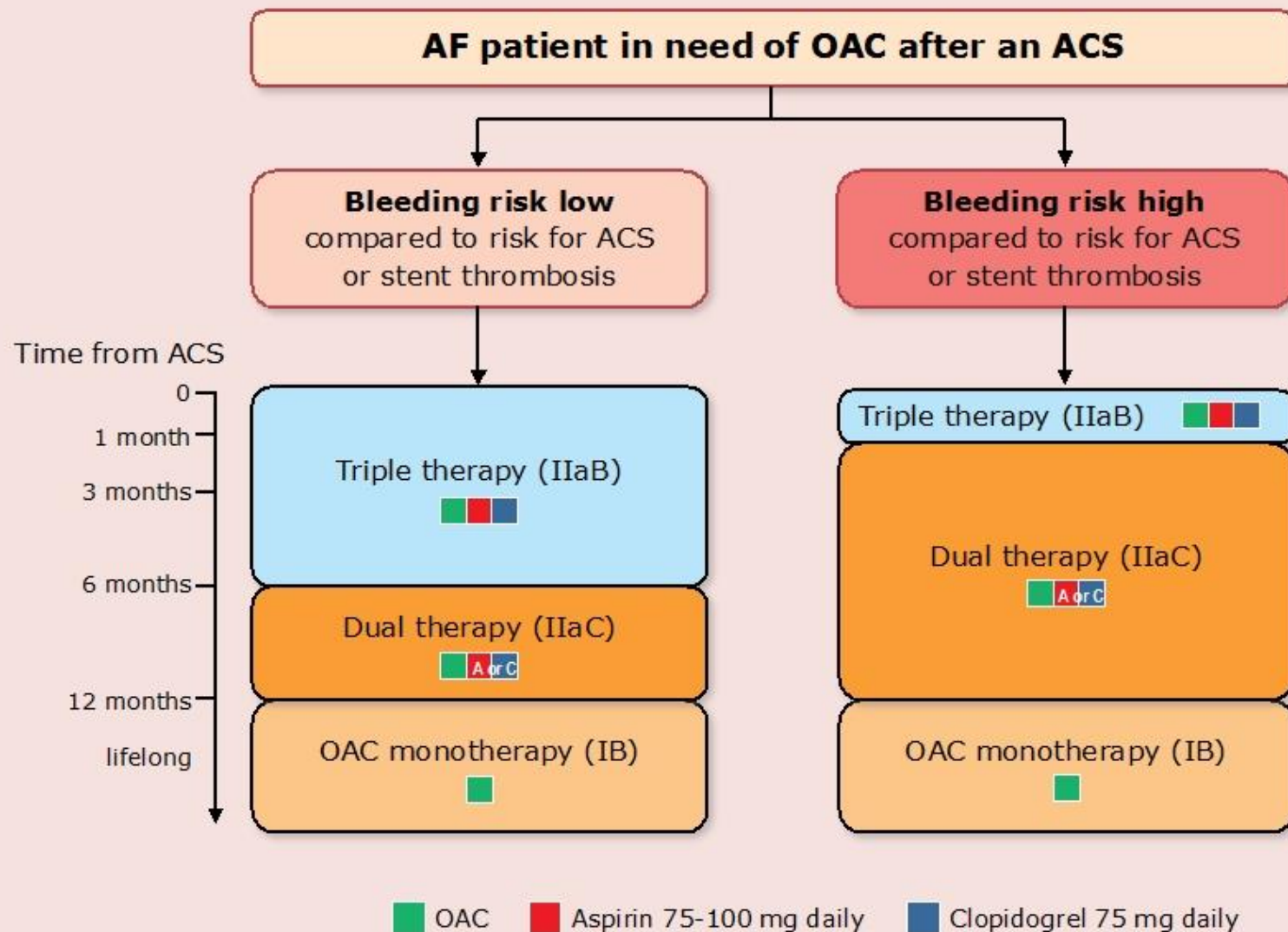
Initiation or continuation of anticoagulation in atrial fibrillation patients after a stroke or transient ischaemic attack



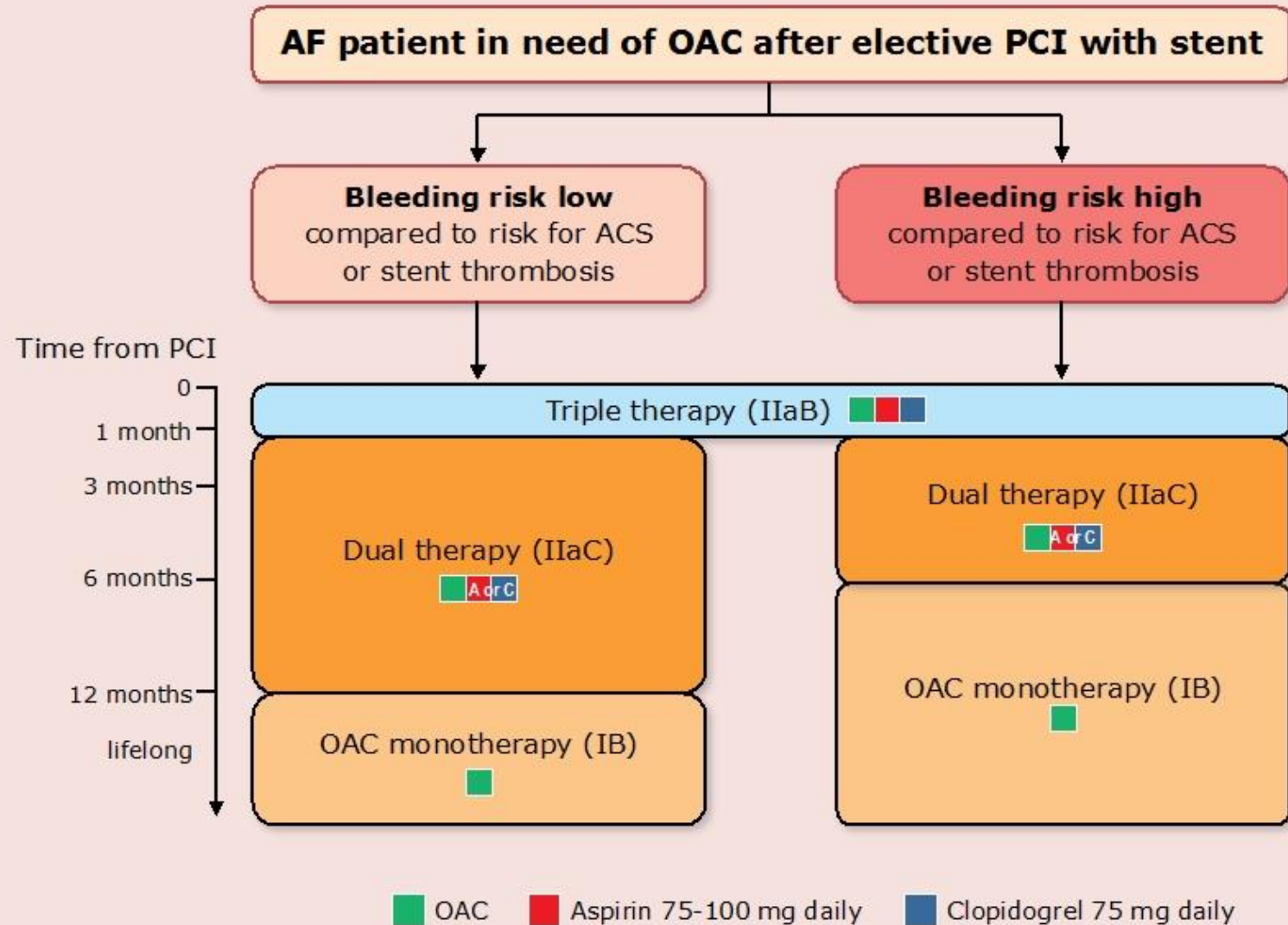
This approach is based on consensus within the Task Force, not on evidence.

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale

Antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome in atrial fibrillation patients requiring anticoagulation



Antithrombotic therapy after elective percutaneous intervention in atrial fibrillation patients requiring anticoagulation



Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients with AF

Modifiable bleeding risk factors:

Hypertension (especially when systolic blood pressure is > 160 mmHg)

Labile INR or time in therapeutic range <60% in patients on vitamin K antagonists

Medication predisposing to bleeding, such as antiplatelet drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs

Excess alcohol (≥ 8 drinks/week)

Potentially modifiable bleeding risk factors:

Anaemia

Impaired renal function

Impaired liver function

Reduced platelet count or function

Non-modifiable bleeding risk factors:

Age (>65 years) (≥ 75 years)

History of major bleeding

Previous stroke

Dialysis-dependent kidney disease or renal transplant

Cirrhotic liver disease

Malignancy

Genetic factors

Biomarker-based bleeding risk factors:

High-sensitivity troponin

Growth differentiation factor-15

Serum creatinine/estimated CrCl